

Een open-label klinische studie naar intra-arteriële toediening van Microplasmine aan patiënten met acute intra-craniale afsluiting van de vertebrobasilaire arterie

Gepubliceerd: 06-09-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Analyse van de veiligheid en de potentiële eigenschappen van microplasmine voor arteriële rekanalisatie via intra-arteriële toediening bij patiënten met acute intracraniale vertebrobasilaire arterieafsluiting.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MITI-IA

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

beroerte, herseninfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Thrombogenics

Overige ondersteuning: Biotech bedrijf: ThromboGenics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut, herseninfarct, ischemisch, Vertebrobasilair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doeltreffendheid:

- Proportioneel aantal patiënten bij wie een rekanalisatie van de basilaire arterie wordt bereikt aan het einde van de toediening van het onderzoekspreparaat.

Veiligheid:

- Intracraniële bloeding
- Ernstige bloeding
- Overige bloedingen behalve ernstige bloedingen
- Zwaarwegende en niet-zwaarwegende bijwerkingen
- Allergische reacties
- Immunologie (Microplasmine- en staphylokinase-antilichaam testen)
- Laboratoriumwaarden
- Aanwijzingen voor systemische afbraak (fibrinogeen, plasminogeen, D-dimeren, PT en aPTT) en complement activatie (C3, C4, CH50)
- Hervernauwing binnen 48 uur na toediening van de studiemedicatie

Secundaire uitkomstmaten

Doeltreffendheid:

- Toedieningsduur van het onderzoekspreparaat tot het bereiken van een rekanalisatie.
- Klinisch resultaat, beoordeeld op grond van de overleving en neurologische classificatieschalen (NIHSS, Barthel-index, gemodificeerde Rankin-schaal) 7, 30 en 90 dagen na de behandeling.
- Aantal patiënten die een TIMI 3 en een TIMI 2 behalen of een graad 3 aan het einde van de periode van studie medicatie toediening.

Andere:

- Farmacokinetische metingen
- Farmacodynamische metingen (α 2-antiplasminen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een intracraniële vertebrobasilaire arterieafsluiting is een vorm van herseninfarct, die met een bijzonder hoge mortaliteit (>75%) en morbiditeit gepaard gaat. De patiënten die in leven blijven zijn vaak ernstig gehandicapt, vaak ook met een *locked-in* syndroom. Gezien deze slechte prognose, zijn agressieve pogingen om het stolsel te verwijderen gerechtvaardigd bij patiënten met een acute afsluiting in de vertebrobasilaire arterie. Ook al zijn de meerderheid van onderzoeken gericht op de bloedsomloop van de middelste hersenarterie, de positieve resultaten van intraveneuze antistolling (binnen 3 uur na optreden van symptomen) en van intra-arteriële antistolling (binnen 6 uur na optreden van symptomen) bij een infarct in het verzorgingsgebied van de middelste hersenarterie ondersteunen de toepassing van antistolling bij afsluiting van de vertebrobasilaire hersenarterie.

Alle verkrijgbare antistollingsmedicatie veroorzaken vanwege hun systemische werking een verhoogd risico op bloedingen. Er wordt echter van plasminen of plasminen-afgeleiden verwacht, dat deze middelen, die bij toediening ter plaatse

stolsel oploosend werken maar in de systemische bloedsomloop spoedig door alpha-2-antiplasmine geneutraliseerd worden, niet dergelijke systemische bloedingcomplicaties tot gevolg zullen hebben. Deze hypothese wordt door preklinische onderzoeken met plasmine en microplasmine ondersteund.

Preklinisch onderzoek met microplasmine heeft geen neurotoxiciteit aangetoond. In meerdere farmacologische onderzoeken heeft microplasmine eerder neurobeschermende kenmerken getoond, onafhankelijk van de antistolling activiteit. In tegenstelling tot beschikbare antistollingsmedicatie heeft microplasmine een rechtstreekse werking en maakt potentieel een spoedige rekanalisatie mogelijk.

Doel van het onderzoek

Analyse van de veiligheid en de potentiële eigenschappen van microplasmine voor arteriële rekanalisatie via intra-arteriële toediening bij patiënten met acute intracraniële vertebrobasilaire arterieafsluiting.

