

EORTC 20051 H10/PLYH10/cmo nr: 2006/130

De H10 EORTC/GELA gerandomiseerde Intergroep trial bij patiënten met stadium I of II Hodgkin lymfoom waarbij de standaard combinatie behandeling van chemotherapie en bestraling vergeleken wordt met aanpassing van de behandeling op basis van een vroege respons vastgesteld met een FDG-PET scan

Inleiding

De lymfomengroep van de EORTC (Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van patiënten met kanker) start in nauwe samenwerking met de GELA groep (Frans-Belgische Studiegroep naar Lymfklierkanker bij Volwassenen), een onderzoek bij patiënten met Hodgkin lymfoom (ook wel ziekte van Hodgkin genoemd). Dit onderzoek vindt in Europa plaats onder begeleiding van artsen die op het gebied van lymfklierkanker als experts bekend staan. Wij willen u graag uitnodigen deel te nemen aan deze studie. Wij zullen u eerst uitvoerig informatie geven over het doel en de opzet van de studie.

Het Hodgkin lymfoom en de standaardbehandeling

De meeste patiënten met Hodgkin lymfoom (HL) kunnen tegenwoordig genezen worden met een behandeling die bestaat uit een combinatie van chemotherapie (celdodende middelen) en bestraling. Inmiddels weten we dat deze behandeling op de lange termijn (tientallen jaren later) ongewenste gevolgen kan hebben. Patiënten die behandeld zijn voor hun Hodgkin lymfoom, hebben op latere leeftijd -in vergelijking met mensen die deze behandeling niet hebben gekregen-, een verhoogd risico op het ontstaan van andere kwaadaardige ziekten en op ziekten van hart- en bloedvaten (zoals aderverkalking). Tevens is er een verhoogd risico op een verminderde functie van de longen. Door de behandeling kan ook onvruchtbaarheid worden veroorzaakt. Daarom wordt er steeds gezocht naar behandelingen die even effectief zijn in het uitroeien van het Hodgkin lymfoom maar die minder bijwerkingen hebben op de lange termijn. Omdat we weten dat de bestraling verantwoordelijk is voor veel van de gevolgen, zeker indien er grote gebieden van het lichaam bestraald worden, wordt getracht de bestraling zo veel mogelijk te beperken en mogelijk zelfs in haar geheel weg te laten uit het behandelingsschema. Dan moet uiteraard wel de chemotherapie effectief genoeg zijn. Tegenwoordig wordt als chemotherapie het ABVD schema (een combinatie van vier middelen te weten adriamycine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine) het meest gebruikt.

Nieuwe ontwikkelingen

Tot dusver is nog onbekend bij welke groep patiënten de bestraling achterwege kan blijven zonder daarbij de kans op genezing te verkleinen. Om die groep patiënten te onderscheiden is een groot onderzoek, een zogenaamde klinische trial, nodig waarbij een deel van de patiënten de standaardbehandeling krijgt bestaande uit de combinatie van chemotherapie en bestraling en de andere groep met chemotherapie alléén behandeld wordt. Hoewel het merendeel van de patiënten geneest met de huidige behandeling, is er nog steeds een kleine groep patiënten die onvoldoende reageert op de huidige therapie. De vooruitzichten voor deze groep moeten verbeterd worden door bijvoorbeeld al vroeg in de behandeling over te gaan van ABVD chemotherapie op een ander schema. In onze studie hopen we ook deze kleine groep van patiënten tijdig op te sporen en de kansen op genezing te verbeteren door de snelle verandering van therapie.

Met behulp van beeldvormende technieken, zoals röntgenfoto's en CT-scans worden de plaatsen in uw lichaam waar het Hodgkin lymfoom aanwezig is, zichtbaar gemaakt. De laatste jaren is daar een nieuwe veelbelovende techniek bijgekomen, namelijk de FDG-PET scan. Deze scan berust op het feit dat kwaadaardige cellen energie nodig hebben om te

