

Karakteriseren van het beenmergcompartiment bij gevorderd stadium myelofibrose. Een PET/MRI studie.

Gepubliceerd: 17-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelen Het karakteriseren van het beenmerg compartiment bij patiënten met een gevorderd stadium myelofibrose, vóór en na behandeling met ruxolitinib. In het bijzonder zal worden bepaald: 1. Op welke manier de balans tussen vettig rood merg en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43646

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BEAMY

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

beenmerg vervezeling, Myelofibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MRI, Myelofibrose, Pet/CT, Ruxolitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een gedetailleerde beschrijving van het beenmerg compartiment bij een gevorderd stadium myelofibrose, vóór start van en tijdens behandeling, aan de hand van de volgende parameters:

- Histopathologische bevindingen in het botbiopt zoals beoordeeld door de patholoog (cellulariteit, morfologie van hematopoietische cellen, reticuline en collageen fibrose, osteosclerose, vascularisatie)
- Functionele parameters:
 - o Perfusie (gemeten met ¹⁵O -water-PET/CT)
 - o Perfusie/permeabiliteit (gemeten met MRI-DCE)
 - o Osteoblasten activiteit (gemeten met ¹⁸F -fluoride-PET/CT)
 - o Diffusie restrictie (gemeten met MRI-DWIBS)
- Conventionele response beoordeling (treatment response evaluation (afname van constitutionele symptomen / totale symptoom score (MPN-SAF), afname van hepatosplenomegalie en verbetering in hematologische laboratorium waardes, JAK2 allelic burden)

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij myelofibrose is nog niet geheel duidelijk hoe de pathologische veranderingen in het beenmerg zich ontwikkelen. Na langdurige behandeling met ruxolitinib - de huidige standaard behandeling voor patiënten met een gevorderd stadium myelofibrose - is bij meerdere patiënten wel aangetoond dat er afname van beenmerg fibrose optreedt. De meetmethode die hier momenteel voor gebruikt wordt - het botbiopt - is echter niet gevoelig genoeg om vroege en/of functionele veranderingen aan te tonen. Met het huidige onderzoek willen we meer inzicht krijgen in de processen die zich afspelen in het beenmerg van patiënten met een gevorderd stadium van myelofibrose, alsmede in de veranderingen die hierin optreden tijdens behandeling met ruxolitinib. Hiervoor willen we gebruik maken van bekende beeldvormende technieken. In het bijzonder, zullen we gebruik maken van 15O-water-PET, 18F-Fluoride-PET en MRI (-T1, -STIR, -DIXON, -DCE, -DWIBS) om de mate van osteoblasten activiteit alsmede beenmerg perfusie en -diffusie karakteristieken te meten. Daarnaast zullen we botbiopten verrichten om de histopathologische respons te kunnen beoordelen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

Het karakteriseren van het beenmerg compartiment bij patiënten met een gevorderd stadium myelofibrose, vóór en na behandeling met ruxolitinib. In het bijzonder zal worden bepaald:

1. Op welke manier de balans tussen vettig rood merg en fibrose is verstoord en hoe dit zich herstelt tijdens behandeling.
2. a. Wat de mate van osteoblasten activiteit is (gemeten met 18F-Fluoride-PET) bij een gevorderd stadium van beenmerg fibrose en -osteosclerose (gemeten met MRI T1, -STIR en histopathologisch onderzoek)
b. Of een afname in osteoblasten activiteit (gemeten met 18F-Fluoride-PET) tijdens behandeling vooraf gaat aan zichtbare afname van beenmerg fibrose en -osteosclerose (gemeten met MRI T1, -STIR en histopathologisch onderzoek).
3. a. Wat de mate van diffusie restrictie is (gemeten met MRI-DWIBS) bij een gevorderd stadium van myelofibrose en of dit direct overeenkomt met de aanwezigheid van fibrose en/of hypercellulariteit (gemeten met MRI T1, -STIR en histopathologisch onderzoek).
b. Of een afname in diffusie restrictie (gemeten met MRI-DWIBS) vooraf gaat aan zichtbare afname van fibrose en/of hypercellulariteit (gemeten met MRI T1, -STIR en histopathologisch onderzoek).
4. a. Wat de mate van vasculaire perfusie en permeabiliteit zijn (gemeten met 15O-water-PET/CT en MRI-DCE) bij een gevorderd stadium van myelofibrose en of dit direct overeenkomt met de aanwezigheid van hypervascularisatie en dilatatie van sinusoiden (gemeten met histopathologisch onderzoek).
b. Of een afname in perfusie en permeabiliteit (gemeten met 15O-water-PET/CT en MRI-DCE) vooraf gaat aan zichtbare afname van hypervascularisatie en dilatatie van sinusoiden (gemeten met histopathologisch onderzoek).

onderzoek).

