Fludarabine-totale lichaamsbestraling (FLU-TBI) versus totale lymfoide bestraling en anti-thymocytenglobuline (TLI-ATG) als voorbereiding op een mini-allogene stamceltransplantatie

Gepubliceerd: 25-11-2008 Laatst bijgewerkt: 08-05-2024

Het huidige onderzoek wil twee niet-myeloablatieve regiems vegelijken welke momenteel worden gebruikt in twee grote transplantatie centra in Amerika voor patienten met een HLA identieke donor of niet familiare donor. De groep uit Seattle krijgt 2 Gy…

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32010

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
TBI versus TLI als voorbereiding op een minitransplantatie

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening
minitransplantatie / GvHD

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allogeen, minitransplantatie, TBI, TLI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

Vergelijken van het voorkomen van graad II-IV acute GvHD tussen de 2 groepen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

1. Hematologische engraftment (volledig bloed en T cel chimerisme) vergelijken

en het voorkomen van graft rejection evalueren

2. vergelijken van het voorkomen van graad I-IV en III-IV acute GvHD in de 2

groepen

3. vergelijken van het voorkomen van chronische GvHD in de 2 groepen

4. vergelijken van de kwaliteit en timing en immunologische herstel in de 2

groepen

5. vergelijken van het voorkomen van bacteriele, schimmel en virale infecties

in de 2 groepen

6. vergelijken van de mate van relapse, overlijden zonder relapse.

progressie-vrije overleving en totale overleving in de 2 groepen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alloreaktiviteit van donor immunocompetente cellen in het stamcel tranplantaat tegen ontvanger tumor cellen speelt een belangrijke rol in het bestrijden van maligniteiten na een allo-HCT (graft-versus-tumor (GVT) effect). Dit GVT effect is zo sterk dat de standaard behandeling na een relapse na conventionele HCT bestaat uit de toediening van donor lymphocyten infusies (DLI) die in 20-70 % van de gevallen, afhankelijk van de ondeliggende ziekte een CR kunnen induceren. Gebaseerd op studies in een muizen model is een ander niet-myeloablatief regiem ontwikkeld dat resulteert in een groter aantal NK-T regulatoire cellen, en daardoor resulteerde in lagere incidentie van acute GVHD. Dit regiem bestaat uit total lymphoid irradiation (TLI; 8 Gy) en ATG (Thymoglobulin, 7.5 mg/kg total dose), gevolgd door post-transplant immunosuppression met MMF en CSP. De eerste resultaten in 37 patienten leerden ons dat dit beleid inderdaad resulteerde in een lage incidentie van graad II-IV acute GVHD (1 van 37 patienten) terwijl graft-versus-tumor effecten blijkbaar bleven bestaan in 23 patienten.

Doel van het onderzoek

Het huidige onderzoek wil twee niet-myeloablatieve regiems vegelijken welke momenteel worden gebruikt in twee grote transplantatie centra in Amerika voor patienten met een HLA identieke donor of niet familiare donor. De groep uit Seattle krijgt 2 Gy TBI met fludarabine (90 mg/m²) versus de groep uit Stanford waar 8 Gy TLI gecombineerd wordt met ATG

Onderzoeksopzet

Het betreft eeen multicenter gerandomiseerd onderzoek waarbij 2 conditioneringen vergeleken worden: TBI versus TLI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het conditioneringsregiem bestaat uit ofwel TBI arm ofwel TLI. Deze beide behandelingen zijn uitgebreid gepubliceerd in de literatuur en routine gewijs in gebruik bij de deelnemende centra.

Inschatting van belasting en risico

De gebruikte stralingsbelasting is laag in beide studiearmen

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25
6229 HX Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P. Debeyelaan 25
6229 HX Maastricht
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

PATIENTEN;Ziekten:
Hematologische maligniteiten histologisch bevestigd en niet snel progressief
- AML in CR (gedefinieerd als *5% blasten in BM en geen blasten in perifere bloed
- MDS met *5% blasten in BM en afwezigheid van blasten in perifere bloed
- CML in Chronische Phase
- MPS (myeloproliferatieve aandoeningen) zonder blastencrisis en zonder uitgebreid BM fibrose

- ALL in CR
- MM zonder snelle progressie
- CLL
- NHL (agressieve NHL moet chemotherapie gevoelig zijn)
- Hodgkin chemotherapie gevoelig;Klinische situatie
Theoretisch gezien indicatie voor een standaard allogene transplantatie, maar niet geschikt omdat:
- leeftijd > 50 jaar
- onacceptabele eind orgaan funktie
- weigering patient;Indicatie voor standaard autologe transplantatie (mini-allogene transplantatie binnen 2-6 mnd na standaard autologe transplantatie uitvoeren);Andere inclusie criteria:
- man of vrouw, vruchtbare patienten moeten betrouwbare anticonceptie methoden gebruiken
- leeftijd * 75 jaar
- informed consent gegeven door patient of zijn /haar voogd wanneer patient minderjarig;DONOREN
- relatie tot ontvanger (tweeling, ouder, kind) of niet familiar
- man of vrouw
- elke leeftijd
- 10 van 10 (HLA-A, -B, -C, -DRB1 en DQB1) HLA identiek
- gewicht > 15 kg (ivm leucoferese)
- voldoen aan criteria voor allogene PBSC donatie volgens standaard procedures
- informed consent gegeven door donor of zijn / haar voogd als hij / zij minderjarig is (volgens standaard procedures centrum)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- elke voorwaarde die niet voldoet aan inclusie criteria
- HIV positief
- Niet-hematologische maligniteiten (behalve niet-melanoom huidkanker) < 3 jaar voor nonmyeloablatieve HCT
- beperkte levensverwachting door een ziekte buiten de maligniteit
- toediening cytostatatica tot 3 weken voor de start van de conditionering (uitgezonderd hydroxyurea of imiatinib)
- CZS infiltratie, refractaire voor intrathecale chemotherapie
- terminale organ failure behalve nierfalen (dialyse is geaccepteerd)
a. hart: symptomatische coronairlijden of ander hartfalen welke therapie vraagt; ejectie fractie <35%, ongecontroleerde aritmie, ongecontroleerde hypertensie
b. longen: DLCO <35% en/of continu zuurstof toegediend krijgen
c. lever: ernstig leverfalen, levercirrose met bewijs van portale hypertensie, hepatitis als gevolg van alcoholgebruik, oesophagusvarices, bekend met bloedingen van oesophagus varices, hepatiasche encephalopathie, niet te corrigeren hepatische dysfunctie blijkend uit een verlengde PT, ascites tgv portale hypertensie, abces (bacterieel of schimmel) lever,

obstructie galwegen, chronische virale hepatitis met totaal serum bilirubine >3mg/dl, symptomoatisch gallijden.
- ongecontroleerde infectie
- Karnofsky score < 70%
- vruchtbare man of vrouw die niet bereid is anticonceptie te gebruiken gedurende en tot 12 maanden na de behandeling
- vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft
- eerdere radiotherapie met 2 Gy bij TBI en Gy TLI 8;DONOR
- elke voorwaarde die niet voldoet aan inclusiecriteria
- niet in staat een leucoferese te ondergaan vanwege slechte vaten of andere reden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-02-2009
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ATG
Generieke naam:	thymocytenglobuline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	fludara
Generieke naam:	fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO Datum:	25-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-002548-12-NL
CCMO	NL22777.068.08