Onderzoeksopzet

Niet geblindeerd multicentrum onderzoek

Klinische uitkomsten zullen worden beoordeeld 7, 30 en 90 dagen na behandeling. Tijdens al deze visites zullen lichamelijk en neurologisch onderzoek worden gedaan.

De studie onderzoekt een enkele dosis van microplasmine dat intra arterieel wordt toegediend als een vloeistof aan patiënten met een acute vertebrobasilaire arteriele afsluiting; een infusie van 1 mg/kg zal worden toegediend over 15 minuten gevolgd door een volgende infusie van 1 mg/kg over 60 minuten.

De geplande onderzoeksgrootte van de studie bedraagt ongeveer 20 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

intra arteriele toediening van microplasmine op de plaats van de trombus door middel van een katheter en micro katheter . Doseringen: Een behandelingschema met een enkele dosis wordt onderzocht; een bolus van 1 mg/kg wordt gedurende 15 min. geïnjecteerd, gevolgd door een infusie van 1 mg/kg gedurende één uur. Het onderzoekspreparaat wordt intra-arterieel toegediend (op de plaats van de afsluiting door het stolsel). Het onderzoekspreparaat wordt gedurende maximaal 75 minuten toegediend of totdat er een toevoer van TIMI 3 is bereikt (op basis van de angiografie, die elk kwartier dient te worden uitgevoerd); afhankelijk van wat er zich eerder voordoet. Begeleidende behandeling: Vitamine-K-antagonisten of heparine (of heparine-achtige producten), die leiden tot een INR>1.4 of tot een aPTT>2-voudig normbereik, zijn verboden. Intra-arteriële of systemische

antistollingstherapie binnen 7 dagen voor aanvang van het onderzoek is niet toegestaan. GPIIb/IIIa antagonisten of meer dan een enkele dosis laag molecuulair gewicht heparine binnen 48 uur voor inclusie zijn niet toegestaan. tPA (of andere antistollingsmiddelen), heparine of aan heparine verwante producten, directe thrombine remmers en GPIIb/IIIa-antagonisten zijn vanaf inclusie tot 24 uur na toediening van het onderzoekspreparaat verboden, behalve als toediening van het onderzoekspreparaat wordt gestopt wegens gebrek aan effect.

Inschatting van belasting en risico

Een intracraniële vertebrobasilaire arterieafsluiting is een vorm van herseninfarct, die met een bijzonder hoge mortaliteit (>75%) en morbiditeit gepaard gaat. De patiënten die in leven blijven zijn vaak ernstig gehandicapt, vaak ook met een *locked-in* syndroom. Gezien deze slechte prognose, zijn agressieve pogingen om het stolsel te verwijderen gerechtvaardigd bij patiënten met een acute afsluiting in de vertebrobasilaire arterie. Ook al zijn de meerderheid van onderzoeken gericht op de bloedsomloop van de middelste hersenarterie, de positieve resultaten van intraveneuze antistolling (binnen 3 uur na optreden van symptomen) en van intra-arteriële antistolling (binnen 6 uur na optreden van symptomen) bij een infarct in het verzorgingsgebied van de middelste hersenarterie ondersteunen de toepassing van antistolling bij afsluiting van de vertebrobasilaire hersenarterie.

Alle verkrijgbare antistollingsmedicatie veroorzaken vanwege hun systemische werking een verhoogd risico op bloedingen. Er wordt echter van plasmine of plasmine-afgeleiden verwacht, dat deze middelen, die bij toediening ter plaatse stolsel oplozend werken maar in de systemische bloedsomloop spoedig door alpha-2-antiplasmine geneutraliseerd worden, niet dergelijke systemische bloedingcomplicaties tot gevolg zullen hebben. Deze hypothese wordt door preklinische onderzoeken met plasmine en microplasmine ondersteund.

Preklinisch onderzoek met microplasmine heeft geen neurotoxiciteit aangetoond. In meerdere farmacologische onderzoeken heeft microplasmine eerder neurobeschermende kenmerken getoond, onafhankelijk van de antistolling activiteit. In tegenstelling tot beschikbare antistollingsmedicatie heeft microplasmine een rechtstreekse werking en maakt potentieel een spoedige rekanalisatie mogelijk.