overleven. Die energie bestaat vooral uit behoefte aan koolhydraten zoals glucose. Dit glucose kan radio-actief gebonden worden en via een infuus in de ader aan patiënten worden toegediend. Het glucose zal dan in uw lichaam vooral naar die plaatsen vervoerd worden waar extra behoefte is aan glucose. Dat zijn de plaatsen waar het Hodgkin lymfoom actief is en deze plaatsen - meestal lymfklieren-, worden dan op de scan zichtbaar door de stapeling van het radio-actief gemerkte glucose. Het is inmiddels al wereldwijd bekend dat deze FDG-PET scan bij het Hodgkin lymfoom zeer betrouwbaar is in het opsporen van de plaatsen met ziekte-activiteit. Nu zijn er ook aanwijzingen dat een FDG-PET scan die gemaakt wordt na 2 kuren chemotherapie, grote voorspellende waarde heeft voor het uiteindelijke resultaat van de behandeling. Indien na twee kuren ABVD op de FDG-PET scan geen activiteit van de Hodgkin meer gevonden wordt, zou dit kunnen aangeven dat de ziekte al onder controle is gekomen. Daarentegen zouden de patiënten bij wie na twee kuren ABVD nog steeds activiteit op de FDG-PET scan wordt gezien, mogelijk minder goed op de behandeling reageren. Wij verwachten dat de groep patiënten bij wie de FDG-PET normaal is geworden na twee kuren ABVD, geen bestraling meer nodig heeft na de chemotherapie, maar dat degenen met nog een abnormale FDG-PET scan baat zouden kunnen hebben met een verandering van de chemotherapie.

Doel en onderbouwing van het onderzoek

Om na te gaan of onze verwachting, zoals hierboven beschreven, juist is, moeten we een zogenaamde gerandomiseerde klinische trial uitvoeren. Hierbij krijgt de helft van de patiënten de standaardbehandeling (ABVD + bestraling, zonder invloed van de uitslag van de FDG-PET scan na twee kuren ABVD) en de andere helft van de patiënten krijgt een behandeling die afhangt van de uitslag van de FDG-PET scan na twee kuren ABVD (ofwel ABVD alléén als de FDG-PET scan normaal is ofwel verandering van chemotherapie als de FDG-PET scan nog abnormaal is)

De EORTC Lymfomen Groep en de GELA hebben al vele jaren ervaring met klinische trials en hebben de afgelopen tientallen jaren vele duizenden Europese patiënten behandeld in het kader van klinische trials met als doel de behandeling steeds verder te verbeteren.

Om onze vragen te kunnen beantwoorden in deze klinische trial, hebben we ongeveer 1600 patiënten nodig. We verwachten dit aantal patiënten in ongeveer 4-5 jaren te halen.

Het onderzoek

Op basis van een aantal kenmerken van het Hodgkin lymfoom bij u kunnen we al vóór de start van de behandeling een onderscheid maken in twee groepen patiënten:

- Patiënten met een gunstig profiel: de F- ("favorable") groep
- Patiënten met een ongunstig profiel: de U- ("unfavorable") groep

De standaard behandeling is:

- Voor de patiënten in de F-groep
 - 3 kuren ABVD gevolgd door bestraling op alle in het begin aangedane lymfklieren
- Voor de patiënten in de U-groep
 - 4 kuren ABVD gevolgd door bestraling op alle in het begin aangedane lymfklieren

N.B. voor beide groepen patiënten zal na 2 kuren ook een FDG-PET scan gemaakt worden, maar de uitslag heeft geen invloed op de geplande behandeling.

De nieuwe behandeling (de “onderzoeks”-behandeling) is:

- Voor de patiënten in de F-groep
 - 2 kuren ABVD, dan een FDG-PET scan:
 - indien de FDG-PET scan normaal is, volgen nog 2 kuren ABVD maar zonder bestraling
 - indien de FDG-PET scan abnormaal is, wordt overgegaan op 2 kuren van het zogenaamd escalated BEACOPP schema (zie later) gevolgd door bestraling op alle in het begin aangedane lymfklieren
- Voor de patiënten in de U-groep
 - 2 kuren ABVD, dan een FDG-PET scan:
 - indien de FDG-PET scan normaal is, volgen nog 4 kuren ABVD maar zonder bestraling
 - indien de FDG-PET scan abnormaal is, wordt overgegaan op 2 kuren van het zogenaamd escalated BEACOPP schema (zie later) gevolgd door bestraling op alle in het begin aangedane lymfklieren

Welke behandeling u zult krijgen, wordt door het lot bepaald, de zogenaamde randomisatie. Randomisatie is nodig om een onbevooroordeeld en wetenschappelijk betrouwbaar resultaat van het onderzoek te krijgen. Hiervoor wordt door uw arts met het centrale onderzoeksbureau van de EORTC in Brussel contact opgenomen. U hebt 50% kans om de standaardbehandeling te krijgen en 50% kans op de onderzoeksbehandeling. Noch uw behandelend arts noch uzelf kunnen de behandeling zelf kiezen.

