

# HeCaToS.

Gepubliceerd: 05-11-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: het bestuderen van bekende en nieuwe hartfalen biomarkers (proteomics, micro-RNA's en metabolieten) om een vroege detectie te bekomen en een prognose te kunnen geven voor patiënten die antineoplastische therapie...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Afgewezen                                           |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                    |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie                            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40984

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

HeCaToS.

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie

### Synoniemen aandoening

Cardiotoxische cardiomyopathie, hartfalen.

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

**Overige ondersteuning:** Europese Unie

### Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cardiotoxiciteit.

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primaire studieparameter/eindpunts: Primair eindpunt: ontwikkeling van cardiotoxiciteit, zoals gedefinieerd in de meest recente richtlijnen: een vermindering van de LVEF  $>5\%$  tot LVEF  $<55\%$  met daarbij symptomen van hartfalen of een asymptomatische vermindering van de LVEF van  $>10\%$  tot LVEF  $<55\%$ .

### **Secundaire uitkomstmaten**

Myocardiale schade, hypertensie, Thrombo-emboliën (veneuze thrombo-emboliën/ TIA/CVA), bradycardie en QT prolongatie.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Behandeling van kanker middels antineoplastische therapie wordt regelmatig gecompliceerd door het ontstaan van cardiotoxiciteit. Cardiotoxiciteit kan de algemene prognose en overleving van kanker patiënten negatief beïnvloeden. De daadwerkelijke omvang van dit probleem is nog onduidelijk en het ontbreekt aan klinische trials die hier onderzoek naar doen.

Cardiotoxiciteit varieert van asymptomatische subklinische afwijkingen zoals electrocardiographische veranderingen, tijdelijke vermindering van de linker ventrikel functie of stijging van de bloeddruk tot levensbedreigende aandoeningen als congestief hartfalen of acuut coronair lijden.

Cardiotoxiciteit door systemische oncologische therapie kan tijdens of vlak na behandeling optreden (acuut; binnen dagen of weken), maar kan ook pas later, lang na het staken van de behandeling, tot uiting komen (laat/chronisch; jaren). De omvang van het probleem is nog onduidelijk daar slechts in twee trials wordt een prospectieve evaluatie van de hartfunctie wordt beschreven.

Over het algemeen wordt de incidentie van cardiotoxiciteit geschat op 5-10%, afhankelijk van welke chemotherapeutische agent voor behandeling gebruikt is.

Data van endomyocardiale biopsies en troponine I metingen suggereren dat conventionele chemotherapeutica, waaronder anthracyclines, via verschillende mechanismen, permanente myocardiale cel schade en cardiale remodelling kunnen induceren. De signalling inhibitoren (humane epidermale groei factor receptor 2

(HER2/erbB2) en angiogenese inhibitoren, die momenteel in gebruik zijn, beïnvloeden voornamelijk het cardiale metabolisme en de contractiele eiwitten, wat kan leiden tot (transiente) contractiele dysfunctie.

Uiteindelijk kan de toename van de myocardiale antineoplastische concentratie cel dood van myocyten induceren middels apoptose of necrose; een kritieke factor voor de cardiovasculaire prognose op lange termijn. Quantitatieve methoden voor het vaststellen van myocardiale schade, zoals endomyocardiale biopsies of cardiale biomarkers, kunnen daarom van belangrijke prognostische waarde zijn. Tot op heden is de data met betrekking tot prognose en risicofactoren inconclusief en is het verband tussen abnormaliteiten (ge-identificeerd middels non-invasieve cardiale onderzoeken) en de overleving niet duidelijk. Verder onderzoek en evaluatie van chemotherapie-gerelateerde cardiale toxiciteit is dan ook noodzakelijk voor vroege detectie, preventie en behandeling.

HecaToS is een integratieve aanpak die het voorspellen van de vatbaarheid van patiënten voor de negatieve gevolgen van chemotherapie op het hart mogelijk maakt. Bij het HeCaToS project zijn 14 Europese partners uit 6 verschillende landen betrokken. Het doel van het project is het genereren van een flexibel voorspellings systeem dat een in silico voorspelling kan geven met betrekking tot de hart-toxiciteit van het xenobiotisch metabolisme, de toxische last en de \*threshold\*-dosering. Dit laatste is gerelateerd aan het idee dat leading edge computational chemistry/chemoinformatics en systems biology, verzameld in een juist geconfigureerd en gevalideerd computer-systeem, voorspellende toxicology en de beoordeling van de humane veiligheid inschatting kan revolutioneren.<sup>16</sup> Om dit doel te bereiken en om tevens toegang te krijgen tot relevante data met betrekking tot humane hart-toxiciteit, zijn cardiale biopsies van patiënten, behandeld met cardiotoxische middelen (anthracyclines of andere anti-kanker medicatiezoals signaling inhibitors), cruciaal.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling: het bestuderen van bekende en nieuwe hartfalen biomarkers (proteomics, micro-RNA's en metabolieten) om een vroege detectie te bekomen en een prognose te kunnen geven voor patiënten die antineoplastische therapie krijgen. Tevens het ontdekken van een predictieve biomarker (waarde). Dit onderzoek zal in de toekomst helpen bij het begrijpen van mechanismen die kunnen leiden tot nieuwe therapeutische middelen.

