

Onderzoek naar cardiovasculaire bijwerkingen gerelateerd aan kankerbehandeling: een studie naar extreme toxiciteit middels geïnduceerde pluripotente stamcellen

Gepubliceerd: 11-10-2017 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Om de pathofysiologische en voorspellers van (extreme) cardiovasculaire toxiciteit door kankerbehandeling te identificeren, door in vitro-onderzoek van cardiovasculaire toxiciteit van cardiomyocyten (iPSC-CMs) en endotheelcellen (iPSC-ECs) afkomstig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

InvestiCAT-iPSC

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

cardiovasculaire bijwerkingen na kankerbehandeling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculair, kankerbehandeling, pluripotente stamcellen, toxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt zal de vergelijking in iPSC-CM/iPSC-EC-morfologie, functie en moleculair profiel zijn (RNA-sequencing, proteomics) voor en na blootstelling aan antracyclines, trastuzumab, cisplatine, bleomycine en radiotherapie in iPSC verkregen van de hoog gevoelige groep en de controlegroep.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cisplatine, antracyclines, bleomycine en trastuzumab zijn algemeen gebruikte cytotoxische middelen. Antracyclines en trastuzumab kunnen cardiotoxiciteit veroorzaken, variërend van voorbijgaande verminderde hartfunctie tot (zeldzaam) ernstig hartfalen of dood. Tijdens de behandeling met cisplatine of bleomycine ervaren sommige patiënten ernstige cardiovasculaire toxiciteit zoals myocardinfarct, beroerte en ernstige pulmonale dysfunctie. Waarom sommige patiënten vatbaar zijn voor extreme cardiovasculaire toxiciteit van de kankerbehandeling is grotendeels onbekend. Het ontrafelen van extreme cardiovasculaire toxische reacties van kankerpatiënten kan helpen om de pathofysiologische cardiovasculaire toxiciteit van deze middelen te begrijpen en kan helpen de meer subtiele, cardiovasculaire bijwerkingen (op lange termijn) die een groot aantal kankeroverlevers hebben te begrijpen. Geïnduceerde pluripotente stamcellen zijn een innovatieve, minimaal invasieve manier om

cardiomyocyten en endotheelcellen van patiënten te verkrijgen. Met deze afgenomen cellen kunnen we pathofysiologische cardiovasculaire reacties en in vitro cardiovasculaire toxiciteit nabootsen en bestuderen.

Doel van het onderzoek

Om de pathofysiologische en voorspellers van (extreme) cardiovasculaire toxiciteit door kankerbehandeling te identificeren, door in vitro-onderzoek van cardiovasculaire toxiciteit van cardiomyocyten (iPSC-CMs) en endotheelcellen (iPSC-ECs) afkomstig van de patiënten zelf, middels een innovatieve, minimaal-invasieve manier om patiëntspecifieke geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs) te verkrijgen.

Onderzoeksopzet

Exploratieve, cross-sectionele, niet-therapeutische, case-controlstudie.

Inschatting van belasting en risico

Een bezoek bestaat uit lichamelijk onderzoek, elektrocardiogram, venapunctie (80 ml), urinemonster, echocardiografie, cMRI (optioneel), echo van de hals- en liesslagader, huid-autofluorescentie. Een huidbiopt wordt onder lokale verdoving afgenomen om iPSCs vanuit de fibroblasten te genereren.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
GRONINGEN 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
GRONINGEN 9713 GZ
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)

