

INFORMATIEFORMULIER VOOR PATIËNTEN BEHOREND BIJ PROTOCOL

LUMC 2001-02

“Een gerandomiseerde studie met G-CSF voor patiënten met “ernstige” of “zeer ernstige” aplastische anemie die behandeld worden met antithymocyten globuline (ATG) en Cyclosporine A”

Bij u werd recent vastgesteld dat u lijdt aan aplastische anemie (SAA). Aplastische anemie is een ziekte van het beenmerg waarbij de aanmaak van alle soorten bloedcellen sterk verminderd is (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes). Als gevolg daarvan kunt u klachten hebben van bloedarmoede (vermoeidheid, kortademigheid), bloedingsproblemen en mogelijk levensbedreigende infecties. De standaard behandeling van patiënten met deze vorm van aplastische anemie bestaat uit het toedienen van antithymocyten globuline (ATG) in combinatie met Cyclosporine A (CSA). Bij ongeveer 60% van de patiënten verbeteren de bloedwaarden zodanig dat zij niet meer transfusieafhankelijk zijn. Het effect van de therapie wordt vaak pas na enkele maanden gezien.

Doel en achtergrond van de studie

In deze studie wordt onderzocht of toevoeging van G-CSF aan de behandeling van ATG en Cyclosporine A een gunstig effect heeft op het herstel van de bloedgetallen. G-CSF (Granulocyten-Colony Stimulerende Factor) is een groeifactor die in geringe hoeveelheden door de mens zelf wordt gemaakt en een rol speelt bij de productie van de witte bloedcellen. G-CSF is een geregistreerd geneesmiddel dat kan worden toegediend bij patiënten met lage aantallen witte bloedcellen. In een eerdere studie is aangetoond dat G-CSF een snelle toename van witte bloedcellen in patiënten met aplastische anemie kan geven. Het is echter niet duidelijk of het toedienen van G-CSF ook het lange termijn effect gunstig beïnvloedt. Wanneer u reageert op de behandeling dan zal na \pm 120 dagen onderzocht worden of een 2e behandeling met ATG alsnog een goed effect kan geven.

Procedure

In deze studie wordt onderzocht of toevoeging van G-CSF aan de behandeling met ATG en CSA een gunstig effect heeft op het aantal bloedcellen op korte en lange termijn in vergelijking tot de standaard behandeling. Wanneer u geschikt bent voor de studie wordt u door loting toegewezen aan één van de twee behandelgroepen. Groep A krijgt de standaard behandeling bestaande uit ATG en Cyclosporine A. Groep B krijgt naast de standaard behandeling ook G-CSF toegediend. U heeft een gelijke kans (50%) om in groep A of groep B ingedeeld te worden. U zult opgenomen worden gedurende \pm 8 dagen. Tijdens deze opname wordt u behandeld met ATG, dat toegediend wordt via een infuus. Om een allergische reactie tegen ATG te voorkomen wordt u gedurende 28 dagen behandeld met Prednison. Verder krijgt u 2x per dag Cyclosporine in tablet vorm. Deze medicatie start op de eerste dag van de ATG en wordt voortgezet gedurende de studie. G-CSF start een week nadat u de eerste dosis ATG heeft gekregen. Het wordt dagelijks toegediend via een onderhuidse injectie. Deze onderhuidse injectie wordt eerst in het ziekenhuis gegeven. Hier wordt u ook geleerd om deze injecties aan uzelf te geven. De duur van de G-CSF behandeling is afhankelijk van het effect van de medicatie. De dosering G-CSF zal worden aangepast op basis van het aantal witte bloedcellen.

De studieduur is 240 dagen. Indien er bij dag 120 geen effect van de behandeling op de bloedcellen wordt gezien wordt onafhankelijk van de studiearm een nieuwe randomisatie

uitgevoerd om te onderzoeken of een tweede behandeling met ATG van enig nut is. De kans op een tweede behandeling met ATG wordt wederom bepaald door het lot. Voor de behandeling met ATG zult u weer 8 dagen in het ziekenhuis opgenomen worden. U heeft een gelijke kans (50%) om wel of niet voor een tweede behandeling met ATG in aanmerking te komen. Dit is dus alleen voor patiënten die geen effect van de behandeling vertonen op dag 120.

Evaluatie

Voor deze studie hoeft u alleen tijdens de ATG toediening in het ziekenhuis opgenomen te worden. Tijdens de rest van de studie wordt u regelmatig op de polikliniek verwacht voor controle van uw lichamelijke conditie en voor bloedafnames. Er worden in dit protocol geen extra bloedafnames bij u verricht. Rond dag 120, dag 240 en dag 365 wordt een beenmergpunctie verricht zodat de veranderingen in uw beenmerg bepaald kunnen worden.

Mogelijke risico's en bijwerkingen

ATG kan koorts veroorzaken en soms huiduitslag, zwelling van de extremiteiten en het gezicht, botpijn, hoofdpijn, vermindering van het aantal bloedplaatjes en witte bloedcellen, lage bloeddruk en vernauwing van de luchtwegen. Deze laatste 2 bijwerkingen kunnen in zeldzame gevallen levensbedreigend zijn. Tevens kan serumziekte optreden. Dit is een ziektebeeld waarbij gewrichtspijnen, koorts en soms een huiduitslag kan optreden. Om serumziekte te voorkomen wordt u behandeld met Prednison gedurende 28 dagen.

Cyclosporine A kan verhoogde bloeddruk veroorzaken of effect hebben op de nieren, de lever en het zenuwstelsel, wat tot uiting kan komen in trillen, bibberen of toevallen. Tevens kan verdikking van het tandvlees optreden. Zowel ATG als Cyclosporine kunnen een verhoogde kans op infecties geven.

