

Het effect van hilotherapie op CIPN-klachten bij de behandeling van mammacarcinoom met Paclitaxel.

Gepubliceerd: 24-02-2023 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Effect onderzoeken van hilotherapie op de ernst van CIPN-klachten en nageltoxiciteit, en de invloed daarvan op het behandelbeleid en kwaliteit van leven bij patiënten met een mammacarcinoom tijdens, en drie en zes maanden na de behandeling met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56250

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HILOtax CIPN

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

zenuwbeschadiging / neuropathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Meander Medisch Centrum

Overige ondersteuning: studieteam oncologie MeanderMC;BeMedico voor de uitleen van 3 Hilo therm apparaten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, CIPN, Hilotherapie, Paclitaxel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is % patiënten met CIPN na twaalf cycli. Het verschil op deze uitkomstmaat zal worden getoetst met een Chi kwadraat toets.

Secundaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is % patiënten met CIPN na twaalf cycli. Het verschil op deze uitkomstmaat zal worden getoetst met een Chi kwadraat toets. Tevens worden eveneens voor start Paclitaxel kuren, voor kuur 3,6 en 9 en na kuur 12 en 3 en 6 maanden na afronding van de Paclitaxel kuren de uitkomstmaten getoetst met een Chi kwadraat toets.

Het verschil op de co primaire uitkomstmaat van % patiënten met graad 2 nageltoxiciteit zal eveneens worden getoetst met een Chi kwadraat toets voor start kuren, voor kuur 3,6,9,12 en 3 en 6 maanden na afronding van de kuren.

Het verschil in percentage patiënten met dosiswijzigingen zal worden getoetst met een chikwadraat toets, als de primaire uitkomstmaat statistisch significant minder voorkomt bij de patiënten in de interventiegroep.

De kwaliteit van leven van de patiënten wordt getoetst met een t-toets bij normaal verdeelde uitkomsten, en met een Wilcoxon Rank sum toets indien de kwaliteit van leven scores niet normaal verdeeld zijn. De normaliteit van de

verdeling wordt geëvalueerd met behulp van de Kolmogorov-Smirnov toets.

Is er een verband tussen de expressie van GG-genotype (rs879207) en het ontstaan van CIPN-klachten bij patiënten met een mammacarcinoom die behandeld worden met Paclitaxel?

Exploratory

Is er verschil in effect van hilotherapie bij expressie van GG-genotype (rs879207) op de CIPN-klachten bij patiënten met een mammacarcinoom die behandeld worden met Paclitaxel?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2021 werden 123.672 mensen in Nederland gediagnosticeerd met kanker (NKR, 2022). Het aantal mensen met de diagnose kanker die jaarlijks met chemotherapie worden behandeld, is de afgelopen 25 jaar gestegen van 7.000 tot meer dan 30.000 (Vonk et al., 2016). Doordat steeds effectievere kankerbehandelingen en het verruimen van indicaties voor het geven van chemotherapie tot een toenemende levensverwachting van patiënten leidt, treden bijwerkingen steeds meer naar de voorgrond (Beijers et al., 2020; Vonk et al., 2016). Eén van de bijwerkingen van chemotherapie is chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN), wat de NVKNF (2005) als volgt definieert;

Perifere neuropathie (polyneuropathie) is een symmetrische, aandoening van de perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig is. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken.

CIPN-klachten kunnen een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven en de veiligheid van de patiënt, maar ook op het behandelplan (Al-Atiyyat et al., 2018). Molassiotis et al. (2019) geven aan dat CIPN-klachten geassocieerd worden met vermoeidheid, psychische klachten en afname van fysieke

onafhankelijkheid. Patiënten kunnen aanzienlijke problemen ervaren met essentiële dagelijkse functies, waaronder moeite met de fijne motoriek. Tevens kunnen patiënten problemen ervaren bij het lopen (Flatters et al., 2017) waardoor het valrisico toeneemt (Selvy et al., 2021).

CIPN-klachten zijn een veel voorkomende bijwerking bij patiënten die neurotoxische chemotherapie krijgen voor de behandeling van onder andere borst-, gastro-intestinale, gynaecologische en hematologische maligniteiten. Onder deze patiënten wordt de incidentie van CIPN geschat op ongeveer 48-52% (Selvey et al., 2021). De CIPN-klachten zijn afhankelijk van het type chemotherapie in combinatie met de hoeveelheid, tijdsduur en snelheid waarmee het middel wordt toegediend. De klachten kunnen sensorisch, motorisch en/of autonoom van aard zijn. Deze klachten kunnen van tijdelijke aard, maar ook blijvend zijn. Een van de middelen waarbij CIPN-klachten optreden zijn de taxoïde cytostatica, waarvan Paclitaxel een van de middelen is (Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2010).

