

Is het vroeg (re)vaccineren na ALL behandeling zinvol?

Evaluatie van verlies van afweer, in de vorm van antistoffen en reactie op (re)vaccinatie bij kinderen na ALL-behandeling.

Gepubliceerd: 20-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Vaststellen van effect van vroege (re)vaccinaties na de huidige intensieve chemotherapie voor ALL. Dit moet leiden tot een vaccinatie advies ten behoeve van deze patiëntengroep. Daarnaast zal er aandacht zijn voor het verschil in immuunrespons op een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33573

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EVA studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute lymfatische leukemie, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: foundation for children with cancer (stichting kika)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfatische leukemie, kinderen, secundaire immuundeficiëntie, vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Is het mogelijk om kinderen met acute lymfatische leukemie, behandeld volgens het ALL -10 protocol (MR), al op 3 maanden na het beeindigen van de chemotherapiebehandeling te vaccineren?

Oftewel, is er sprake van een viervoudige titer stijging en/of wordt een beschermende titer waarde na 4 weken bereikt? Is er sprake van een respons? (wel of geen geheugenverlies?)

2. Leidt vaccinatie met een of 2 dosissen van het 7-valent conjugaat pneumokokken vaccin (PCV-7) 3 respectievelijk 4 maanden na het beeindigen van de chemotherapie tot voldoende bescherming, gedefinieerd als een antistoftiter van $>0,35$ microgram/ml.

3. Leidt vaccinatie met het 23-valent polysacchariden pneumokokken vaccin, als booster na vaccinatie met het PCV-7 conjugaatvaccin, tot voldoende bescherming, gedefinieerd als een antistoftiter van $>0,35$ microgram/ml. Oftewel, is de T cell onafhankelijke afweerreactie voldoende? Zoniet, zou dit kunnen betekenen

dat deze kinderen vatbaarder zijn voor omkapselde bacterieën.

Secundaire uitkomstmaten

Is er correlatie tussen het immunologisch herstel op celniveau met vermogen tot goede antistof respons na vaccinatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige intensieve chemotherapie voor kinderen met ALL (acute lymfatische leukemie) heeft geleid tot een steeds betere 5-jaars overleving welke nu de 90%, in plaats van de eerdere 80%, benadert. (1-5) Chemotherapie is echter immuunsuppressief met afname m.b.t. aantallen B- en T-cellen en immuunfunctie zoals bv. immuunglobulinen-productie. Gevoeligheid voor infecties tijdens behandeling is thans een belangrijke bron van morbiditeit en mortaliteit (door o.a. pneumokokken). Iedere patient die na de behandeling overlijdt ten gevolge van een infectieuze oorzaak is er in deze groep volgens ons een teveel. Er zijn onvoldoende gegevens over de incidentie van *vaccin preventable* ziekten bij kinderen met ALL na behandeling met chemotherapie.

De duur van de door chemotherapie geïnduceerde immuunschade is niet bekend, evenmin als het effect van de huidige intensieve chemotherapie (ALL-10 protocol). De aantallen B en T-cellen stijgen vanaf 3 maanden na einde behandeling maar een compleet herstel dit kan tot 1 jaar duren. (6-10,15,16) Het aantal B cellen herstelt zich sneller dan de CD4 T helper cellen. (17-20) T cel geheugencellen blijven meestal intact. (21) Toch is er sprake van immunologisch geheugenverlies want de respons op (re) vaccinatie na het beëindigen van de chemotherapie is onvolledig in sommige patiënten. (22,23) Snelle (re-) vaccinatie moet de kwetsbare periode voor potentieel zeer bedreigende ziektebeelden zo kort mogelijk houden. Een recent onderzoek liet een goede respons zien op (re)vaccinatie (H. Influenzae B, Tetanus, Meningokok C, Polio and Mazelen) 6 maanden na het beëindigen van de chemotherapie. (25) De mate van respons kan verschillen voor geconjugeerde (T cel afhankelijke) en polysacchariden (T cel onafhankelijke) vaccins respectievelijk het pneumokokken conjugaat vaccin en het polysacchariden vaccin; dit werd nog niet eerder onderzocht. Beide types pneumokokken vaccins zijn door ons opgenomen in het (re) vaccinatieprogramma mede op basis van het feit dat invasieve pneumokokken infecties 10x vaker voorkomen in deze patientengroep. (12) Daarnaast zorgt het 23- valent polysaccharide vaccin in deze hoge risico groep voor bredere bescherming dan het 7 valent conjugaat vaccin.

