

Cardiomyopathie registratie studie -2

Gedilateerde cardiomyopathie bij kinderen. Verbetering van diagnose door state-of-the-art genotypering en verbetering van uitkomst door risico stratificatie en optimaliseren van pharmacotherapie

Gepubliceerd: 28-05-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

1. Het aanleggen van een nationaal cohort van kinderen met gedilateerde cardiomyopathie met uniforme phenotypering en centrale toegang tot data en biomaterialen. 2. Het onderzoeken van het genoom op een uniforme en state-of-the-art manier om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40498

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hartfalen bij kinderen met cardiomyopathie-2

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

cardiomyopathie, hartspierziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Hartedroom en de Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiomyopathie, hartfalen, kind, uitkomst

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Er wordt gezocht naar verschillen in klinische, beeldvormende (echo, MRI), electrocardiografische (ECG, Holter), laboratorium en kwaliteit van leven parameters tussen patiënten die een primair eindpunt bereiken (overlijden, harttransplantatie) en patiënten die geen primair eindpunt bereiken. De onderzochte parameters zijn gekozen op grond van studies bij volwassenen en/of studies/observaties/expert opinion voor kinderen.

PK data van Milrinone, Enalapril en Carvedilol

Genetisch profiel van alle idiopathische DCM patiënten met uitgebreide analyse van genoom

(whole exome sequencing en mutations in non-coding DNA regulatory elements)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstvariabelen betreffen verschillen in bovenbeschreven parameters voor patiënten die op de wachtlijst voor harttransplantatie worden geplaatst, of worden opgenomen in het ziekenhuis voor verergeringen van het

hartfalen, of worden opgenomen in het ziekenhuis voor iedere indicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gedilateerde cardiomyopathie (DCM) is de meest voorkomende vorm van cardiomyopathie bij kinderen met een jaarlijkse incidentie van 0.57/100.000 en wordt gekenmerkt door (ernstige) systolische dysfunctie. Het is de belangrijkste indicatie voor harttransplantatie bij kinderen. De algehele 1-jaars-overleving is 87% en de 1- en 5-jaars transplantatie vrije overleving bedraagt respectievelijk slechts 70 en 50%. Pediatrische DCM is een heterogene groep van aandoeningen en er zijn meerdere oorzakelijke factoren betrokken, zoals bv genetische, neuromusculaire, immunologische en inflammatoire factoren. Echter in de meerderheid (2/3) van de kinderen blijft de oorzaak van de ziekte onbekend, idiopathische DCM, (iDCM). Een belangrijk deel van de kinderen met iDCM heeft mogelijk een genetische achtergrond, maar grote studies ontbreken en tot op heden is slechts een beperkt aantal genen onderzocht. Het natuurlijk beloop van DCM varieert van patiënten met nauwelijks klachten tot patiënten met uitgebreid hartfalen en is slecht te voorspellen. De klinische behandeling is uitdagend en centreert zich rond de volgende vragen, nl, welke kinderen hebben de grootste kans om te overlijden en moeten op de wachtlijst voor harttransplantatie, en hoe kunnen we kinderen met DCM optimaal behandelen en zodoende de ziekte vertragen. In de voorgaande jaren is al veel onderzoek gedaan, echter de volgende vragen moeten nog beantwoord worden.

1. welke genen zijn betrokken bij het ontstaan van iDCM en is er een verband tussen genotype en phenotype?

In ongeveer de helft van de kinderen met iDCM is er sprake van een familiale aandoening, wat een genetische component waarschijnlijk maakt. Mutaties in genen die coderen voor oa het cytoskelet en calcium metaboliserende eiwitten zijn in verband gebracht met iDCM, echter deze mutaties verklaren slechts een klein deel van alle pediatrische DCM patiënten. De identificatie van pathogene mutaties is belangrijk voor counseling van de patiënten en hun ouders en zal inzicht geven in de onderliggende pathologie van DCM. Deze kennis zal kunnen helpen bij de risico stratificatie van kinderen met DCM en het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden. De nieuwe *sequencing techniques* inclusief *whole exome sequencing* geven een nieuwe mogelijkheid om deze patienten volledig genetisch in kaart te brengen.

2. Wat zijn de klinische risicofactoren voor verergering van DCM?

Vaak zijn er subtiele aanwijzingen die duiden op verslechtering van de klinische conditie van kinderen met DCM, echter, deze zijn vaak moeilijk te kwantificeren. Eerdere studies laten zien dat idiopathie DCM, leeftijd > 6 jaar

bij presentatie, congestief hartfalen, inotropie behoefte bij opname en een verminderde linkerkamer verkortingsfractie voorspellers zijn van progressieve ziekte. Dit vraagt om maximale pharmacotherapie en soms zelf mechanische ondersteuning van de circulatie of harttransplantatie. Echter, de hazard ratio's voor deze risico factoren bij presentatie zijn te laag om in de klinische praktijk gebruikt te kunnen worden. Bijkomende risicofactoren gedurende follow-up moeten verder onderzoek worden om de kinderen met het hoogste risico op slechte uitkomst te kunnen bepalen. De structuur van de huidige CARS studie biedt hiertoe een unieke mogelijkheid.

