

Het effect van GBT440 op cerebrale perfusie en oxygenatie (GBT440-MRI side study)

Gepubliceerd: 03-05-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

1. Om het effect van verhoogde hematocriet op cerebrale perfusie zoals afgebeeld door CBF en CVR te beoordelen.2. Om het effect van GBT440 op zuurstofverzadiging van de cerebrale vasculatuur en het lokale zuurstofverbruik te bepalen.3. Bepaal de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hemolyses en aanverwante aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GBT440-MRI side studie

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

sikkelcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Global Blood Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cerebrale perfusie, GBT440, magnetische resonantie angiografie, oxygenatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In ons huidige onderzoek hebben we aangetoond dat lage hemoglobineconcentraties het rustende CBF verhogen en patiënten met onvoldoende CVR achterlaten. Onze hypothese is dat GBT440 zal resulteren in hogere hemoglobinespiegels, verminderde hemolyse en verminderd sikkeling, wat resulteert in lagere viscositeit, verlaagde CBF en verhoogde CVR. Het effect op het zuurstofgebruik is onzeker gezien de contrasterende effecten op het zuurstofgehalte in de circulatie versus de hoge zuurstofaffiniteit, maar zal parallel worden onderzocht.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ons laboratorium heeft aangetoond dat CBF wordt verhoogd om de zuurstoftoevoer bij patiënten met bloedarmoede te handhaven^{2,3}. Deze compenserende cerebrale vaatverwijding is echter mogelijk niet zonder kosten. Bloedvaten hebben beperkte capaciteit om te dilateren⁴. De proportie dat CBF kan worden verhoogd onder metabole stress, ten opzichte van de basislijnstroom, staat bekend als de cerebrovasculaire reserve (CVR). CVR is typisch 40% -70% bij gezonde controlepersonen, maar is veel lager bij proefpersonen met anemie vanwege de reeds verhoogde bloedstroom in rustende hersenen⁴. Een verminderde CVR veroorzaakt niet direct schade, maar het laat de hersenen kwetsbaar voor ischemische aanvallen omdat de zuurstofreserves van de hersenen (een combinatie van verhoogde stroom en extractie) niet langer kunnen compenseren voor verminderde zuurstofafgifte of verhoogde metabolische vraag. Deze hypothese van

twee klappen wordt ondersteund door studies die acute anemische gebeurtenissen koppelen aan beroertes bij patiënten met sikkelcel⁵. Nachtelijke desaturaties, die relatief klein maar repetitief zijn, veroorzaken beroertes over de jaren^{6,7}. GBT440 is een nieuwe verbinding die hemoglobine in de zuurstof-vorm stabiliseert, waardoor de zuurstofaffiniteit naar normale waarden wordt gecorrigeerd. In een fase 1 en 2 studies is aangetoond dat GBT440 veilig is en in staat is de hemolytische snelheid te verlagen bij patiënten met SCD, wat resulteert in een significante stijging van de hemoglobineconcentratie. Daarnaast heeft GBT440 aangetoond dat het het aantal circulerende sikkelrode cellen en plasmaspiegels van specifieke markers van vasculaire distress zoals ICAM en sP-selectine vermindert.

Doel van het onderzoek

1. Om het effect van verhoogde hematocriet op cerebrale perfusie zoals afgebeeld door CBF en CVR te beoordelen.
2. Om het effect van GBT440 op zuurstofverzadiging van de cerebrale vasculatuur en het lokale zuurstofverbruik te bepalen.
3. Bepaal de dosisresponsrelatie van GBT440 op de bovenstaande parameters.
4. Bepalen van het effect op schuifspanning van GBT440.

Onderzoekopzet

In de huidige onderzoeken hebben we ruime ervaring opgebouwd met alle genoemde MRI-technieken en we beschouwen onszelf als een van de weinige laboratoria ter wereld die deze technisch veeleisende metingen niet-invasief kunnen uitvoeren met behulp van MRI.

Patiënten zullen worden geanalyseerd met MRI na opname in de HOPE-trial voor het begin van de studiemedicatie en 3 maanden na de start van de studiemedicatie. Aangezien patiënten gerandomiseerd worden tussen hoge dosis GBT440, lage dosis GBT440 en placebo, zullen drie groepen worden geanalyseerd met betrekking tot het effect van GBT440 op cerebrale perfusie.

De volgende metingen van de cerebrale perfusie worden uitgevoerd met MRI:

1. CBF wordt gemeten door PCASL in SCD.
2. CVR zal worden beoordeeld door de toediening van acetazolamide, een koolzuuranhydraseremmer die een krachtig cerebraal vaatverwijdend effect produceert dat vergelijkbaar is met 5% CO₂-inademing^{8,9}
3. Gebruik van cerebrale zuurstof wordt gemeten met MRI-techniek door T2-relaxatie onder spin-tagging (TRUST).

Inschatting van belasting en risico

MRI is onschadelijk. de ACZ injectie is nagenoeg veilig en bloedafname is routine in patiënten met SCD. Parameters met het afgenomen bloed verkregen zijn worden ook klinisch gebruikt. Participatie lijkt daardoor weinig belasting en risico's met zich mee te brengen. Omdat MRI van het hoofd niet routine is in

volwassenen SDC -patiënten, leveren toevallsbevindingen mogelijk een therapeutische winst op. de te bestuderen populatie representeert een patiënten groep met de hoogste ziekte-ernst en is, derhalve, representabel.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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. patiënten moeten geïnccludeerd zijn in de HOPE study (GBT440-034 - NL60453.018.17)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. patiënten die zijn uitgesloten voor deelname aan de HOPE studie (GBT440-031 - NL60453.018.17)
2. al er geen toestemming is gegeven
3. als er een contra-indicatie bestaat voor MRI of acetazolamide
4. als er in het verleden een beroerte (met symptomen) heeft plaatsgevonden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 15

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL65103.018.18