

Onderzoek naar behoud en overdracht van hepatitis B virus immuniteit na allogene stamceltransplantatie bij volwassen patiënten met sikkelcelziekte (Protect studie).

Gepubliceerd: 22-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

We willen onderzoeken, in hoeverre de eigen afweer van sikkelcelpatiënten bewaard blijft na allogene HSCT met een HLA-gematchte verwante donor en mixed donor chimerisme. We willen ook onderzoeken, in hoeverre de afweer van de donor wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hemoglobinopathiën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52342

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behoud en overdracht van HBV immuniteit na HSCT bij sikkelcelpatiënten.

Aandoening

- Hemoglobinopathiën

Synoniemen aandoening

hemoglobinopathie, Sikkelcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immuniteit, Mixed chimerisme, Sikkelcelziekte, Stamceltransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De proportie van sikkelcelpatiënten die na niet-myeloablatieve allogene HSCT met een HBV naïeve HLA-gematchte familiedonor hun anti-HBV respons behouden (cohort 1a), vergeleken met sikkelcelpatiënten die geen HSCT ondergaan (cohort 2).

Secundaire uitkomstmaten

De proportie van sikkelcelpatiënten die na niet-myeloablatieve allogene HSCT met een haplo-identieke HBV-naïeve familiedonor hun anti-HBV respons behouden (cohort 1b).

De proportie van sikkelcelpatiënten die na niet-myeloablatieve allogene HSCT met een haplo-identieke of HLA-gematchte familiedonor de anti-HBV immuniteit overnemen van de donor (cohort 3a en 3b).

Immuunrestitutie, gemeten als serum totaal IgG en perifeer bloed

T-lymfocyten subset levels (CD3+, CD4+, CD8+), B-lymfocyten subset levels

(CD19+) en Natural Killer cel aantallen op 3-, 6-, 12- en 24- maanden na de

transplantatie, vergeleken met baseline waardes voor de transplantatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sikkelcelziekte is een erfelijke hemoglobinopathie. De ziekte wordt gekenmerkt door een hemolytische anemie en microvasculaire occlusies met pijncrises als gevolg. Door chronische schade aan verschillende organen, hebben patiënten met sikkelcelziekte een significant kortere levensverwachting. Een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) is op dit moment de enige beschikbare curatieve behandeling.

Recent werd een milde, niet-myeloablatieve conditionering met alemtuzumab (1mg/kg) en lage dosis (3 Gy) totale lichaamsbestraling (TBI) ontwikkeld. In Nederland is deze behandeling in 2018 geïmplementeerd. De ziektevrije overleving, toxiciteit en engraftment percentages lijken veelbelovend. De post-transplantatie setting verschilt echter aanzienlijk ten opzichte van andere transplantatie regimes, welke meestal gebruikt worden ter behandeling van maligne hematologische aandoeningen. Door de milde voorbehandeling ontstaat er na het alemtuzumab/TBI regime mixed donor chimerisme. Meestal eindigen sikkelcelpatiënten na de transplantatie met een stabiel T-cel chimerisme van ongeveer 50%. De helft van de adaptieve immuniteit is dus nog steeds afkomstig van de patiënt. Het is tot nu toe onbekend in hoeverre patiënten hierdoor hun immuunrespons na de transplantatie behouden.

Een andere veelbelovende ontwikkeling is de verbetering van HSCT conditioneringen voor volwassen sikkelcelpatiënten met een haplo-identieke donor. Deze krijgen een intensievere voorbehandeling met antithymocyten globuline, fludarabine, cyclofosfamide, thiotepa en lage dosis (2Gy) totale lichaamsbestraling. Deze behandeling wordt geassocieerd met een snel herstel van immuniteit, ondanks uitgebreide graft versus host disease profylaxe in de vorm van post-transplantatie cyclofosfamide, mycofenolaat mofetil en sirolimus. Na haplo-identieke HSCT worden patiënten volledig donor chimeer en zouden kunnen profiteren van overdracht van de immuniteit van de donor. Twee eerdere studies hebben transfer van immuniteit tegen hepatitis B virus (HBV) naar HSCT ontvangers laten zien. Er is echter ook een grote kans op geleidelijk verlies van beschermende antistoffen. In tegenstelling tot onze studiepopulatie, zijn deze studies uitgevoerd met voor een groot deel intensief voorbehandelde patiënten die een myeloablatieve conditionering ondergingen.