## **Onderzoeksopzet**

Prospectieve (deels retrospectieve) observationele studie

De huidige studie is een prospectieve cohort studie die de negatieve cardiotoxische effecten op het uiteindelijke resultaat van patiënten behandeld middels antineoplastische middelen onderzoekt. Door afname van biosampels (bloed en urine) wordt gestreefd naar het voldoen aan een onvervulde medische

vraag naar biomarkers voor het voorspellen, diagnostiseren en voor de prognose van cardiotoxicity. Tevens het ontrafelen van de onderliggende mechanismen om de ontwikkeling van toekomstige behandelingen mogelijk maken die cardiotoxiciteit voorkomen/behandelen.

Werving van patienten zal plaatshebben in nauwe samenwerking met de afdeling Oncologie en Hematologie. Geïnccludeerde patienten zullen onderverdeeld worden in driegroepen:

- Acute patiënten (n=150): patiënten die chemotherapie zullen ondergaan of die recent (< 1 maand) chemotherapie ondergaan hebben.

- Vroeg chronische patiënten (n=50): patiënten die minder dan 1 jaar geleden chemotherapie ondergaan hebben.

- Laat chronische patiënten (n=300): patiënten die langer dan 1 jaar geleden chemotherapie gekregen hebben.

Een patienten cohort bestaand uit ca. 500 patienten, gediagnostiseerd met borstkanker, leukemie of lymphoma, die behandeling middels trastuzumab, epirubicin, doxorubicin, rituximab of sunitinib ondergaan zullen worden geïnccludeerd. Verwacht wordt dat deze behandelingsmethoden cardiotoxiciteit kunnen induceren via myocyten- toxiciteit en door oxidatieve stress-geïnduceerde inflammatie. Het verwachte aantal cardiotoxiciteit-positieve gevallen zal ongeveer 1-10% (afhankelijk van de groep en het soort chemotherapie) bedragen. De inclusie periode voor patienten wordt geschat op 4 jaar. De follow-up duur is 5 jaar.

In Maastricht worden ieder jaar ca. 200-250 patienten met nieuw gediagnosticeerd mamma carcinoom curatief geopereerd. De 10-jaar overleving van deze patienten is ongeveer 80%. Binnen deze patienten groep zullen ca. 80 patienten per jaar adjuvante (naast de primaire borst operatie) of neoadjuvante (voorafgaand aan de primaire borst operatie) chemotherapie ondergaan. Geschat wordt dat ca. 50% (40 patienten) per jaar geïnccludeerd zullen worden, in totaal ongeveer 150 patienten gedurende een inclusie- periode van 4 jaar. De vroeg chronische groep zijn een patiëntenpopulatie die reeds door de cardiologie als intercollegiaal consult worden gezien. Het geschatte aantal patiënten in de vroeg chronische groep is 50 (gebaseerd op voorgaande jaren). Daarnaast verwachten we ca. 300 patienten te includeren in de laat chronische groep gedurende een inclusie periode van 4 jaar middels een follow up programma voor patienten van de Haematologie afdeling.

Patienten moeten aan alle inclusie criteria voldoen en aan geen van de exclusie criteria. Alle patienten zullen gezien worden door een oncoloog en door een cardioloog op een gespecialiseerde polikliniek voor chemotherapie-geïnduceerde hartziekten, in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC).

## **Inschatting van belasting en risico**

Vorm en mate van lasten en risico's geassocieerd met deelname, voordeel en groep gerelateerdheid:

Groep gerelateerdheid:

De studie populatie bevat patienten na en tijdens chemotherapie met verschillende vormen van kanker, voornamelijk borstkanker en hematologische vormen van kanker. Bijna alle patienten zijn behandeld met chemotherapeutische middelen waarvan bekend is dat ze cardiotoxisch zijn. Verschillende subgroepen zijn gemaakt gebaseerd op het tijdpunt waarop de cardiotoxiciteit na chemotherapie optreedt (acute -, vroeg chronische-, en laat chronische cardiotoxiciteit).

Risico voordeel/belang:

Endomyocardiale Biopsies (EMB):

