

# پروتکل کارآزمایی بالینی مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران

۱۴۰۵/۰۳/۰۵

**بررسی اثربخشی دوز بالای ویتامین سی تزریقی بر شدت بیماری پیوند علیه میزبان پس از پیوند آلوژنیک سلول های بنیادی خون ساز: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سو کور با شاهد دارونما**

## چکیده پروتکل

### هدف از مطالعه

بررسی اثربخشی دوز بالای ویتامین سی بر شدت بیماری پیوند علیه میزبان پس از پیوند آلوژنیک سلول های بنیادی خون ساز

### طراحی

کارآزمایی بالینی آینده نگر، تک مرکزی، سه سو به کور، تصادفی، کنترل شده با دارونما. جهت تصادفی سازی از روش Balance Blocked Randomization و با استفاده از نرم افزار Stata استفاده خواهد شد. این مطالعه بر روی 260 بیمار بستری در بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی انجام خواهد شد. پس از رسیدن تعداد بیمار به 28 نفر، یک interim analysis انجام خواهد گرفت و بر اساس آن نسبت به ادامه مطالعه تصمیم گیری خواهد شد.

### نحوه و محل انجام مطالعه

بیماران کاندید پیوند آلوژنیک بخشهای پیوند مغز استخوان پژوهشکده انکولوژی، هماتولوژی و سل ترابی طبق لیست راندم بلاک در دو گروه دریافت کننده ویتامین سی و پلاسبو تقسیم می شوند. جمع آوری اطلاعات بر اساس پرسشنامه اولیه در زمان بستری و همچنین بعد از ترخیص و در درمانگاه بعد پیوند بر اساس معاینه و گزارشات بیمارانی می باشد.

### شرکت کنندگان/شرایط ورود و عدم ورود

معیارهای ورود: پیوند سلول های بنیادی آلوژن در زمینه بدخیمی های هماتولوژیک، سن بیشتر و یا مساوی ۱۸، دریافت سلول های بنیادی آلوژن از خیشاوند full-matched، عملکرد نرمال کلیوی و کبدی معیارهای خروج: آلرژی شناخته شده به ویتامین C، کمبود آنزیم G6PD، سابقه ابتلا به سنگ های کلیوی و یا آگزالوری طی ۵ سال اخیر، بیماران مبتلا به هموکروماتوز، ناتوانی در بلع داروی خوراکی از روز +۱۵ به بعد، وضعیت شناخته شده یا مشکوک سوء جذب یا انسداد گوارشی

### گروه های مداخله

به هر شرکت کننده ویتامین C و یا دارونما (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) به صورت داخل وریدی در ۳ دوز منقسم از روز +۱ پس از پیوند تا روز +۱۴ تجویز می شود. سپس شرکت کنندگان ویتامین C و یا دارونما را به صورت قرص جوشان خوراکی 500 میلی گرم یک بار در روز تا ۱۰۰ روز پس از پیوند مصرف خواهند کرد.

### متغیرهای پیامد اصلی

شدت GVHD حاد در بازه زمانی ۰ تا ۱۰۰ روز پس از پیوند

## اطلاعات عمومی

### علت بروز رسانی

### نام اختصاری

VitCHSCT

### اطلاعات ثبت در مرکز

شماره ثبت کارآزمایی در مرکز: IRCT20140818018842N31

تاریخ تایید ثبت در مرکز: 27-02-2023, ۱۴۰۱/۱۲/۰۸

زمان بندی ثبت: registered\_while\_recruiting

آخرین بروز رسانی: 27-02-2023, ۱۴۰۱/۱۲/۰۸

تعداد بروز رسانی ها: 0

تاریخ تایید ثبت در مرکز

2023-02-27, ۱۴۰۱/۱۲/۰۸

### اطلاعات تماس ثبت کننده

### نام

لیلا شریفی علی آبادی

### نام سازمان / نهاد

مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند سلول بنیادی دانشگاه

علوم پزشکی تهران

### کشور

جمهوری اسلامی ایران

### تلفن

+98 21 8490 3691

### آدرس ایمیل

ctu@sina.tums.ac.ir

### وضعیت بیمار گیری

بیمار گیری تمام شده

### منبع مالی

تاریخ شروع بیمار گیری مورد انتظار

2023-02-19, ۱۴۰۱/۱۱/۳۰

تاریخ پایان بیمار گیری مورد انتظار

2023-09-21, ۱۴۰۲/۰۶/۳۰

تاریخ شروع بیمارگیری تحقق یافته

خالی

تاریخ پایان بیمارگیری تحقق یافته

خالی

تاریخ خامنه کارآزمایی

خالی

عنوان علمی کارآزمایی

بررسی اثربخشی دوز بالای ویتامین سی تزریقی بر شدت بیماری پیوند علیه میزبان پس از پیوند آلودگی سلول های بنیادی خون ساز: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سو کور با شاهد دارونما