Op dit moment worden alle sikkelcelpatiënten na HSCT opnieuw gevaccineerd volgens het schema dat ook gebruikt wordt voor andere ontvangers van allogene HSCTs. Misschien is dit echter niet nodig. In dit onderzoek willen wij onderzoeken in hoeverre de eigen afweer van sikkelcel patiënten bewaard blijft na de transplantatie. Wij willen ook onderzoeken of afweer van de donor overgedragen kan worden aan de ontvanger van een stamceltransplantatie bij sikkelcelziekte. Hiervoor worden patiënten of diens donoren gevaccineerd met een recombinant HBV-vaccin. Nadien wordt gekeken of de patiënten (HSCT-ontvangers) beschermd zijn tegen het hepatitis B virus en hoelang deze bescherming aanhoudt. Sikkelcelpatiënten, voor wie geen HSCT gepland staat,

zullen gevraagd worden om deel te nemen aan dit onderzoek als controlegroep. Aan de hand van de resultaten van dit onderzoek, zal gekeken worden of de huidige revaccinatie protocollen voor sikkelcelpatiënten kunnen worden aangepast, bij voorkeur in het kader van een grotere post-transplantatie vervolgstudie.

Doel van het onderzoek

We willen onderzoeken, in hoeverre de eigen afweer van sikkelcelpatiënten bewaard blijft na allogene HSCT met een HLA-gematchte verwante donor en mixed donor chimerisme. We willen ook onderzoeken, in hoeverre de afweer van de donor wordt overgedragen aan sikkelcelpatiënten na allogene HSCT met een haplo-identieke of HLA-gematchte verwante donor.

Onderzoeksopzet

Prospectieve observationele cohortstudie. Zes sikkelcelpatienten met een HLA-identieke en zes sikkelcelpatienten met een haplo-identieke donor worden gevaccineerd tegen HBV voor allogene HSCT en gevolgd tot twee jaar na de transplantatie (cohort 1a en cohort 1b). Zes patiënten met sikkelcelziekte die geen HSCT ondergaan worden gevaccineerd als controlegroep (cohort 2). Zes haplo-identieke donoren en zes HLA-identieke donoren van ongevaccineerde ontvangers met sikkelcelziekte worden gevaccineerd tegen HBV voor stamceldonatie (cohort 3a en 3b, respectievelijk). Alle stamceltransplantatie ontvangers krijgen 12 maanden na de transplantatie een booster vaccinatie toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Door het uitvoeren van deze studie kunnen wij belangrijke kennis opdoen over het behoud en de overdracht van de immuunrespons tegen vaccinaties in de post-transplantatie periode bij sikkelcelpatiënten. Mogelijkerwijs kan hierdoor in de toekomst revaccineren van deze patiëntengroep op een verantwoorde manier achterwege worden gelaten. Dit zou patiënten veel ziekenhuisbezoeken, injecties, bijwerkingen en ook gezondheidszorgkosten besparen. Wij gebruiken voor deze studie een recombinant HBV-vaccin, omdat het naar verwachting een hoog percentage beschermende antistoftiter induceert. Het HBV-vaccin is effectief en veilig. Daarom schatten wij het risico voor patiënten en donoren om deel te nemen aan deze studie als zeer laag in. De verwachte informatieopbrengst en de verwachte bescherming tegen HBV voor de patiënt, wegen zwaarder dan de potentiële bijwerkingen van het HBV-vaccin. Daarnaast adviseren de meeste richtlijnen een HBV-vaccinatie na allogene stamceltransplantatie en is de HBV-vaccinatie sinds 2011 tevens opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd 16 jaar of ouder
- Diagnose sikkelcelziekte, vastgesteld door middel van high performance liquid chromatography (HPLC) analyse (niet van toepassing voor deelnemende donoren)
- Indicatie voor een allogene HSCT met een HLA-identieke of haplo-identieke familiedonor en deze transplantatie moet gepland zijn (niet van toepassing voor patiënten in cohort 2 (controlegroep) en deelnemende donoren)

- Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere infectie met hepatitis B virus (positieve HBsAG, anti-HBs, anti-HBc en/of HBV DNA)
- Voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immunosuppressieve medicatie
- HIV-infectie
- Bekende allergie voor gisten of andere bestanddelen van het vaccin
- Donor met hepatitis B virus infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-07-2021
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CCMO	NL77161.018.21