De meest voorkomende bijwerking van onderhuidse injecties met G-CSF is milde tot matige botpijn. Bijwerkingen die minder vaak optreden zijn gewrichtspijn, ontsteking van een bloedvat en bloed of eiwit in de urine. Andere zeldzame bijwerkingen zijn overgevoelighedsreacties, vergroting van de milt, verlaging van de aantallen bloedplaatjes en rode bloedcellen. Het is onbekend of langdurig gebruik van G-CSF effect heeft op de botdichtheid. Onderhuidse injecties kunnen tijdelijk ongemak en mogelijk lokale infectie van de huid rond de injectie plaats veroorzaken.

Bij aplastische anemie patiënten is er een kans van 5-15% om een myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie te ontwikkelen. Het is niet bekend of dit bij het natuurlijk verloop van aplastische anemie hoort of dat het beïnvloed wordt door de behandeling van de ziekte met ATG of Cyclosporine. Het is totaal onbekend of en welke rol G-CSF hierin zou kunnen spelen.

Mogelijke voordelen en andere behandelingsmogelijkheden

Het is bekend dat de standaard behandeling met ATG en Cyclosporine in circa 60% van de patiënten met aplastische anemie leidt tot een zodanige toename van de bloedgetallen dat er geen bloedtransfusies meer nodig zijn. Vaak worden de bloedgetallen helemaal normaal. In ongeveer 30% van deze patiënten vindt toch weer een terugslag plaats, waarbij hun bloedgetallen weer dalen. Het mogelijke voordeel van een combinatiebehandeling met G-CSF is dat het de bloedgetallen eerder en meer kan verhogen bij sommige patiënten met aplastische anemie. Het is onbekend of u bovengenoemd of enig ander voordeel zoals minder infecties van deze behandeling zal hebben.

Alternatieve behandelingen

Indien u niet deel wilt nemen aan dit onderzoek zullen wij u onze standaard behandeling ATG en Cyclosporine A aanbieden.

Vrijwilligheid van deelname

Uw medewerking aan dit onderzoek is vrijwillig. Als u toestemming geeft om aan dit onderzoek mee te doen, heeft u te allen tijde de vrijheid om op die beslissing terug te komen. U hoeft hiervoor geen verklaring te geven. Het wel of niet meedoen heeft op geen enkele wijze gevolgen voor uw verdere behandeling of de verstandhouding met uw arts. Ook uw behandelend arts kan uw deelnemen aan het onderzoek stopzetten als hij of zij vindt dat dit in uw situatie beter is. Hij of zij bespreekt dit dan met u. Neemt u rustig enige bedenktijd voordat u beslist of u mee doet of niet. U kunt deze informatie dan nog eens bespreken met uw partner/familie/huisarts of anderen.

Vertrouwelijkheid van gegevens

U kunt ervan verzekerd zijn dat alle gegevens die tijdens dit onderzoek over u verzameld worden vertrouwelijk behandeld worden en dat niet bevoegde buitenstaanders geen inzage hebben in uw gegevens. Wel lichten wij uw huisarts in over uw deelname aan dit onderzoek.

Verzekering

Deze studie vindt plaats in samenwerking met de "European Group for Blood and Marrow Transplantation". Deze organisatie heeft een verzekering afgesloten waaruit eventuele schade als gevolg van het onderzoek betaald kan worden. Als u vindt dat u schade heeft ondervonden als gevolg van het onderzoek waaraan u meedoet (of heeft mee gedaan) kunt u het beste met uw behandelend arts bespreken hoe het met de verzekering is geregeld.

Tot slot

Heeft u naar aanleiding van deze informatie nog vragen over dit behandelingsprotocol dan kunt u zich wenden tot uw behandelend arts of Prof. dr. E. Vellenga via telefoonnummer 050 - 3612354. Indien u informatie wenst te ontvangen van een onafhankelijk arts die niet direct is betrokken bij dit onderzoek dan kunt u zich wenden tot Dr. J. van der Meer via telefoonnummer 050 -3612791.

Prof. dr. E. Vellenga
Groningen, 3 juli 2002

PATIËNTEN – TOESTEMMINGSFORMULIER

Hierbij verklaar ik dat ik vrijwillig deelneem aan het behandelingsprotocol:

LUMC 2001-02: Een gerandomiseerde studie met G-CSF voor patiënten met “ernstige” of “zeer ernstige” aplastische anemie die behandeld worden met antithymocyten globuline (ATG) en Cyclosporine

Ik ben over dit protocol ingelicht door mijn arts.

Hij / zij heeft mij verteld over het doel en de opzet van het onderzoek en over de mogelijke risico's. Ik heb de patiënteninformatie gelezen en begrepen, en mijn vragen over het onderzoek zijn beantwoord.

Het is mij bekend dat ik het recht heb om mij op ieder ogenblik, zonder opgaaf van redenen, uit het onderzoek terug te trekken.

Ik ben mij ervan bewust dat de gegevens over mijn behandeling tijdens dit onderzoek in anonieme vorm ter beschikking zullen staan aan de onderzoekers die het protocol hebben opgesteld en dat de gegevens van de klinische testen samen met de gegevens van andere patiënten gebruikt zullen worden voor analyse naar het effect van deze behandeling.

Plaats: Datum: Naam patiënt: Handtekening:
..... .. /..... /..... ..

Ik heb de klinische studie met deze patiënt besproken in een voor hem/haar toepasselijke en begrijpelijke taal. Ik heb – naar mijn mening – deze patiënt volledig ingelicht over de aard van de studie en de mogelijke voor- en nadelen en ik denk dat deze patiënt de uitleg heeft begrepen.

Plaats: Datum: Naam behandelend arts: Handtekening:
..... .. /..... /..... ..