Secundaire doelen

1. Exploreren welke van de diagnostische methoden (MRI (-T1, -STIR-, -DCE en -DWIBS) en PET/CT (15O-water- en 18F-Fluoride)) het best bruikbaar zijn bij het diagnosticeren van myelofibrose en bij de monitoring van respons tijdens behandeling met ruxolitinib.
2. Exploreren van de mate van meetfouten van het botbiopt in de diagnosestelling van myelofibrose

Onderzoeksopzet

Exploratieve diagnostische pilot studie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen in het kader van dit onderzoek een aantal keer extra diagnostiek ondergaan. Per poliklinisch bezoek zal dit tussen de 150 en 180 minuten extra tijd bedragen, hetgeen voor de totale studie neerkomt op 510 minuten (8.5 uur) per patiënt. De extra diagnostiek die zal worden verricht betreft:

- 9x venapunctie (tijdens PET/CT, zie protocol pagina 38)
- 9x intraveneuze injectie (tijdens PET/CT en MRI, zie protocol pagina's 33 en 38)
- 2x botbiopt inclusief beenmergaspiraats
- 3x PET/CT (18F-Fluoride, 15O-Water), 8,35-8,85mSv per keer (afhankelijk van de mate van beweging)
- 3x MRI (-T1, -STIR, -DIXON, -DCE, -DWIBS)

De risico's van deelname aan het onderzoek worden verwaarloosbaar geacht:

- De extra invasieve diagnostische ingrepen (venapuncties, botbiopt) hebben een zeer laag risico op complicaties (pijn, nabloeding) en zijn goed te verhelpen (pijnstilling, afdrukken)
- De stralingsbelasting van de beeldvormende onderzoeken wordt niet als relevant risico beschouwd, omdat de gemiddelde levensverwachting van deze groep patiënten slechts kort is en lange-termijns complicaties derhalve niet te verwachten zijn.
- Het risico op contrast-allergie is zeer gering; tevens is deze complicatie goed behandelbaar
- Het risico op contrast-nefropathie is gering omdat er van tevoren wordt gescreend of er een verhoogd risico bestaat en zonodig extra preventieve maatregelen worden genomen.
- Er kunnen toevallsbevindingen gedaan worden op de scans, hetgeen van tevoren met de patiënten besproken zal worden.

Het uitvoeren van het onderzoek is onzes inziens gerechtvaardigd met het oog op

verbeteren van de medische zorg in de toekomst. Er is momenteel nog weinig bekend over de wijze waarop de pathologische afwijkingen in het beenmerg van patiënten met MF ontstaan en hoe deze veranderen na start van therapie. Tot op heden wordt dit gemeten met behulp van een botbiopt, hetgeen een invasieve methode is die gevoelig is voor meetfouten en bovendien alleen grove, statische informatie over het beenmerg verschaft. Het is belangrijk dat er meer inzicht ontstaat in functionele processen die zich in het beenmerg afspelen. Dit kan in de toekomst aanleiding geven tot meer betrouwbare - bij voorkeur niet-invasieve - diagnostiek. Tevens kan mogelijk in een vroeger stadium worden aangetoond of een bepaalde behandeling het natuurlijk ziekteverloop beïnvloedt, hetgeen onder andere van belang kan zijn bij het bepalen van therapieduur bij nieuwe (vaak dure) geneesmiddelen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Karakteriseren van het beenmergcompartiment bij gevorderd stadium myelofibrose. ... 10-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Een diagnose van primaire, post-polycythemia vera- of post-essentiële trombocytose myelofibrose (volgens de WHO criteria uit 2008)
- Hoog- of intermediair-1 of -2 risicoscore (volgens de IWG-MRT DIPSS criteria)
- Vervezeling (graad 2-4) in het botbiopt
- Een geplande behandeling met (en dus een indicatie en geschikt profiel voor) ruxolitinib

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige of eerdere behandeling met een JAK2 remmer
- Allogene stamceltransplantatie in het verleden
- Een contra-indicatie voor behandeling met ruxolitinib (inclusief trombocyten < 50,000/uL)
- Een contra-indicatie voor de gebruikte beeldvormende technieken
- Onvermogen om informed consent te tekenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-07-2015

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2016

Soort: Amendement

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	NL50904.029.14