Een EMB wordt enkel uitgevoerd op klinische indicatie (routine zorg, NIET meer door addtionale informed consent). De klinische indicatie voor een cardiaal biopt omvat een cardiomyopatie na chemotherapie (klasse IIa volgens de AHA/ACC richtlijnen: the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult, the Heart Failure Society of America Heart Failure Practice Guideline, en the ESC Heart Failure guidelines). De procedure voor het verkrijgen van een EMB is veilig, met een zeer laag risico (<0,5 %) op peri-procedure complicaties. Dit lage risico is in overeenstemming met het aantal complicaties in ons centrum gedurende de laatste drie jaar. De meeste complicaties door transmurale biopsies treden op ten tijde van de veneuze toegang, i.e. incidentele arteriele puncture of bloeding. De belangrijkste complicatie is pericardiale bloeding (<2 %), veroorzaakt door incidentele perforatie van het rechter ventrikel. Hierop zal in 50% van de gevallen direct pericardiale drainage moeten worden toegepast. Alle complicaties, behalve perforatie, zijn van voorbijgaande aard en hebben geen consequenties voor de lange termijn. De last die patienten tijdens dit onderzoek kunnen ervaren varieert per patient en is karakter afhankelijk. Sommige patienten zullen het als weinig vervelend ervaren terwijl anderen sneller bang zijn voor onbekende procedures en er meer last van zullen ervaren. De ervaring en vriendelijkheid van de cardiologen die de EMBs afnemen zal ervoor zorg dragen dat de patient zoveel mogelijk gerust gesteld zal worden, wat mogelijk bijdraagt aan een verminderde last voor de patienten. Het voordeel voor de patient hangt af van de uitkomst van het EMB. Wanneer een relevante virus concentratie wordt aangetroffen kan de patient behandeld worden middels immunoglobulinen. De histologische toekomst van biopsie is van belangrijke voorspellende waarde voor de differentiatie van verschillende diagnoses etc.

Cardiac Magnetic Resonance (CMR):

Een CMR kan alleen in \*CMR-proof\* patienten gemaakt worden, dit excludeert patienten die claustrofobisch en/of zwanger zijn of die drager zijn van metalen implantaten. Een eerdere studie toonde voorspellende verschillen in T1 waarden aan, die resulteerden in een hogere kans op latere symptomen; een intensievere follow-up kan hier geadviseerd worden. Er zijn geen noembare risico\*s voor CMR en de geschatte last is laag. CMR\*s worden alleen op indicatie gemaakt zoals beschreven in onderstaande tabellen.

#### Cardiale echografie:

Een cardiale echografie zal op verschillende tijdstippen worden uitgevoerd zoals beschreven in de onderstaande tabel, per subgroup. Iedere echo zal plaatshebben gedurende een polibezoek en worden gecombineerd met lichamelijk onderzoek.

#### Bloed samples/monsters:

Indien mogelijk zal het bloed dat voor klinisch onderzoek wordt afgenomen tevens gebruikt worden voor onderzoeks doeleinden. Wanneer onverhoopt extra bloed nodig is, zal dit simultaan met de klinische bloedafname afgenomen worden om zo de last voor de patient zo veel mogelijk te beperken. Verderop in het onderzoeksproject kan het echter nodig zijn nogmaals bloed af te nemen wanneer dit niet met reguliere vervolgafspraken te combineren is. Aan de afname van veneus bloed zijn geen noembare risico's verbonden. Het is in het belang van de patient om vroege markers van hartfalen vast te stellen zodat hartfalen in een vroeg stadium kan worden gediagnostiseerd.

#### Urine monster:

Het verzamelen van urine is risicoloos. Patienten verzamelen urine monsters in een hiervoor bestemd en door de onderzoekers verschaft potje. De geschatte last hiervan is zeer laag tot afwezig. Het belang voor de patient is nog onduidelijk. Hypothetisch zouden er eiwitten in de urine aanwezig kunnen zijn die een mogelijke voorspellende waarde voor cardio-toxiciteit/ hart-falen hebben.

#### Aantal poli-bezoeken en lichamelijk onderzoek:

Het aantal polikliniekbezoeken wordt weergegeven in de table en is afhankelijk van de subgroup waarin de patient is ingedeeld. Indien mogelijk zullen de onderzoeksafspraken zoveel mogelijk gecombineerd worden met reguliere bezoeken. Lichamelijk onderzoek zal tijdens de bezoeken aan het ziekenhuis worden uitgevoerd (meting van de bloeddruk, auscultatie van hart en longen). Hieraan zijn geen risico's verbonden en de last die de patient hiervan ervaart zal laag zijn. Het is in het voordeel van de patient wanneer symptomen van hartfalen worden vastgesteld dit snel behandeld kan worden.

#### Questionnaire:

Een vragenlijst zal tijdens de verschillende bezoeken worden ingevuld. Deze vragenlijst is relatief kort en kan mogelijk bijdragen aan de detectie van asymptomatische patienten met slechts subtiele veranderingen in het dagelijks leven. De last van het invullen van deze vragenlijst wordt laag ingeschat daar het beantwoorden van de vragen niet veel tijd in beslag zal nemen. Het beantwoorden van de vragen is in het belang van de patient om zo vroege symptomen van hartfalen te detecteren en te behandelen.

## Contactpersonen

### Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25  
Maastricht 6229 HX  
NL

### Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25  
Maastricht 6229 HX  
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)

- Patienten die cardiotoxische chemotherapie ontvangen (trastuzumab, epirubicin, doxorubicin, mitoxantrone, daunorubicin, rituximab, idarubicin of taxane ).
- Leeftijd tussen 18 en 70 jaar.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

## (Exclusiecriteria)

Cardiale afwijkingen in het verleden.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 500

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 05-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

## 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     | NL48405.068.14 |