

Ischemische preconditionering op afstand bij patiënten met Non Hodgkin Lymfoom, die behandeld worden met antraclyclines.

Gepubliceerd: 28-09-2023 Laatste bijgewerkt: 24-12-2024

- het verminderen van de prevalentie van hartfalen (HF) bij overlevenden van kanker- het verbeteren van screeningstrategieën voor vroege diagnose van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit (AIC) Daarnaast ook nog de volgende doelen:- het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56231

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Resilience

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

lymfklierkanker, Non Hodgkin Lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anthracyclines, hartschade, Non Hodgkin Lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute verandering in de LVEF (gemeten tussen baseline en elke andere HMR daarna, uitgaande van de HMR die de slechtste LVEF laat zien).

Secundaire uitkomstmaten

Het aantal anthracycline-geïnduceerde cardiotoxische bijwerkingen (gebaseerd op een daling in de LVEF tussen baseline en één van de CMR van de 2 follow-up CMRs, degene die de slechtste LVEF laat zien).

Cardiotoxiciteit wordt gedefinieerd als:

- Daling van de LVEF tussen de onderzoeks-CMR's van ≥ 10 absolute punten, ongeacht de absolute waarde van de follow-up ejectiefractie (EF).
- Daling van de LVEF tussen de onderzoeks-CMR's van ≥ 5 tot < 10 absolute punten met een follow-up EF-waarde $< 50\%$

Het aantal gevallen van AF.

Het aantal ziekenhuisopnames i.v.m. aanhoudende ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren (VT/VF) of reanimatie na hartstilstand.

Tijd tot aan overlijden ongeacht de oorzaak

Tijd tot aan opname voor hartfalen

Remissie status

De verandering in Kwaliteit van Leven (QOL, scores in de vragenlijsten) tussen baseline en 2 tijdstmomenten (na de 3e chemotherapiekur, en 9 weken na de laatste chemotherapiekur).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 13-16 van het onderzoeksprotocol:
recente gegevens tonen aan dat >35% van de patiënten die anthracyclines krijgen in enige mate cardiotoxiciteit ontwikkelen. Nog belangrijker is dat 6% van alle patiënten die anthracyclines krijgen (200.000 patiënten per jaar in Europa) matige tot ernstige cardiotoxiciteit ontwikkelt.

Er is behoefte aan het ontwikkelen van behandelingen voor kankerpatiënten, die anthracycline bevattende chemotherapie krijgen, om chronisch hartfalen bij deze kwetsbare populatie te kunnen verminderen.

Een nieuwe techniek (de remote ischemische pre-conditionering) is een veilige en goedkope interventie, die in een preklinisch model heeft laten zien dat het anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit voorkomt.

Ischemische pre-conditionering op afstand (afgekort RIPC) is een techniek waarbij korte, omkeerbare episodes van afsluiting van een bloedvat (occlusie) en her-occlusie in één orgaan (bijvoorbeeld een arm) andere verder gelegen organen kan beschermen tegen letsel. Deze therapie is getest bij duizenden deelnemers met een hartinfarct en beroerte, en is uiterst veilig gebleken

Uit recent onderzoek blijkt dat, om beschermend te zijn, RIPC moet worden gestart vóór er klachten optreden. Dit is dus de ideale setting voor dit onderzoek, omdat de chemotherapie een geplande procedure is.

NHL is een van de meest voorkomende kankersoorten in Europa, met jaarlijks 115.000 nieuwe gediagnosticeerde patiënten en de voorspelling is dat deze

cijfers in de nabije toekomst zullen stijgen. De meeste NHL-patiënten worden behandeld met een anthracycline bevattende combinatiechemotherapie.

Doel van het onderzoek

- het verminderen van de prevalentie van hartfalen (HF) bij overlevenden van kanker
- het verbeteren van screeningstrategieën voor vroege diagnose van anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit (AIC)

Daarnaast ook nog de volgende doelen:

- het ontwikkelen van vroege biomarkers cardiotoxiciteit
- het valideren van een nieuw ultrasnel MRI van het hart onderzoek

Onderzoeksopzet

- studiefase: fase II
- studie type: interventie onderzoek
- dubbelblind, placebo gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek
- primair doel: het vaststellen van de effectiviteit en de veiligheid van RIPC en het valideren van een nieuwe HMR methode
- Aantal armen: 2
- Randomisatie (1:1) en stratificatie op basis van LVEF vastgesteld via baseline CMR, op basis het onderzoekscentrum en op basis van het geslacht van de proefpersoon.

Geïnccludeerde patiënten ondergaan een baseline Hart MRI onderzoek (HMR) en bloedonderzoek om het hoog sensitieve troponine (hsTn) en NT-pro BNP vast te stellen.

Patiënten met een bevestigde LVEF >40% via HMR worden 1:1 gerandomiseerd tussen de armen RIPC vs simulated RIC (Sham).

Na de 3e chemotherapiekuur vindt een 2e HMR+ hsTn/ NT- proBNP bloedonderzoek plaats voor het valideren van vroege marker van cardiotoxiciteit.

Een 3e hsTn/ NT-proBNP bloed onderzoek wordt gedaan na de laatste chemokuur.

9 weken na het eind van de chemotherapiebehandeling wordt de laatste CMR+ hsTn/ NT-proBNP bloedonderzoek gedaan.

Patiënten zullen daarna in de follow up periode op de volgende tijdstipmomenten worden gezien: op 6, 12, 18, 30 en 42 maanden of tot de laatste patiënt zijn laatste HMR heeft gehad. Daarna wordt de follow up periode in deze studie

afgesloten.

