

Veiligheid en effectiviteit van interleukine-1-remmer anakinra ter preventie van mucositis en koorts tijdens neutropenie bij patiënten met multipel myeloom die een autologe stamceltransplantatie ondergaan na hoge-dosis melfalan

Gepubliceerd: 08-12-2016 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het primaire doel van het onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van anakinra te onderzoeken bij patiënten met een multipel myeloom, die behandeling met hoge-dosis melfalan (HDM) ontvangen in de voorbereiding voor een autologe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43066

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SC35 / AFFECT-1

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Lichaamstemperatuuraandoeningen

Synoniemen aandoening

mucositis en febrile neutropenie (darmslijmvliesontsteking en koorts tijdens neutropenie)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Fonds Radboudumc (Radboud Institute for Health Sciences)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anakinra, autologe stamceltransplantatie, febrile neutropenie, mucositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is het vaststellen van de veiligheid van anakinra, evenals de maximaal getolereerde dosis.

Secundaire uitkomstmaten

- De incidentie van febrile neutropenie
- De incidentie van mucositis-gerelateerde koorts
- Het maximale CRP-niveau op dag +9-10
- Het dagelijks gemiddelde CRP-niveau
- Intestinale mucositis zoals gemeten via de area-under-the-curve van reciproke citrulline-niveau's
- Klinische mucositis zoals vastgesteld m.b.v. de daily mouth score en daily gut score.
- Dagen met koorts (* 38,2° C)
- Dagen met koorts (* 38,5° C)
- Gemiddelde dagelijkse ochtendtemperatuur
- Incidentie van bloedbaan-infecties (bacteriëmie)

- Type bacteriëmieën
- Incidentie van aanhoudend positieve bloedkweken op dag +4
- Kwaliteit van leven volgens de EORTC quality of life-questionnaire (QLQ) C30
- Ernst van vermoeidheid volgens de score van de FACIT-Fatigue-vragenlijst
- Korte-termijnsoverleving (100 dagen en 1 jaar)
- Duur van ziekenhuisopname
- Gebruik van systemische antimicrobiële middelen (incidentie en duur)
- Gebruik van pijnstilling (incidentie en duur)
- Gebruik van totale parenterale voeding (incidentie en duur)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mucositis van de mond (orale mucositis) en darmen (intestinale mucositis) is een belangrijke bijwerking van behandeling met intensieve behandeling met chemotherapie en radiotherapie. Het optreden van mucositis is tevens een belangrijke risicofactor voor febriele neutropenie en infecties van de bloedbaan. Deze complicaties zijn zij regelmatig de oorzaak van dosisreducties, vertraging of zelfs de noodzaak tot staken van de therapie, hetgeen de optimale behandeling van de maligniteit tegengaat en de kans op genezing vermindert. Momenteel is er echter geen effectieve therapie beschikbaar die mucositis kan voorkómen of behandelen. Het vinden van een effectieve therapie of preventieve strategie is daarom van groot belang.

Cytokines behorend tot de IL-1-familie zijn betrokken in vele inflammatoire reacties en immuunreacties, maar spelen tevens een belangrijke rol in de pathogenese van mucositis. Het is aangetoond dat remming van IL-1 effectief is in een aantal door IL-1 gemedieerde ziektes, zoals reumatoïde artritis (RA), jicht en Cryopyrin-associated Periodic Syndromes (CAPS). Recent is bij onderzoek in muizen aangetoond dat de recombinant human IL-1 receptor antagonist anakinra effectief is in het verminderen van intestinale mucositis. Om deze reden is onze hypothese dat remming van IL-1 in patiënten die worden behandeld met intensieve chemotherapie in het kader van een hematopoiëtische stamceltransplantatie de incidentie van intestinale mucositis en daardoor febriele neutropenie kan verminderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van anakinra te onderzoeken bij patiënten met een multipel myeloom, die behandeling met hoge-dosis melfalan (HDM) ontvangen in de voorbereiding voor een autologe stamceltransplantatie.

Secundaire doelen zijn het verkrijgen van bloed- en microbiota-monsters voor translationeel onderzoek.

Onderzoeksopzet

Het betreft een mono-center dose-finding-studie met een traditionele 3+3-opzet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen worden behandeld met een dagelijkse intraveneuze dosis anakinra, van dag -2 tot en met dag +12 (dag 0 is de dag van stamceltransplantatie). De vooraf vastgestelde doseringen zijn 100 mg, 200 mg en 300 mg.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Proefpersonen ontvangen de studiebehandeling met anakinra eenmaal daags intraveneus. Vergeleken met standaardbehandeling buiten studieverband, wordt driemaal per week extra bloedonderzoek verricht (totaal volume 100 mL), en tweemaal per week monsters van de ontlasting en orale uitstrijkjes. Bovendien worden van dag +4 tot en met dag +12 extra bloedkweken afgenomen (totaal volume 120 mL). Tevens wordt gevraagd aan proefpersonen om een tweetal vragenlijsten in te vullen, op vier tijdstippen, met betrekking tot kwaliteit van leven en ernst van vermoeidheid.