Doel van het onderzoek

Vaststellen van effect van vroege (re)vaccinaties na de huidige intensieve chemotherapie voor ALL. Dit moet leiden tot een vaccinatie advies ten behoeve van deze patiëntengroep. Daarnaast zal er aandacht zijn voor het verschil in immuunrespons op een pneumokokken conjugaat vaccin ten opzichte van het polysacchariden vaccin.

Onderzoeksopzet

Prospectieve multicenter studie.

Patiënten zullen gerevaccineerd worden met de DKTP-Hib, BMR, MenC en Pneu vaccinaties uit het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma. Daarnaast krijgen ze een eenmalige vaccinatie met Pneumo 23 (polyvalent vaccin, T cel onafh.), niet standaard opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma.

Antistoftiters en de mate van seroconversie zullen in serum gemeten worden 4 weken na elke vaccinatie. We noemen de proportie patiënten die postvaccinatie beschermd zijn de responders in de responder analyse. Ook zal in een subgroep, pre- en postvaccinatie, dmv flowcytometrie, gekeken worden naar de correlatie tussen antistoftiters en het immunofenotype.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen gevaccineerd worden volgens het volgende schema: T= -1 maand - Invullen van een vragenlijst mbt vaccinatiestatus etc. T=0 maanden (na het beëindigen van de ALL behandeling met een variatie ± 2 weken) - Venapunctie (VP) 1 : - Immunofenotypering (alleen in UMC Utrecht) - Serostatus DKTP-Hib, BMR, MenC, Pneu - Indien een patient al reeds beschermd is tegen een vaccin-preventable disease op t-0 zal het vaccin niet gegeven worden - Indien een patient volledig beschermd is tegen alle ziekten wordt de patient geexcludeerd voor de rest vd studie T=3 maanden (± 2 weken) - VP 2 - Serostatus DKTP-Hib, BMR, MenC, Pneu - Immunofenotypering (alleen in UMC Utrecht) - Vaccinatie in beide bovenarmen: - DKTP-HiB vaccine (Pediocell+Hib®): 0,5 ml i.m. - 7-Valent Pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar®): 0,5 ml i.m. T=4 maanden (± 2 weken) - VP 3 - Serostatus DKTP-Hib, BMR, MenC, Pneu - Vaccinatie - 7-Valent Pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar®): 0,5ml i.m. - Meningococcus type C conjugate vaccine (NeisVac-C®): 0,5 ml i.m. T=5 maanden (± 2 weken) - VP 4 - Serostatus DKTP-Hib, BMR, MenC, Pneu T= 6 maanden (± 2 weken) - VP 5 - Serostatus DKTP-Hib, BMR, MenC, Pneu - Immunofenotypering (alleen in UMC Utrecht) - Vaccination in beide bovenarmen: - Pneumococcal vaccine 23-valent polysaccharide (Pneumo 23®): 0,5 ml i.m - BMR-Vaccine RIVM: 0,5 ml s.c. (upper arm) T= 7 maanden (± 2 weken) - VP 6 - Serostatus DKTP-Hib, BMR, MenC, Pneu

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

6 venapuncties

maximaal 5 i.m. injecties

maximaal 1 s.c. injectie

Risico:
Vaccinatie reactie

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten die de behandeling voor acute lymfatische leukemie volgens SKION-protocol ALL-10 (Medium Risk) hebben afgerond.

Leeftijd: 3-21 jaar (inclusie criteria voor start ALL 10 protocol is >1j en < 19 j, duur van behandeling is 2 jaar)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vaccinreactie in voorgeschiedenis

Syndroom van Down

Stamceltransplantatie in VG

Gewetensbezwaren tegen vaccinatie

Patienten met een aangeboren afweerstoornis

Patienten met een ALL, Standard Risk (SR) en High Risk (HR) volgens ALL -10 protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2009
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMR vaccin
Generieke naam:	bof, mazelen, rode hond (levend)

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NeisVac-C
Generieke naam:	Meningokokken vaccin, tetanus conjugaat van meningococcon polysaccharide, groep C
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pediacel
Generieke naam:	difterietoxine, geadsorbeerd, heaemophilus influenzae B polysaccharide geconjugeerd met toxoid, pert
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pneumo 23
Generieke naam:	Pneumo 23, pneumokokken 23 valent polysaccharide vaccin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prevenar
Generieke naam:	Prevenar, conjugaat pneumokokken vaccin, pneumokokken/polysaccharide/gezuiverd/heptivalent/aluminium
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2008-008278-29-NL
CCMO	NL16858.000.09