Schatting van de mediane follow-up duur om de eindpunten te behalen is 24 maanden (variërend van 6 tot 42 maanden).

Inclusie periode: 36 maanden.

Minimum follow-up van alle patiënten: 9 weken na de laatste chemotherapie kuur (ca. 6 maanden na inclusie)

Maximum follow-up: 36 maanden na de laatste chemotherapie kuur.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is RIPC vs simulated RIC (Sham) De RIPC wordt uitgevoerd met een automatisch aangepaste bloeddrukmeter, die een tijdelijke druk in de arm veroorzaakt. Voor dit onderzoek zijn er twee versies van dit apparaat ontwikkeld, één die daadwerkelijk zorgt voor ischemische pre-conditionering en één waarbij het alleen maar lijkt alsof de ischemische pre-conditionering plaats vindt (gesimuleerde RIPC of Sham genaamd). Patiënten zullen thuis wekelijks een RIPC/Sham sessie ondergaan gedurende de volledige chemotherapie behandeling (laatste sessie is een week na de laatste chemotherapiekuur). De 1e RIPC/Sham sessie zal op de polikliniek uitgevoerd worden vlak voordat de 1e chemotherapiekuur gaat starten. Bovendien zal naast de wekelijkste thuis sessies, ook vlak voor start van iedere chemotherapiekuur in het ziekenhuis een RIPC/Sham sessie worden uitgevoerd. Als de dag van de wekelijkse RIPC/Sham sessies thuis samenvalt met de dag van toediening van de chemotherapiekuur, wordt de thuis sessie niet uitgevoerd. In alle andere gevallen zal de patiënt in de week dat hij/zij de chemotherapie krijgt toegediend, 2 RIPC/Sham sessies uitvoeren (thuis volgens planning en op de 1e dag van de kuur chemotherapie).

Inschatting van belasting en risico

- Het apparaat dat de RIPC/Sham meting uitvoert, is getest in meerder klinische onderzoeken. Het veiligheidsprofiel is zeer hoog en er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld. Wel kunnen milde bijwerkingen optreden, zoals tintelingen, prikkend gevoel, roodheid van de huid, plekjes op de huid, warmte van arm en hand, zwelling van de arm, pijn of een ongemakkelijk gevoel, gevoelloosheid en/of strak gevoel van vingers of hand; tijdelijke beperking in de beweging van bovenarm, onderarm, hand of vuist; petechiën of hematoom.

- U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek:

- Afname van bloed kan blauwe plekken veroorzaken of irritatie van de prikplek in de arm. Sommige patienten kunnen flauwvallen en in zeldzame gevallen een infectie krijgen.

- ECG (electrocardiogram): er is meestal geen risico verbonden aan het ondergaan van een ecg. De stickers kunnen aan de huid trekken of roodheid of jeuk veroorzaken.

- HMR-scan: Er zijn geen risico's of bijwerkingen bekend van een HMR-scan. Als een contrastmiddel wordt gebruikt, zal de onderzoeker de proefpersoon informeren over mogelijke bijwerkingen of een allergische

reactie.

- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.
- Kwaliteit van Leven vragenlijsten zijn onderdeel van dit onderzoek; dit kan als belastend worden ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)

Melchor Fernández Almagro 3
Madrid 28029
ES

Wetenschappelijk

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)

Melchor Fernández Almagro 3
Madrid 28029
ES

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)

- ≥ 18 jaar oud
- Eerste NHL-diagnose
- Gepland om ≥ 5 chemotherapiecycli te ondergaan, waaronder anthracyclines.
- Pre-chemo LVEF $> 40\%$ bij screening
- Aanwezigheid van ≥ 1 van de volgende risicofactoren voor het ontwikkelen van cardiotoxiciteit:
 - o Eerdere coronaire hartziekte zonder bewijs van een eerder myocardinfarct (een van de volgende): * Eerdere coronaire revascularisatie (PCI of CABG)
 - * Medische voorgeschiedenis van eerdere significante niet-gerevasculariseerde coronaire stenose
 - o LVEF 41-54%
 - o Leeftijd ≥ 65 jaar
 - o Eerdere diagnose van arteriële hypertensie (met of zonder behandeling)
 - o Chronische nierziekte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$)
 - o Huidige of voormalige roker
 - o Obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - o LVH over screening echocardiografie (LV dikte $\geq 12 \text{ mm}$).
 - o Hoge alcoholinname (≥ 21 alcoholische dranken per week)
- sinusritme bij screening ECG

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- In de voorgeschiedenis van een van de volgende ziekten:
 - o een vorm van kanker die behandeld werd anthracyclines
 - o hartfalen
 - o acuut myocardinfarct
 - o Permanente boezemfibrilleren (AF)
 - o Ernstige afwijkingen aan de hartkleppen of sub-valvulaire hartafwijkingen, hetzij als een eerder klinische diagnose of als een bevinding op screening echocardiografie.
 - o Ernstige perifeer vaatlijden in de bovenste ledematen of arterioveneuze (AV) shunt in de arm, waar de RIC gebruikt zou moeten worden
- Klinische diagnose van diabetes, met of zonder behandeling
- Contra-indicatie voor CMR met contrast
- Ernstige trombocytopenie (< 50) in de voorgaande 3 maanden.
- Patiënten die deelnemen aan andere gerandomiseerde klinische onderzoeken
- Als het niet mogelijk is om toestemming te geven of follow-up in kader van

het onderzoek te ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-12-2024
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	RIPC apparaat
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2023
Soort:	Eerste indiening
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	NL83331.000.23