Risico:

Het effect van anakinra op mucositis en op basis daarvan de verwachte verminderde incidentie van febriele neutropenie en infecties is nog niet vastgesteld. Als anti-inflammatoir middel, zou anakinra de tekenen van infecties kunnen maskeren, en de immunosuppressieve effecten kunnen het risico op infecties verhogen. Tevens zijn neutropenie en hoofdpijn bekende bijwerkingen van anakinra. Echter, in eerdere onderzoeken in ontvangers van stamceltransplantaties ging het gebruik van anakinra niet gepaard met extra bijwerkingen, en werden geen negatieve effecten op engraftment gezien na stamceltransplantatie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
NL

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)

- Leeftijd * 18 jaar
- Gediagnosticeerd met multipel myeloom
- Gepland om een autologe stamceltransplantatie te ontvangen na myeloablatieve therapie met hoge-dosis melfalan
- Wordt behandeld via centraal veneuze catheter (CVC) (triple- of quadruple lumen)
- Kan en wil deelnemen
- Schriftelijk informed consent
- Heeft een negatieve tuberculose-Quantiferon-test

- Heeft negatieve serologie voor actieve Hepatitis B en C
- Heeft negatieve HIV-serologie
- Heeft geen bekende overgevoeligheid voor eiwitten geproduceerd met behulp van Escherichia coli of andere componenten van anakinra
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten akkoord gaan met het gebruiken van adequate anticonceptie (hormoon- of barrière-methode, abstinentie) voorafgaand aan inclusie, tijdens deelname (tijdens behandeling met studiemedicatie) en tot 30 dagen na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onvermogen tot het begrip van de aard en omvang van het onderzoek en de vereiste procedures
- Deelname in een andere studie met onderzoeksbehandeling of gebruik van onderzoeksmedicatie tijdens de periode van stamceltransplantatie (dit betekent dat multipel myeloom-studies over inductie- of onderhoudsbehandeling zijn toegestaan)
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Gediagnosticeerd met amyloïdose of light-chain deposition disease
- ALAT of ASAT hoger dan 2,0 x de bovengrens van normaal van lokale laboratoriumwaarden
- Bilirubine hoger dan 2,0 x de bovengrens van normaal van de lokale laboratoriumwaarden, uitgezonderd benigne indirecte hyperbilirubinemie zoals het syndroom van Gilbert
- Verminderde nierfunctie met eGFR <40 ml/min
- Heeft een levend-verzwakt vaccin ontvangen in de 3 maanden voor baseline
- Recent gebruik van IL-1-remmer, zoals anakinra, reilonaccept of canakinumab, in de 3 maanden voor baseline
- Behandeling met TNF-alfa-remmers (zoals etancercept, adalimumab, infliximab, certolizumab en golimumab)
- Ongecontroleerde bacteriële of virale infecties, of infecties met schimmels, voorafgaand aan de behandeling
- Gedocumenteerde kolonisatie met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO*s) voorafgaand aan registratie, of vastgesteld tijdens screening
- Gedocumenteerde kolonisatie met methicilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA), voorafgaand aan registratie
- Personen die geen antibacteriële profylaxe met quinolonen kunnen ontvangen (vanwege overgevoeligheid)
- Personen met een actieve solide maligniteit voorafgaand aan registratie, uitgezonderd cutane basaalcel- of plaveiselcelcarcinomen
- Mycobacteriële infectie in de voorgeschiedenis
- Personen met intrinsieke aandoeningen van het maag-darmkanaal, waaronder de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, coeliakie en short bowel syndrome.
- Personen met een gelijktijdige medische of psychiatrische aandoening die waarschijnlijk zal interfereren met de studieprocedures of *resultaten, of die naar de mening van de onderzoeker een gevaar zouden vormen voor deelname aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-03-2018
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kineret
Generieke naam:	anakinra
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-004419-11-NL
CCMO	NL59679.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-04-2020

Datum resultaten gemeld: 18-08-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900

URL result

URL

Type

ext

Naam

www.onderzoekbijkanker.nl

URL

Type

int

Naam

M2.3 Relevante publieke websites

URL

Type

int

Naam

M2.3 Relevante publieke websites

URL