Taal en Jongen (2021) benoemen dat indien CIPN-klachten aanwezig zijn, medicamenteuze behandelmogelijkheden enkel pijn bestrijdend werken. De enige interventie om CIPN-klachten tijdig te reduceren is volgens Scheel et al. (2014), Beijers et al. (2020) en Taal en Jongen (2021) dosisvermindering of het vroegtijdig stoppen met de cytostaticabehandeling. Behandelaanpassingen hebben volgens Beijers et al. (2020) een mogelijk negatief effect op de overlevingskansen van deze patiënten.

De Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Pijn bij patiënten met Kanker (NVA, 2019) benoemt dat toepassing van koudetherapie op handen en voeten wellicht een gunstig effect kan hebben op vermindering van CIPN-klachten. Kou laat bloedvaten samentrekken, waardoor cytostatica minder goed in haarvaten en dus bij zenuwen terecht kan komen wat zenuwschade zou kunnen voorkomen (NVA, 2019). Koudetherapie kan op verschillende manieren toegepast worden, de meest toegepaste vorm is volgens Beijers et al. (2020) ijshandschoenen en -sloffen die patiënten gedurende de behandeling met taxoïde cytostatica dragen. Sinds 2018 kan het medische apparaat Hilotherm (hilotherapie) ook toegepast worden, die zoals fabrikant BeMedico (2022) omschrijft gereguleerde kou middels handschoenen en sloffen afgeeft wat CIPN-klachten sterk vermindert.

Onderzoeken van Coolbrandt et al. (2022) en Oneda et al. (2020) wezen uit dat hilotherapie effectief is in de vermindering van CIPN-klachten bij patiënten die behandeld worden met taxoïde cytostatica. In het onderzoek van Oneda et al. (2020) ontwikkelde vijf patiënten graad 2 klachten, terwijl bij de overige 29 patiënten de CIPN-klachten beperkt bleven tot graad 1. Coolbrandt et al. (2022) zagen bij 43,6% van de patiënten met hilotherapie wel graad 2 klachten ontwikkelen, maar dat hilotherapie tot significant minder CIPN-klachten graad 2 leidt dan bij de toepassing van ijshandschoenen en -sloffen.

Hilotherapie is volgens Oneda et al. (2020) en Coolbrandt et al. (2020) door

continue koeling comfortabeler voor de patiënt dan ijshandschoenen en -sloffen, waardoor er minder onderbrekingen van de koeling plaatsvinden wat de effectiviteit van koudetherapie middels hilotherapie verhoogt. CIPN-klachten worden in beide onderzoeken (Oneda et al., 2020; Coolbrandt et al., 2020) niet voorkomen met de inzet van hilotherapie bij Paclitaxel of docetaxel kuren, maar wel significant verminderd.

Coolbrandt et al. (2022) en Oneda et al. (2020) hadden door de onderzoeksopzet geen controlegroep, waardoor enkel vergelijking plaatsvindt in de onderzoekspopulatie die gebruik maakte van hilotherapie. Coolbrandt et al. (2022) concluderen een significant verschil in CIPN graad 2 klachten, maar beschrijven niet of patiënten nog meer dan graad 2 klachten ontwikkelden. Dit schept onduidelijkheid of hilotherapie CIPN-klachten beperkt tot graad 2, of dat er meer dan graad 2 klachten kunnen ontwikkelen. Oneda et al. (2020) concludeerden een beperking tot graad 1 CIPN-klachten. Deze resultaten zijn niet volledig generaliseerbaar, omdat patiënten met drie verschillende kankersoorten en dus verschillende doseringen en aantal kuren werden geïnccludeerd. Ook nemen Oneda et al. (2020) patiënten die vroegtijdig stopten met de cytostatica door o.a. CIPN-klachten niet mee in de uiteindelijke conclusie, waardoor het lijkt alsof na 12 kuren geen enkele patiënt CIPN graad 2 klachten ontwikkelde.