3. wat is de optimale dosering van hartfalenmedicijnen voor kinderen met DCM? Een ander probleem in de behandeling van pediatrische DCM is het gebrek aan goede medicatie richtlijnen. De huidige therapie is gebaseerd op volwassen data. Echter de ontwikkelingfase van het kind leidt tot verschillen in medicatie depositie en waarschijnlijk ook effect. Hierdoor is extrapolatie van de volwassen data ontoereikend voor de pediatrische populatie. Om dit klinische probleem aan te pakken stellen wij de volgende strategie voor. A. Bepaling van PK data in kinderen met DCM. Ten eerste bij kinderen met stadium 4 hartfalen die behandeld worden met Milrinone op de kinder IC. Milrinone is een phosphodiesterase remmer met positief inotrope en vasodilatatieve effecten. Voor de toepassing bij kinderen met DCM is het niet duidelijk of de doseringsrange van 0,25-0,75 ug/kg/min leidt tot voldoende plasma spiegel. De weinige studies die gedaan zijn suggereren dat nierfunctie stoornissen (veel voorkomend bij DCM) kunnen leiden tot hoge plasmaspiegels. Ten tweede bij de kinderen die poliklinisch behandeld worden met hartfalen medicatie, waarvan carvedilol en Enalapril de meest voorgeschreven middelen zijn. Een aantal pediatrische studies wijst erop dat er vergelijkbare positieve effecten van de deze medicijnen te zien zijn tov van de volwassenen, maar deze studies zijn onvoldoende voor wat betreft methodologie en statistische power. Het zou kunnen dat de huidige aanbevolen dosering leidt tot te lage plasma spiegels. Er zijn weinig PK data bij kinderen, echter optimalisatie van farmacotherapie zou net als bij de volwassenen kunnen leiden tot positieve effecten op de uitkomst van DCM. B. Recente studies laten zien dat nieuwe biomarkers (MMP-9, TIMP-1 and B+ Tn-C), in aanvulling op (NTpro)BNP geassocieerd zijn met veranderingen in de ziekte. Bij kinderen zijn dergelijke data niet beschikbaar. Deze gegevens zouden niet alleen de kinderen met hoog risico op slechte uitkomst kunnen identificeren, maar in de toekomst ook gebruikt kunnen worden om de behandeling met medicatie te sturen.

Door het beperkte aantal kinderen is (inter)nationale samenwerking een vereiste voor wetenschappelijk onderzoek. In de huidige landelijke studie naar kinderen met DCM (CARS-I) zijn inmiddels bijna 100 kinderen geïncludeerd. Het doel is om een goede database aan te leggen die als basis dient om risicofactoren voor progressie van ziekte vast te stellen. Wij vermoeden dat verandering van parameters gedurende het ziektebeloop gevoelige voorspellers zijn voor de uitkomst. Het argument voor CARS-II is niet alleen gebaseerd voortzetting en uitbreiding van de huidige studie maar ligt ook in de verwachting dat grondige

genetische analyse en bestudering van farmacotherapie zullen bijdrage aan de behandeling van kinderen met DCM.

Doel van het onderzoek

1. Het aanleggen van een nationaal cohort van kinderen met gedilateerde cardiomyopathie met uniforme phenotypering en centrale toegang tot data en biomaterialen.
2. Het onderzoeken van het genoom op een uniforme en state-of-the art manier om onderliggende (epi-) genetische oorzaken van ziekte bij kinderen met idiopathische gedilateerde cardiomyopathie op te helderen.
3. Het identificeren van risicofactoren, bij presentatie en gedurende follow-up, zowel genotypisch als phenotypisch, die bijdragen aan het selecteren de meest geschikte therapie voor deze kinderen
4. Het verkrijgen van relevante farmacokinetische data die bijdragen aan juiste, leeftijd aangepaste, doeringsadviezen mbt veel gebruikte hartfalen medicatie bij kinderen. Hiermee kunnen in de toekomst medicatie trials worden uitgevoerd teneinde farmacotherapie te optimaliseren.

Onderzoeksopzet

Prospectief, longitudinaal, observationeel

Inschatting van belasting en risico

Het risico van participeren in de studie is nihil. Het risico dat patienten lopen wordt bepaald door hun onderliggend lijden. Dit risico hoog, voor patienten met cardiomyopathie en systolische dysfuctie is de kans op transplantatievrije overleving na 1 en 5 jaar respectievelijk 70 % en 50 %.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3000 CB
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
Rotterdam 3000 CB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

kinderen met gedilateerde cardiomyopathie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

niet kunnen meewerken aan het onderzoeksprotocol (dwz verstandelijke handicap) Voor specifieke procedures die beschreven zijn binnen het onderzoek kunnen algemeen aanvaarde contra-indicaties bestaan die dat onderdeel onmogelijk maken. Specifiek valt hierbij te denken aan bekende contra-indicaties voor MRI onderzoek (MRI-incompatibele materialen in het lichaam) en contrasttoediening (beperkte nierfunctie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-08-2014

Aantal proefpersonen: 140

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

CCMO

ID

NL45663.078.13