Chemotherapieschema

In het ABVD schema krijgt u per kuur zowel op dag 1 als op dag 15 chemotherapie (vier verschillende middelen) toegediend via een infuus in de ader. De volgende kuur start op dag 29. Een meer gedetailleerd schema is voor u beschikbaar.

Het escalated BEACOPP schema bevat zeven verschillende middelen: bleomycine, etoposide, adriamycine, cyclophosphamide, oncovin, procarbazine en prednison. Per kuur wordt op dag 1, 2 en 3 chemotherapie toegediend via een infuus in de ader en op dag 8. Tevens gebruikt u geneesmiddelen als tablet van dag 1 t/m 7 (Procarbazine) en van dag 1 t/m 14 (Prednison). Deze kuur wordt herhaald op dag 22. Omdat deze behandeling intensiever is en de normale bloedwaarden sterker zullen dalen dan na ABVD, moet u tevens een groeifactor voor het beenmerg gebruiken zodat de bloedwaarden sneller kunnen herstellen. Deze groeifactor, G-CSF, wordt 1x per dag onder de huid gespoten (kunt u zelf inspuiten) vanaf dag 9 tot ongeveer dag 19-20 van elke kuur. Een meer gedetailleerd schema is voor u beschikbaar.

Zowel het ABVD schema als het escalated BEACOPP schema wordt poliklinisch toegediend.

Duur van de behandeling

Afhankelijk van het aantal kuren chemotherapie (zie eerder) zal deze behandeling 3-6 maanden in beslag nemen. Wanneer u aansluitend met bestraling wordt behandeld, zal deze starten ongeveer 4-8 weken na de laatste chemotherapie kuur. De bestraling zelf neemt ongeveer 4-6 weken in beslag.

Onderzoeken tijdens de behandeling

Voor de start van de behandeling, hebt u al een aantal onderzoeken ondergaan: de zogenaamde stadiëringsonderzoeken bestaande uit bloedonderzoek, röntgenfoto's, CT-scans en evt. beenmergonderzoek. Deze onderzoeken worden altijd uitgevoerd bij patiënten met een Hodgkin lymfoom ook al neemt u niet deel aan deze trial.

Specifiek voor de huidige trial zal er dus na 2 kuren ABVD een FDG-PET scan gemaakt worden, waarvan de uitslag de behandeling in de standaardgroep dus niet beïnvloedt maar in de onderzoeksgroep wel. Om een goede vergelijking te kunnen maken met de uitgangssituatie, zal er ook vóór de start van de chemotherapie, een FDG-PET scan gemaakt worden.

Na afloop van de chemotherapie zullen de röntgenfoto's en CT-scans herhaald worden, evenals 2-3 maanden na afloop van de bestraling indien die gegeven is. Deze onderzoeken worden in het eerste jaar na 4, 6 en 12 maanden herhaald. In het tweede jaar worden de CT-scans 1x per 6 maanden herhaald, maar komt u wel elke 3 maanden ter controle bij uw arts. In het 3e en 4e jaar vinden deze controles inclusief CT-scans elke 6 maanden plaats en in het 5e jaar 1x. Daarna jaarlijks waarbij de röntgenfoto's en CT-scans alleen herhaald worden als uw behandelend arts dat noodzakelijk vindt.

Om goed te evalueren of onze nieuwe behandelingsopzet minder bijwerkingen op de lange termijn heeft in vergelijking met de standaardbehandeling, wordt een aantal extra onderzoeken uitgevoerd:

- Hartspierfunctie:
 - Nucleaire ejectiefractie: na inspuiten van een radio-actief gemerkte stof, kan de hartspierkracht gemeten worden (zie ook bijlage)
 - vóór behandeling, na 1, 5, 10 en 20 jaar.
- Longfunctie:
 - Longfunctiemeting
 - vóór start behandeling, na 1, 5, 10 en 20 jaar.
- Vruchtbaarheid
 - Hormonaal onderzoek van bloed en bij mannen onderzoek van zaadcellen
 - vóór start behandeling, na 1, 5, 10 en 20 jaar (per keer ongeveer 10 ml bloed)
- Borstfoto's (mammografie) bij vrouwen
 - Vrouwen die bestraling op borstkas of oksels hebben gekregen, krijgen een jaarlijkse mammografische controle van de borsten vanaf 10 jaar na het einde van de bestraling.