عنوان عمومی کارآزمایی

ویتامین سی در پیوند آلودگی سلول های بنیادی خون ساز

هدف اصلی مطالعه

پیشگیری

شرایط عمده ورود و عدم ورود به مطالعه

شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

پیوند سلول های بنیادی خون ساز آلودگی در زمینه هر یک از بدخیمی های زیر: لوسمی لنفوبلاستیک حاد/ لوسمی میلوئید حاد/ میلویدیسپلازی/ لنفوم هوچکین/ لنفوم غیر هوچکین سن  $\leq 18$  دریافت رژیم آماده سازی (MAC) myeloablative conditioning دریافت سلول های بنیادی آلودگی از خون محیطی و یا مغز استخوان از خواهر و برادر و یا از اهداکنندگان غیر مرتبط full-matched. کلیرانس کراتینین تخمین زده شده  $\leq 60$  میلی لیتر در دقیقه عملکرد نرمال کبدی به صورت بیلی روبین تام سرم  $\geq 2$  برابر حد بالای مقدار طبیعی (ULN) و ALT و AST کمتر مساوی 2 برا بر ULN وضعیت کارنوفسکی 60-100 و یا Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq 2$  رضایت آگاهانه بیمار برای شرکت در مطالعه

شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

آلزای شناخته شده به آسکوربیک اسید یا ویتامین C کمبود آنزیم G6PD بیماران مبتلا به هموکروماتوز سابقه ابتلا به سنگ های کلیوی و یا آگزالوری طی 5 سال اخیر وجود عفونت ویروسی، فارچی یا باکتریایی کنترل نشده پیوند سلول های بنیادی خون ساز آلودگی یا اتولوگ قبلی طی 12 ماه گذشته نارسایی احتقانی قلب و  $< 40\%$  LVEF مشارکت بیمار در طرح تحقیقاتی مشابه دیگر به طور همزمان بارداری یا شیردهی

سن

از سن 18 ساله

جنسیت

هر دو

فاز مطالعه

2-3

گروه های کور شده در مطالعه

- شرکت کننده
- مراقب بالینی
- محقق
- ارزیابی کننده پیامد
- آنالیز کننده داده

حجم نمونه کل

حجم نمونه پیش بینی شده: 260

تصادفی سازی (نظر محقق)

اختصاص تصادفی به گروه های مداخله و کنترل

توصیف نحوه تصادفی سازی

جهت تصادفی سازی از روش Balance Blocked Randomization و با استفاده از نرم افزار Stata استفاده خواهد شد. نحوه تخصیص تصادفی با استفاده از بلوک های 6 و 8 انجام می شود. حجم نمونه کلی 260 بیمار برآورد شده است. بدین ترتیب با استفاده از رالوک (Random allocation of treatments in controlled trials) در نرم افزار Stata نمونه های تصادفی جهت مطالعه تعیین می شوند.

کور سازی (به نظر محقق)

سه سوبه کور

توصیف نحوه کور سازی

در رابطه با نحوه تهیه پلاسیبو: فرم تزریقی: گروه درمان ویتامین C روزانه در پایه دکستروز 5% دریافت خواهد کرد و گروه شاهد به جای ویتامین C، حجم معادل آب مقطر در پایه دکستروز دریافت می نماید. با توجه به blind بودن کادر پرستاری، تهیه محلول های فوق توسط داروسازی که در پژوهش نقشی نداشته اما لیست randomization را در اختیار دارد، در کلین روم داروخانه بیمارستان شریعتی انجام خواهد گرفت. فرم خوراکی: به صورت قرص های جوشان 500 mg بوده که دارو و دارونما با ظاهر کاملاً مشابه توسط شرکت دارویی تهیه شده است. توالی تصادفی سازی توسط متخصص آمار تهیه می شود که ارتباطی با بیماران نخواهد داشت. محققان مرکز و شرکت کنندگان از توالی مطالعه بی اطلاع خواهند بود. بعد از تایید ورود بیمار جدید به مطالعه و ثبت کد بیمار، هماهنگ کننده که در سایت بیمارگیری مستقر می باشد براساس توالی تصادفی سازی مشخص شده بیمار را در گروه های درمانی قرار می دهد و داروهایی را که برچسب خورده اند با کد مشخص هر بیمار در اختیار آنها قرار میدهد.

دارو نما

دارد

اختصاص به گروه های مطالعه

موازی

سایر مشخصات طراحی مطالعه

از آنجایی که بحث safety بیماران در اولویت این پژوهش می باشد، پس از رسیدن تعداد بیمار به 28 نفر، یک interim analysis انجام خواهد گرفت و بر اساس آن نسبت به ادامه مطالعه تصمیم گیری خواهد شد.