Aangezien microplasmine nog niet is toegediend aan voldoende patiënten met een acute beroerte, is de veiligheid en doeltreffendheid van de microplasmine in acute situaties op dit moment nog onbekend.

Contactpersonen

Publiek

ThromboGenics Ltd.

14 Bridgecourt Office Park, Walkinstown Ave.
12 Dublin
Ierland

Wetenschappelijk

ThromboGenics Ltd.

14 Bridgecourt Office Park, Walkinstown Ave.
12 Dublin
Ierland

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) Nieuwe neurologische tekenen in het distributiegebied van de vertebrobasilaire arterie die de start van het toedienen van het studie geneesmiddel toestaat binnen 24 uur na begin van neurologische symptomen (bewustzijnsverlies, dysarthrie, anarthrie, hemianopie, tetraparese, tetraplegia, bilateraal teken van Babinski, dysfagie, dubbelzien, nystagme); andere niet-specifieke neurologische symptomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, braken en misselijkheid zijn niet beperkt tot een venster van 24 uur.
- 2) patiënt met een angiografisch gedocumenteerde vertebrobasilaire afsluiting
- 3) leeftijd 18-75 jaar (inclusief)
- 4) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben vóór inclusie én een betrouwbare vorm van anticonceptie gebruiken.
- 5) Patiënten die bij bewustzijn zijn, moeten vóór inclusie een volledige uitleg over de aard en

het doel van de studie krijgen. De patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger moet toestemming tot deelname geven door het toestemmingsformulier te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënten in een langer dan 6 uur durend coma en met volledig verlies van hersenstam reflexen (corneale reflex, kokhalsreflex, VOR, pupil reflexen), zoals gemeten bij de laatste beoordeling voor sedatie/intubatie.
- 2) Snel verbeterende neurologische tekenen op elk moment voor de start van de toediening van het studie geneesmiddel.
- 3) Bekende gevoeligheid voor contrast vloeistof
- 4) Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk > 180 mm kwikdruk of een diastolische bloeddruk > 100 mm kwikdruk gemeten op 3 verschillende momenten met tussenpozen van minstens 10 minuten of continue IV therapie vereisend.
- 5) Voorgeschiedenis van beroerte in de voorafgaande 6 weken.
- 6) Toevallen op elk moment tussen aanvang van het infarct en de geplande toediening van studiegeneesmiddel.
- 7) Voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen.
- 8) Voorgeschiedenis van chirurgische ingrepen, lumaal punctie, biopsie of trauma van de inwendige organen in de afgelopen 30 dagen.
- 9) Hoofdtrauma in de afgelopen 90 dagen.
- 10) Bekende aanleg voor bloedingen.
- 11) Baseline INR > 1.7 of baseline APTT > 2 keer normaal.
- 12) Baseline aantal bloedplaatjes < 100 X 10⁹/L.
- 13) Hypodensiteit op CT of abnormale diffusie op MRI van meer dan de helft van de hersenstam.
- 14) Bloedsuiker > 400 mg/dl.
- 15) Patiënten die intra-arteriële or systemische thrombolytische therapie hebben ontvangen binnen 7 dagen voor de studie.
- 16) Patiënten die tPA of een ander thrombolytisch middel hebben ontvangen voor het betreffende infarct.
- 17) Patiënten die vitamine K antagonisten of heparine ontvangen wat resulteert in respectievelijk óf een INR > 1,4, óf een aPTT > 2 maal controle (normaalwaarden van het ziekenhuislaboratorium).
- 18) Patiënten die glycoproteïne IIb/IIIa remmers hebben gekregen binnen 48 uur voor inclusie.
- 19) Patiënten die meer dan één dosis van een laag-moleculair gewicht heparine hebben ontvangen binnen 48 uur voor inclusie.
- 20) Deelname in een andere studie met een onderzoeksgeneesmiddel of device binnen 30 dagen voor deelname aan deze studie of geplande deelname in een andere studie binnen het tijdsbestek van deze studie.
- 21) Levensverwachting < 3 maanden.
- 22) Andere serieuze ziektes die volgens de onderzoeker de klinische bepaling beïnvloedt (bijv. leverziekte, hartziekten, nierfalen of vergevorderde kanker).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-06-2007
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	Microplasmine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
EudraCT	EUCTR2005-001075-35-NL
CCMO	NL16933.100.07