Pathologie herbeoordeling

De diagnose Hodgkin lymfoom is gesteld door de patholoog in uw ziekenhuis. Voor deze studie zal het weefsel dat bij u is weggenomen om de diagnose te stellen, tevens opnieuw beoordeeld worden door een groep van pathologen die Europese experts zijn op dit gebied. Het tumor materiaal zal daarvoor worden opgestuurd naar deze pathologen (het centrale herbeoordelingsbureau bevindt zich in Parijs). De herbeoordeling van weefsel is gebruikelijk bij dit soort onderzoeken en gebeurt achteraf. Het is slechts bedoeld als extra controle ten behoeve van de studie. Soms kunnen gedeelten van het tumormateriaal dat opgestuurd wordt naar dit centrale bureau, voor aanvullende onderzoeken gebruikt worden. Hierbij kunt u denken aan bijvoorbeeld DNA-onderzoek waarmee mogelijk in de toekomst beter voorspeld kan worden welke patiënten het meest gebaat zijn met bepaalde behandelingen

Wij vragen u op het toestemmingsformulier aan te geven of u al dan niet accoord gaat met: i. deze herbeoordeling en ii: het gebruik van het tumormateriaal voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek van het weefsel Ook als u niet instemt met herbeoordeling of aanvullend onderzoek van het weefsel kunt u toch deelnemen aan dit onderzoek.

Bijwerkingen en risico's

Chemotherapie heeft een aantal bekende bijwerkingen. Misselijkheid en braken komen vaak voor, maar kunnen tegenwoordig in het algemeen goed bestreden worden.

Vaak treedt tijdelijk haaruitval op.

De aderen waarin de chemotherapie wordt toegediend, kunnen tijdelijk geïrriteerd en enigszins ontstoken raken. Dat kan pijnlijk zijn.

Uw afweer tegen infecties kan door de chemotherapie verminderd zijn. Indien u hoge koorts en/of koude rillingen krijgt zult u met antibiotica behandeld moeten worden. Verder details zal uw behandelend arts met u bespreken en kunt u nalezen in de folder "Chemotherapie" van het KWF.

Indien u, met bestraling behandeld wordt kan de huid geïrriteerd en enigszins ontstoken raken, waarvoor u zalf of creme kunt gebruiken via uw behandelende bestralingsarts. Soms kan het slokdarmslijmvlies ontstoken raken waardoor u pijn bij het slikken kunt krijgen. Ook dat is voorbijgaand en herstelt meestal binnen 1-2 weken. Tijdelijk kan de smaak veranderen of zelfs verminderen en kunt u last hebben van een droge mond.

Tijdens de behandeling is het noodzakelijk dat u passende maatregelen neemt om zwangerschap te voorkomen.

Het optreden van gevolgen op lange termijn zal, zoals al eerder beschreven, nauwgezet gecontroleerd worden en -indien nodig- behandeld worden.

Indien u om welke reden dan ook voor een andere ziekte behandeld moet worden, adviseren wij u dit aan uw behandelend arts te melden, zodat beoordeeld kan worden of dit invloed kan hebben op de behandeling die u in het kader van deze trial ondergaat. Er wordt alles gedaan om te voorkomen dat u problemen krijgt met uw gezondheid door uw deelname aan deze trial.

Voordelen

Dit onderzoek zal ons nieuwe informatie opleveren over kwaadaardige ziekten en hun behandeling, in het bijzonder het Hodgkin lymfoom. Zo hopen we onze behandelingen steeds verder te verbeteren. Echter, we kunnen op dit moment nog niet voorspellen wie uiteindelijk baat zal hebben van de deelname aan deze trial.

Indien u mocht besluiten om niet deel te nemen aan de trial, krijgt u de standaardbehandeling zoals eerder beschreven.

Vrijwilligheid

U bent geheel vrij om al dan niet aan dit onderzoek mee te doen. Verder heeft u altijd het recht om zonder opgave van redenen af te zien van verdere deelname aan het onderzoek. Omdat het in sommige gevallen niet verstandig is abrupt te stoppen met medicijnen, is het aan te bevelen hierover met uw behandelend arts te spreken.