De Jong et al. (2023) concludeerden dat het GG-genotype (rs879207, A>G) van TRPV1 (kleine allelfrequentie G-allel = 0,32) gepaard ging met een bijna 5 maal hoger risico op de ontwikkeling van ernstige neuropathie na behandeling met neurotoxische chemotherapie. CIPN gradering werd gemeten op basis van de CTCAE v4.03 voor perifere sensorische neuropathie. De Jong et al. (2023) onderzochten deze associatie onder 320 patiënten met longkanker (NSCLC) behandeld met platina gebaseerde therapie wel of niet gecombineerd met Paclitaxel. De Jong et al. (2023) raden aan om in een onafhankelijk cohort van patiënten met verschillende maligniteiten verder onderzoek te doen naar het verband tussen het GG-genotype (rs879207) en de ontwikkeling van CIPN. Naast het onderzoeken van dit verband, kan het waardevol zijn om inzicht te verkrijgen in het effect van hilotherapie op het ontwikkelen van CIPN bij patiënten met deze genotypering met mogelijke consequenties voor de behandeling met hilotherapie bij deze patiënten. Deze studie biedt een goede mogelijkheid om een eerste indicatie te krijgen van de invloed van GG-genotype (rs879207) op het ontstaan van CIPN-klachten.

Doel van het onderzoek

Effect onderzoeken van hilotherapie op de ernst van CIPN-klachten en nageltoxiciteit, en de invloed daarvan op het behandelbeleid en kwaliteit van leven bij patiënten met een mammacarcinoom tijdens, en drie en zes maanden na de behandeling met Paclitaxel.

Onderzoeksopzet

Randomized controlled trial met twee armen: Hilotherapie met HiloCare gedurende alle uitgevoerde behandelingen en geen Hilotherapie of andere vorm van koeling. Follow-up tijdens de therapie en drie en zes maanden na afloop van de therapie bestaande uit lichamelijk onderzoek en vragenlijsten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hilotherapie wordt gegeven middels het apparaat Hilotherm Chemocare van de firma BeMedico (2022). Door de toepassing van Hilotherapie op 10°C, worden de handen en voeten continue gekoeld wat het metabolisme en de bloedcirculatie lokaal vertraagt (BeMedico, 2022). De interventie Hilotherapie wordt vergeleken met de standaard zorg op dit moment; de patiënten met dezelfde behandeling in de controle-groep krijgen geen interventie die CIPN-klachten of nageltoxiciteit zou kunnen verminderen.

Inschatting van belasting en risico

Er is bij dit onderzoek niet zoveel anders dan bij gewone zorg. De controles die bij dit onderzoek horen, vinden plaats tijdens de reguliere bezoeken aan de arts of verpleegkundig specialist. Enkel de controle 6 maanden na de behandeling is een extra bezoek aan het ziekenhuis. Deze controle duurt maximaal 30 minuten. Reis- en/of parkeerkosten voor dit extra bezoek worden vergoed.

De Hilotherapie kan bij gebruik een koud gevoel geven in de handen en/of voeten. Dit trekt weg na iedere behandeling. Er kan geen schade optreden door het gebruik van Hilotherapie.

Bloedafname is geen extra belasting of risico aangezien deze afname plaatsvindt tijdens een reguliere afname. Risico's van bloedafname zijn minimaal; pijn op de prikplaats en een eventuele blauwe plek op de prikplaats.

Contactpersonen

Publiek

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3
Amersfoort 3813 TZ
NL

Wetenschappelijk

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3
Amersfoort 3813 TZ
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)

Pathologisch gediagnosticeerd mammacarcinoom
In opzet curatieve behandeling
Voorgenomen Adriamycine/Doxorubicine (AC) en Paclitaxel of AC dose dense en Paclitaxel
Volwassenen (18 jaar en ouder)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gelijktijdige aanwezigheid van andere maligniteiten
Eerdere behandeling met chemotherapie
Gediagnosticeerd met het Syndroom van Raynaud
Reumatoïde klachten voorafgaand aan de behandeling met (dd) AC Paclitaxel
Enige vorm van arterieel vaatlijden, want dit is een contra-indicatie voor het gebruik van de Hilotherm
Uitgesproken zintuiglijke stoornissen
Trofische weefselleitsels

Onvoldoende kennis of begrip van de Nederlandse taal
Aanwezigheid klachten van neuropathie voor start chemotherapie (aangetoond bij
nulmeting)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Parallel
Toewijzing: Gerandomiseerd
Blinding: Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 01-04-2023
Aantal proefpersonen: 162
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Hilotherm
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United
(Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO
Datum: 08-11-2023
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL82761.100.22