1. Kankerbehandeling met curatieve intentie.
2. Leeftijd ≥ 18 en ≤ 50 jaar
3. In staat om het protocol te volgen.
4. Getekende toestemmingsverklaring.; Verder zijn er groepsspecifieke inclusiecriteria:
[A-TOX]: ernstige cardiovasculaire toxiciteit* gedurende 1 tot 3 cycli met antracyclines (i.e. 60 tot 180 mg/m² doxorubicine of 90 tot 270 mg/m² epirubicine).
[A-NO]: ≥ 3 maanden na einde kankerbehandeling bestaande uit de maximaal tolereerbare hoeveelheid antracyclines (i.e. 450 tot 500 mg/m² doxorubicine of 850 tot 900 mg/m² epirubicine)
[T-TOX]: ernstige cardiovasculaire toxiciteit* binnen 1 tot 6 cycli met trastuzumab (6 mg/kg/3 weken of equivalent)
[T-NO]: ≥ 3 maanden na einde kankerbehandeling die een jaar met trastuzumab bevatte (18 cycli van 6 mg/kg/3 weken of equivalent).
[C-TOX]: ernstige cardiovasculaire toxiciteit* gedurende 1 tot 3 cycli met cisplatine (i.e. 100 tot 300 mg/m²)
[C-NO]: ≥ 1 jaar na einde kankerbehandeling die hoge dosis cisplatine bevatte (i.e. een cumulatieve dosis van 400 tot 1000 mg/m²)
[B-TOX]: ernstige cardiovasculaire toxiciteit* gedurende 1 tot 3 cycli met bleomycine (i.e. 90 tot 270 USP).
[B-NO]: ≥ 1 jaar na einde kanker behandeling die hoge dosis bleomycine bevatte (i.e. een cumulatieve dosis ≥ 360 USP);; *ernstige cardiovasculaire toxiciteit wordt gedefinieerd als elke graad 3-4 toxiciteit volgens de CTCAE 4.03, inclusief maar niet gelimiteerd tot:
- in de categorie cardiale afwijkingen:
o acuut coronair syndroom (symptomatische, instabiele angina en/of acute myocardiinfarct, abnormale cardiale enzymen, hemodynamisch stabiel - of ernstiger);
o hartstilstand
o hartfalen (ernstig met symptomen in rust of met bij minimale activiteit of inspanning; interventie noodzakelijk - of ernstiger)

- o linker ventriculaire systolische dysfunctie (symptomatisch als gevolg van een afname van ejectiefraction als gevolg van interventie - of ernstiger)
- o myocardinfarct (ernstige symptomen; abnormale cardiale enzymen; hemodynamisch stabiel; ECG-veranderingen passend bij infarct - of ernstiger)
- o restrictieve cardiomyopathie (symptomatisch hartfalen of andere cardiale symptomen, reageert op interventie - of ernstiger)
- o rechter ventriculaire dysfunctie (ernstige symptomen, geassocieerd met hypoxemie, rechtszijdig hartfalen; zuurstof noodzakelijk - of ernstiger)
- in de categorie zenuwstelselafwijkingen:
- o beroerte (ernstige neurologisch tekort - of ernstiger)
- in de categorie vasculaire afwijkingen:
- o perifere ischemie (terugkomend of verlengd (≥ 24 uur) en/of invasieve interventie geïndiceerd - of ernstiger)
- o thromboembolische gebeurtenis (thrombose (e.g. niet-gecompliceerde longembolie, niet-embolische cardiale trombus), medische interventie geïndiceerd - of ernstiger)
- in de categorie ademhaling, thoracale en mediastinale afwijkingen:
- o pneumonitis (ernstige symptomen; beperkingen in zelfhulp ADL; zuurstof geïndiceerd - of ernstiger)
- o pulmonaire fibrose (ernstige hypoxemie; bewijs van rechtszijdig hartfalen; radiografische pulmonaire fibrose $> 50-75\%$ - of ernstiger);
- in de categorie renale en urinewegafwijkingen
- o acuut nierfalen (kreatinine $> 3 \times$ baseline of > 4.0 mg/dL; ziekenhuisopname geïndiceerd - of ernstiger)
- o chronische nierziekte (geschatte GFR of kreatinineklaring 29-15 ml/min/1.73 m² - of ernstiger).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. cardiovasculaire aandoening voorafgaand aan start kankerbehandeling, zoals bewezen door:
 - a. symptomatische of behandelde cardiovasculaire aandoening voorafgaand aan start kankerbehandeling;
 - b. LVEF $< 55\%$ bij gemaakte MUGA-scan of echocardiografie voorafgaand aan start kankerbehandeling.
2. Psychologische, familiale, sociologische of geografische conditie die de nakoming van het protocol in gevaar brengt, of het niet goed begrijpen van de Nederlandse taal.
3. Contra-indicatie voor huidbiopt, inclusief:
 - a. uitgebreide huidaandoening die bioptie verhindert of aangetaste huid
 - b. bekende allergie voor lokale verdoving
4. gebruik van anti-coagulantia en INR > 3
5. zwangere of borstvoeding gevende vrouw; Verder, zijn er specifieke exclusie criteria voor de patiëntengroepen zonder cardiovasculaire schade [A-NO], [T-NO], [C-NO] en [B-NO]:
6. geschiedenis van cardiovasculaire ziekte gedurende of na kanker behandeling, zoals bewezen door:

- a. symptomatische of behandelde cardiovasculaire aandoening
- b. LVEF < 55% bij gemaakte MUGA-scan of echocardiografie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-12-2017

Aantal proefpersonen: 48

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL62372.042.17
Ander register	volgt