Een beslissing om uw medewerking te beëindigen zal geen nadelige gevolgen hebben op uw

verdere behandeling en geen invloed hebben op de zorg en aandacht waarop u in ons ziekenhuis recht hebt

Ook uw behandelend arts kan het in uw belang achten het onderzoek voortijdig te beëindigen. Hij zal dit dan met u bespreken. Er kunnen nog andere redenen zijn waarom een onderzoek wordt stopgezet. U zult hiervan tijdig op de hoogte worden gesteld en met u zal worden overlegd over een vervolgbehandeling.

Vertrouwelijkheid van de gegevens

De gegevens die in het kader van dit onderzoek over u verzameld worden, zullen vertrouwelijk worden behandeld. De gegevens worden op aparte formulieren ingevuld, waarop alleen een nummer en voor het onderzoek van belang zijnde gegevens. De gegevens worden dus onder een code verwerkt. In publicaties zal uw naam niet zijn terug te vinden.

Wanneer het nodig is om de juistheid van de genoteerde gegevens te controleren, kunnen de ingevulde formulieren door daartoe bevoegde buitenstaanders vergeleken worden met de gegevens in uw ziekenhuisdossier. Dit kunnen mensen zijn in dienst van de EORTC en het Integraal Kankercentrum Oost, vertegenwoordigers van overheidsinstanties (bijvoorbeeld de Inspectie voor de gezondheidszorg) of bevoegde inspecteurs van een buitenlands overheid. Ook de leden van de medisch-ethische toetsingscommissie hebben recht op inzage. Zij kunnen hiervan gebruik maken om de kwaliteit van het onderzoek na te gaan. Als u instemt met deelname, geeft u tegelijk toestemming tot deze vertrouwelijke inzage in uw medische gegevens.

Wij zullen uw huisarts informeren over uw deelname aan dit onderzoek.

Verzekering

Voor eventuele schade die het gevolg is van het onderzoek is in overeenstemming met de wettelijke vereisten een verzekering afgesloten. Voor verdere informatie over de verzekering verwijzen wij naar de desbetreffende bijlage.

Tot slot

Het onderzoek wordt uitgevoerd door de EORTC.

Als u instemt met de studie zal u gevraagd worden het bijgaande instemmingformulier te ondertekenen. U bevestigt daarin schriftelijk dat u voldoende bent geïnformeerd en dat u uw instemming verleent.

Mocht u inlichtingen of advies over het onderzoek willen vragen bij een onafhankelijke arts dan kunt u contact opnemen met Prof. dr. EGE de Vries, afdeling Medische Oncologie van het UMCG tel. nr. 050-3611847.

Indien U nog verder vragen heeft kunt U altijd contact opnemen met uw behandelend specialist of met ondergetekenden.

Dr GW van Imhoff, hematoloog
Afdeling Hematologie UMCG
050-3612354

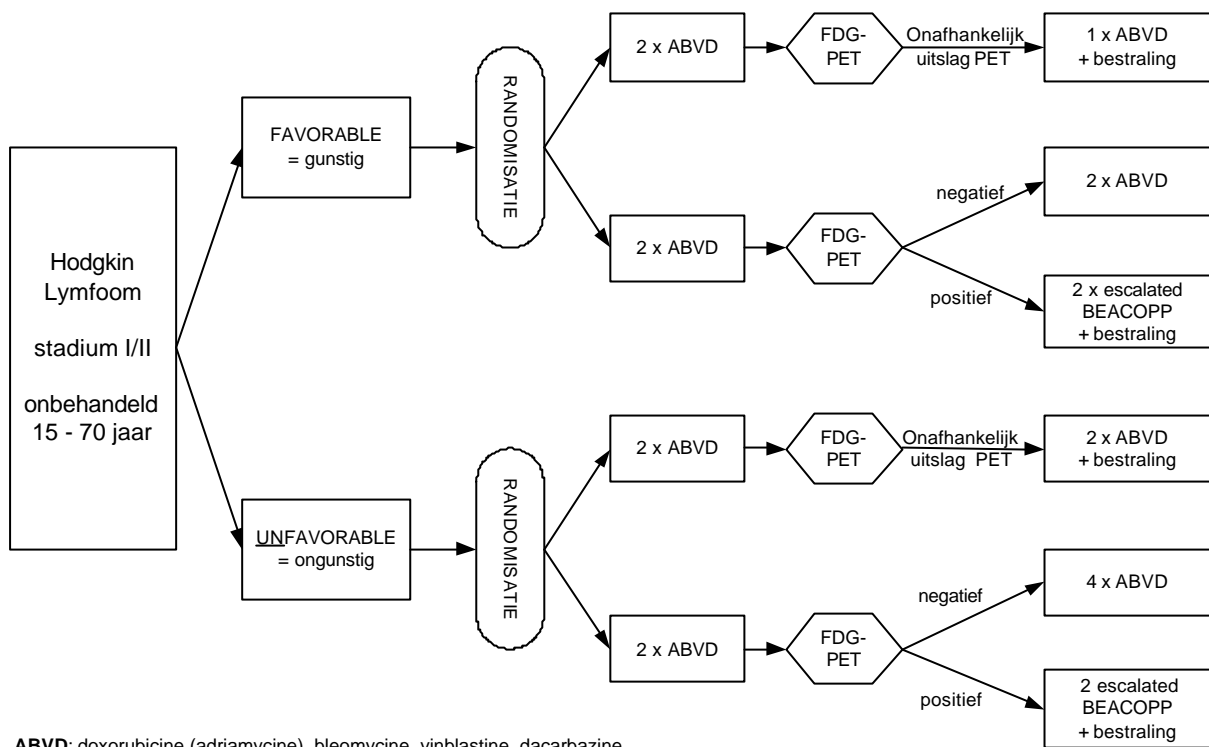
Drs M Beijert, radiotherapeut
Afdeling Radiotherapie UMCG
050-3611190

