

24-Uurs ambulatoire bloeddrukmeting in patiënten met maligniteiten in fase 1 onderzoek naar nieuwe anti-kankergeneesmiddelen

Gepubliceerd: 21-08-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het verkrijgen van een 24-uurs profiel van het circadiaanse bloeddrukmeting, van een representatieve populatie van patiënten met kanker, met als doel de ontwikkeling van een basismodel voor de farmacokinetische-farmacodynamische modellering van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ABPM in patiënten met maligniteiten

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker / hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Slotervaartziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker Instituut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABPM, bloeddruk, Fase I studies, maligniteiten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wiskundige modellen zullen worden geconstrueerd op de 24-uurs bloeddrukdata.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen jaren zijn nieuwe geneesmiddelen tegen kanker geïntroduceerd die in staat zijn tumor groei tegen te gaan door aan te grijpen in de bloedvatvorming (angiogenese) in/rond de tumor. Geneesmiddelen die aangrijpen in dit angiogenese-proces hebben hele specifieke farmacologische doelwitten ('targeted therapy'), en vertonen niet de bijwerkingen die vaak bij chemotherapie gezien wordt, zoals misselijkheid en braken, en haaruitval. Echter, verhoging van de bloeddruk (hypertensie) wordt wel gezien bij deze geneesmiddelen en kan therapie beperkend zijn. Hoewel met antihypertensiva deze bijwerking vaak te behandelen is, kan het in sommige gevallen leiden tot levensgevaarlijke (maligne) hypertensie, en tot ernstige schade aan ogen, nieren, longen of hersenen. Ook kan slecht gecontroleerde hypertensie leiden tot ernstige cardiovasculaire problemen, zoals cardiale ischemie en infarcten. Deze bijwerkingen kunnen er voor zorgen dat patiënten voortijdig met het geneesmiddel moeten stoppen of op een lagere dosis verder moeten gaan, mogelijk resulterend in een verminderd anti-tumor effect. Verschillende werkingsmechanismen liggen ten grondslag aan deze bijwerking, waarbij vaak de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) van belang is. In de komende jaren zullen nieuwe remmers van de VEGF-transductie route op de markt komen, die mogelijk ook hypertensie als belangrijke bijwerking laten zien. Een goed inzicht en - waar mogelijk - controle van deze bijwerking is daarom van significant belang. Wij beogen daarom de ontwikkeling van een farmacokinetisch-farmacodynamisch model om de relatie tussen blootstelling aan angiogeneseremmers en ontwikkeling van hypertensie te beschrijven. Wanneer zo'n model beschikbaar is, kan dit worden gebruikt om doseerschema's te

optimaliseren om zo de kans op ontwikkeling van hypertensie te verminderen, en mogelijk patienten te identificeren die extra gevoelig zijn voor deze bijwerking.

Het is echter bekend dat de bloeddruk gedurende de dag varieert, op een periodieke wijze (circadiaans ritme). Dit bemoeilijkt het vinden van de PK-PD relatie, en een basissignaal dat deze circadiaanse fluctuaties beschrijft moet daarom opgenomen worden in het PK-PD model. Omdat bloeddruk en circadiaanse variatie in gezonde vrijwilligers waarschijnlijk niet overeen komen met die van kanker-patienten, moeten deze gegevens worden verzameld in de beoogde populatie.

Populatie farmacokinetische-farmacodynamische modellen waarin het circadiaanse ritme door middel van 24-uurs ABPM meting is opgenomen, zijn eerder beschreven in verscheidene populaties, bijvoorbeeld in patienten met hypertensie, maar nog nooit in patienten met kanker. Dergelijke modellen bestaan gewoonlijk uit meerdere sinusoïde functies. Gedurende de nacht daalt de bloeddruk in de meestal mensen met meer dan 10% (dippers), terwijl in sommige mensen deze daling niet worden gezien, of zelfs een stijging wordt waargenomen (non-dippers). In het algemeen stijgt de bloeddruk gedurende de eerste uren na opstaan, en kunnen externe factoren overdag ook effect hebben op de bloeddruk. Door meting van de 24-uurs ABPM kan een wiskundig model van het circadiaanse ritme worden geconstrueerd, dat beschreven wordt door populatie parameters (die de gemiddelden beschrijven) en parameters voor interindividuele variabiliteit, zoals bijvoorbeeld de variabiliteit in amplitude. Na ontwikkeling kan een dergelijk model gebruikt worden als basissignaal voor een PK-PD model van hypertensie als bijwerking van angiogeneseremmers.

Doel van het onderzoek

Het verkrijgen van een 24-uurs profiel van het circadiaanse bloeddrukmeting, van een representatieve populatie van patienten met kanker, met als doel de ontwikkeling van een basismodel voor de farmacokinetische-farmacodynamische modellering van hypertensie als bijwerking van angiogeneseremmers.

Onderzoekopzet

24-uurs ambulatoire bloeddrukmeting zal geschieden door middel van ABPM bloeddrukmeters, die gevalideerd zijn naar internationale standaarden (British Heart Association / the American Association for the Advancement of Medical Instrumentation), die routineus in gebruik zijn op de afdeling cardiologie van het Slotervaartziekenhuis. Alle ABPM meters zullen worden gecalibreerd, en geprogrammeerd om elke 30 minuten de bloeddruk op te nemen gedurende 24 uur. De bloeddrukmeters zullen op de niet-dominante arm van de patient geïnstalleerd worden. Patienten zullen worden geïnstrueerd de manchet en monitor 24 uur om te houden, en er zal een activiteitendagboek uitgedeeld worden waarin de slaap-waak tijden, inspannende activiteiten en eventuele andere relevante

informatie aangegeven kunnen worden. Door de onderzoeker of verplegend personeel zal worden verzekerd dat de manchet met adequate druk om de bovenarm van de patient word geplaatst, en dat het automatisch opblazen van de manchet niet tot ernstige ongemakkelijkheden voor de patient leidt. Ook zal bij aanbrengen van de manchet twee extra metingen worden verricht met een reguliere bloeddrukmeter (sphygmomanometer) om de correcte werking van de ABPM bloeddrukmeter vast te stellen.

Op de 24-uurs ambulatoire bloeddrukmetingen worden wiskundige modellen gebouwd die het verloop van de bloeddruk over 24 uur beschrijven. Dit zal worden uitgevoerd met 'non-linear mixed-effects modelling' (NONMEM) software. Populatie (gemiddelde) parameters van het model zullen worden geschat, alsmede corresponderende inter-individuele variabiliteit. Indien mogelijk, zal additionele, door de patient aangedragen informatie, zoals slaap-waak tijden en inspannende activiteiten opgenomen worden in het model als covariaat of op een andere statistische manier worden meegenomen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Patienten worden uitgerust met een ABPM-apparaat dat de bloeddruk van patienten meet op voorgeprogrammeerde intervallen (elk half uur). Dit kan leiden tot lichte ongemakkelijkheden, zoals verhoogd druk in de onderarm, en verstoring van de slaap.

Contactpersonen

Publiek

Slotervaartziekenhuis

Louwesweg 6
1066 EC
Nederland

Wetenschappelijk

Slotervaartziekenhuis

Louwesweg 6
1066 EC
Nederland

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)

- deelnemend aan lopende of toekomstig klinisch onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen (fase 1 onderzoek)
- tijdens de studie minimaal 24 uur opgenomen in het NKI-AVL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- bekend met bestaande hypertensie, cardiovasculaire ziekte of verminderde nierfunctie
- onder behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze cardiovasculaire effecten of renovasculaire effecten hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2008
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	NL23093.031.08