کد ثبت در سایر مراکز ثبت بین المللی

خالی

تاییدیه کمیته های اخلاق

1

کمیته اخلاق

نام کمیته اخلاق

پژوهشکده علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس خیابان

خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی،

پژوهشکده علوم دارویی

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

14176-13151

تاریخ تایید

1401/06/23, 2022-09-14

کد کمیته اخلاق

IR.TUMS.TIPS.REC.1401.049

بیماری های (موضوعات) مورد مطالعه

1

شرح

پیوند آلودگی سلول های بنیادی خون ساز

کد ICD-10

Z94.84

توصیف کد ICD-10

Stem cells transplant status

## 1

### شرح متغیر پیامد

شدت GVHD حاد

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی ۰ تا ۱۰۰ روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

بیماران برای ایجاد GVHD حاد حداقل به صورت روزانه تا زمان ترخیص و سپس در هر مراجعه سرپایی به کلینیک تا روز ۱۰۰+ تحت نظر خواهند بود. ماهیت و میزان درگیری پوست با معاینه مشخص خواهد شد. مرحله بندی نیز بر اساس وسعت و نوع درگیری پوست است. GVHD دستگاه گوارش برای مرحله بندی نیاز به حجم مدفوع ۲۴ ساعته دارد. علاوه بر این، یک شرح حال برای مستندسازی وجود یا عدم وجود درد شکمی، تهوع و استفراغ انجام خواهد شد. همچنین بیماران از نظر وجود ایلئوس بررسی خواهند شد. مرحله بندی درگیری کبدی نیز با افزایش بیلی روبین تام سرم تعیین می شود. درجه GVHD حاد مورد استفاده برای ارزیابی درمان، حداکثر درجه ایجاد شده در کل دوره ارزیابی خواهد بود.

## متغیر پیامد ثانویه

## 1

### شرح متغیر پیامد

عملکرد گرافت از نظر زمان انگرفتمنت نوتروفیل

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی ۰ تا 30 روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

شمارش سلول های خونی به صورت روزانه و در صورت عملکرد ضعیف گرافت، نمونه برداری مغز استخوان

## 2

### شرح متغیر پیامد

عملکرد گرافت از نظر زمان انگرفتمنت پلاکت

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی ۰ تا 30 روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

شمارش سلول های خونی به صورت روزانه و در صورت عملکرد ضعیف گرافت، نمونه برداری مغز استخوان

## 3

### شرح متغیر پیامد

بروز تجمعی، شدت و طول مدت موکوزیت دهانی

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی ۰ تا ۱۰۰ روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

ارزیابی بالینی، موکوزیت دهان و حلق به صورت بالینی و بر مبنای CTCAE v5.0 به صورت روزانه تا زمان ترخیص و یا بهبود و سپس در هر مراجعه سرپایی به کلینیک تا روز ۱۰۰+ ارزیابی می شود.

## 4

### شرح متغیر پیامد

ایمنی و تحمل رژیم ویتامین C

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی ۰ تا ۱۰۰ روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

ارزیابی بالینی، عوارض جانبی ویتامین C با استفاده از معیارهایی

## 5

### شرح متغیر پیامد

میزان سطح سرمی ویتامین C در بیماران دریافت کننده رژیم MAC

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی ۰ تا 30 روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

استفاده از روش کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا (HPLC)

## 6

### شرح متغیر پیامد

بروز تجمعی عود بدخیمی همانولوژیک اولیه

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی حداقل ۱۰۰ روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

نمونه برداری از مغز استخوان

## 7

### شرح متغیر پیامد

میزان بقای کلی بیماران

### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

بازه زمانی حداقل ۱۰۰ روز پس از پیوند

### نحوه اندازه‌گیری متغیر

پیگیری بیمار

## گروه‌های مداخله

## 1

### شرح مداخله

گروه مداخله: گرودرمان وریدی ویتامین سی 50 میلی گرم بر کیلوگرم در روز است که در ۳ دوز منقسم از روز ۱+ پس از پیوند شروع می شود و تا روز ۱۴+ ادامه می یابد. هر دوز ۱ گرم در ۱۰۰ میلی لیتر دکستروز ۵٪ طی مدت ۳۰ دقیقه (۳۳ mg/min) انفوزیون می شود. پس از اتمام دوزهای وریدی ویتامین C، ویتامین C خوراکی ۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز از روز ۱۵+ شروع و تا روز ۱۰۰+ ادامه می یابد.

### طبقه بندی

درمانی - داروها

## 2

### شرح مداخله

گروه کنترل: به هر شرکت کننده دارونما به صورت داخل وریدی تجویز می شود. سپس شرکت کنندگان دارونما را به صورت خوراکی (به شکل قرص) یک بار در روز تا ۱۰۰ روز پس از پیوند مصرف خواهند کرد.