Bijlage:

- Schema behandeling
- Verzekeringsaspecten
- Folder chemotherapie
- Folder ejectionfractie

Bijlage

Schema behandeling



ABVD: doxorubicine (adriamycine), bleomycine, vinblastine, dacarbazine

Escalated BEACOPP: bleomycine, etoposide, doxorubicine (adriamycine), cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednison



Verzekeringsaspecten

Voor de deelnemers aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelneming aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelneming aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelneming aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Gerling-Konzern Allgemeine Versicherungs-AG
Directie voor Nederland, contact persoon de Heer Rien Wijnsma
Postbus 2636
1000 CP Amsterdam
Telefoonnummer:020-5249214

De verzekering biedt een maximum dekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek, en € 5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt U vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: www.ccmo.nl.

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien U niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet of niet volledig nakomen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op U of Uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

EORTC 20051 H10/PLYH10/cmo nr: 2006/130

De H10 EORTC/GELA gerandomiseerde Intergroep trial bij patiënten met stadium I of II Hodgkin lymfoom waarbij de standaard combinatie behandeling van chemotherapie en bestraling vergeleken wordt met aanpassing van de behandeling op basis van een vroege respons vastgesteld met een FDG-PET scan

Toestemmingsverklaring

Het doel en de procedures van het bovengenoemde klinisch onderzoek zijn aan mij uitgelegd. Ik ben ingelicht over de mogelijke voor - en nadelen, risico's of ongemakken, die redelijkerwijs te voorzien zijn. De schriftelijke patiënteninformatie werd mij verstrekt en de inhoud ervan is mij duidelijk.

Er is mij tijd en gelegenheid gegeven om vragen te stellen en de gegeven antwoorden te overwegen.

Het vrijwillige karakter van deelname aan de studie is benadrukt, evenals het recht om me uit de studie terug te trekken om welke reden dan ook zonder mijn relatie met de behandelende artsen in gevaar te brengen.

- Ik ga ermee akkoord dat relevante delen van mijn medische gegevens ter inzage gegeven kunnen worden aan binnen- en buitenlandse registratieautoriteiten, op voorwaarde dat mijn naam geheim wordt gehouden.

Op grond hiervan verklaar ik dat ik vrijwillig mijn toestemming heb gegeven om aan dit klinisch onderzoek deel te nemen. Ik ontvang een getekende kopie van dit formulier.

- Ik ga wel / niet* akkoord met het verzending van mijn weefsel voor "Pathologie herbeoordeling" (zie pagina 4)
- Ik ga wel / niet akkoord met aanvullend onderzoek in de toekomst zoals beschreven bij "Pathologie herbeoordeling (zie pagina 4)

* Doorstrepen wat niet van toepassing is.

Naam patiënt: _____ Handtekening: _____

Datum: _____

Naam wettelijke vertegenwoordiger* Handtekening:

(indien patient 16 of 17 jaar)

Naam arts: _____ Handtekening: _____

Datum: _____