### طبقه بندی

دارو نما

## مراکز بیمار گیری

## 1

### مرکز بیمار گیری

### نام مرکز بیمار گیری

بخش های پیوند پژوهشکده آنکولوژی، همانولوژی و سل تراپی

### نام کامل فرد مسوول

بینا شهرامی

### آدرس خیابان

نام سازمان / نهاد  
دانشگاه علوم پزشکی تهران  
نام کامل فرد مسوول  
شیمایا حیدری  
موقعیت شغلی  
دستیار داروسازی بالینی  
آخرین مدرک تحصیلی  
دکترای پزشکی  
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها  
داروسازی  
آدرس خیابان  
خ کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی  
شهر  
تهران  
استان  
تهران  
کد پستی  
1411713131  
تلفن  
2635 8490 21 98+  
فکس  
4140 8800 21 98+  
ایمیل  
sh.heidari70@gmail.com

## فرد مسوول پاسخگویی علمی مطالعه

اطلاعات تماس  
نام سازمان / نهاد  
دانشگاه علوم پزشکی تهران  
نام کامل فرد مسوول  
بیبا شهرامی  
موقعیت شغلی  
استادیار داروسازی بالینی در مراقبت‌های ویژه  
آخرین مدرک تحصیلی  
فوق تخصص  
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها  
داروسازی  
آدرس خیابان  
خ کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی  
شهر  
تهران  
استان  
تهران  
کد پستی  
1411713131  
تلفن  
2635 8490 21 98+  
فکس  
4140 8800 21 98+  
ایمیل  
bita.shahrami@gmail.com  
آدرس صفحه وب  
/https://www.riohct.ir/RIOHCT/en

## فرد مسوول به روز رسانی اطلاعات

اطلاعات تماس  
نام سازمان / نهاد  
دانشگاه علوم پزشکی تهران  
نام کامل فرد مسوول  
لیلا شریفی علی آبادی

خیابان کارگر شمالی بیمارستان شریعتی  
شهر  
تهران  
استان  
تهران  
کد پستی  
1411713135  
تلفن  
2635 8490 21 98+  
فکس  
4140 8800 21 98+  
ایمیل  
bita.shahrami@gmail.com  
آدرس صفحه وب  
/https://www.riohct.ir/RIOHCT/fa

## حمایت کنندگان / منابع مالی

### 1

حمایت کننده مالی  
نام سازمان / نهاد  
پژوهشکده انکولوژی، همانولوژی و سل تراپی  
نام کامل فرد مسوول  
محمد واعظی  
آدرس خیابان  
خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی  
شهر  
تهران  
استان  
تهران  
کد پستی  
1411713135  
تلفن  
2635 8490 21 98+  
فکس  
4140 8800 21 98+  
ایمیل  
horcbmt@tums.ac.ir  
آدرس صفحه وب  
/https://www.riohct.ir/RIOHCT/en

ردیف بودجه  
کد بودجه  
آیا منبع مالی همان سازمان یا نهاد حمایت کننده مالی است؟  
بلی  
عنوان منبع مالی  
پژوهشکده انکولوژی، همانولوژی و سل تراپی  
درصد تامین مالی مطالعه توسط این منبع  
100  
بخش عمومی یا خصوصی  
عمومی  
مبدا اعتبار از داخل یا خارج کشور  
داخلی  
طبقه بندی منابع اعتبار خارجی  
خالی  
کشور مبدا  
طبقه بندی موسسه تامین کننده اعتبار  
دانشگاهی

## فرد مسوول پاسخگویی عمومی کارآزمایی

اطلاعات تماس

## برنامه انتشار

### فایل داده شرکت کنندگان (IPD)

خیر - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود ندارد  
توجه/علت عدم تصمیم/عدم انتشار IPD  
اطلاعات بیشتری وجود ندارد.

### پروتکل مطالعه

خیر - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود ندارد  
نقشه آنالیز آماری

خیر - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود ندارد  
فرم رضایتنامه آگاهانه

خیر - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود ندارد  
گزارش مطالعه بالینی

خیر - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود ندارد  
کدهای استفاده شده در آنالیز

خیر - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود ندارد  
نظام دسته‌بندی داده (دیکشنری داده)

هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست

### موقعیت شغلی

کارشناس پرستاری

آخرین مدرک تحصیلی

لیسانس

سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها

پرستاری

آدرس خیابان

خ کارگر شمالی ، بیمارستان شریعی

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1411713131

تلفن

2635 8490 21 98+

فکس

4140 8800 21 98+

ایمیل

l-sharifi@tums.ac.ir