

TIBOHCA: een fase II studie om veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek te evalueren van 2-Iminobiotin (2-IB) na een hartstilstand buiten het ziekenhuis.

Gepubliceerd: 15-03-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de korte termijn veiligheid en verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van de 2-IB te evalueren bij toediening aan volwassen patiënten na een reanimatie buiten het ziekenhuis. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47307

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIBOHCA

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

postanoxische encefalopathie; hersenschade na een hartstilstand

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Neurophyxia

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Reanimatie buiten het ziekenhuis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameters voor het evalueren van de korte termijn veiligheid en verdraagbaarheid zullen vitale kenmerken (hartslag en bloeddruk) vóór en tot 15 minuten na toediening van de studiemedicatie zijn.

Bloedonderzoek (biochemische en hematologische parameters) zijn onderdeel van het standaard behandelprotocol. Daarnaast wordt het optreden van (ernstige) bijwerkingen ((S) AES), tot een maximum van 7 dagen op de ICU of tot ontslag van de indien dit eerder plaatsvindt, vervolgd.

Voor evaluatie van de farmacokinetiek van profiel 2-IB zullen plasma monsters worden afgenomen en geanalyseerd. Farmacokinetische parameters te bepalen zal C_{max}, AUC, T_{max}, t_{1/2}, klaring (Cl), en het volume van de distributie (V_d).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters die zullen worden geëvalueerd:

1. Korte termijn werkzaamheid, vastgesteld door middel van biochemische markers NSE en S100B op 24u en 48u na de hartstilstand
2. Langere termijn veiligheid, vastgesteld aan de hand van het optreden van ernstige bijwerkingen tot 30 dagen na OHCA inclusief overlijden.
3. Langere termijn effectiviteit, vastgesteld door de Cerebral Category (CPC),

IQCODE op 30 dagen na reanimatie of als alternatief de Adult Lifestyle en

Functie Interview (ALFI) schaal (telefonisch).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na succesvolle cardiopulmonale reanimatie (CPR) buiten het ziekenhuis worden patiënten opgenomen op de Intensive Care Unit (ICU). De helft van deze patiënten komt alsnog te overlijden meestal ten gevolge van de ernstige hersenschade. Deze hersenbeschadiging is ontstaan tijdens de hartstilstand en de daaropvolgende reperfusie fase. Effectieve beschermende strategieën zouden mogelijk de neurologische uitkomst van deze patiënten kunnen verbeteren. In dierproeven (globale cerebrale ischemie door 4 vessel occlusie) is gebleken dat 2-iminobiotine (2-IB), een selectieve neuronale stikstofoxide synthase (NOS) inhibitor, toegediend bij de reperfusie, de geheugenfunctie in ratten verbeterd. Aangezien 2-IB in preklinische en klinische studies geen veiligheidsproblemen heeft laten zien, kan dit medicijn een effectieve strategie zijn voor het verminderen van neurologische schade na een hartstilstand. Alvorens grote studies naar de werkzaamheid te doen, dient de veiligheid, verdraagbaarheid en de farmacokinetiek van deze behandeling in een verkennende fase II studie te worden vastgesteld.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de korte termijn veiligheid en verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van de 2-IB te evalueren bij toediening aan volwassen patiënten na een reanimatie buiten het ziekenhuis. Secundaire doelstellingen zijn de veiligheid en werkzaamheid te evalueren op 30 dagen na opname.

Onderzoeksopzet

Een fase 2 open-label, dosis-escalatie interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het eerste cohort van acht patiënten zal 2-IB ontvangen in een dosis van 0,055 mg / kg / dosis om de 4 uur intraveneus, 6 maal (deel A). In deel B zal het tweede cohort van acht patiënten een dosis ontvangen gebaseerd op de nierfunctie, bepaald met de geschatte glomerulaire filtratie (eGFR). In beide groepen hebben zich geen veiligheidsproblemen voorgedaan. In deel C van het onderzoek zal het derde cohort van acht patiënten behandeld worden met een op de nierfunctie gebaseerde, maar 3 maal verhoogde dosering, Daardoor

wordt de veiligheid en farmacokinetiek optimaal onderzocht. De DSMB heeft goedkeuring gegeven om naar het volgende dosis niveau te gaan.

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor de patiënten in deze studie als matig. In preklinische studies is geen toxiciteit aangetoond. Daarnaast zijn geen bijwerkingen gezien bij toediening van 2-IB in een fase I-studie bij volwassenen en een fase II veiligheidsstudie bij pasgeborenen met perinatale asfyxie.

Op basis van deze gegevens kan, aan de hand van de NFU indeling, het risico worden aangemerkt als verwaarloosbaar. Aangezien de patiëntenpopulatie kwetsbaar is, hebben we de risicoclassificatie verhoogd naar "matig".

De belasting van deelname aan de studie is voor de patiënt beperkt, aangezien de meeste evaluaties die gedaan worden onderdeel zijn van de standaard klinische zorg. Alle patiënten in de studie zullen 6 doses 2-IB ontvangen dat wordt toegediend via een bestaande intraveneuze toegang (centrale lijn of perifeer infuus). Extra bloedafnames voor farmacokinetiek onderzoek worden afgenomen uit bestaande lijnen. Dertig dagen na opname wordt het cognitief functioneren geëvalueerd.

De drie toegediende doseringen in deze studie zijn afgeleid van aangetoond neuro-effectieve doses in diermodellen na hypoxisch-ischemische schade in zowel pasgeboren en volwassen dieren. Om te onderzoeken of 2-IB ook een neuroprotectief effect bij volwassen patiënten na een reanimatie heeft moeten klinische studies worden uitgevoerd. Op dit moment is het onbekend of deze doses ook een positief effect bij volwassen mensen na een reanimatie hebben.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- * opname op de IC na OHCA en succesvolle reanimatie ten gevolge van een cardiale oorzaak
- * Duur van de reanimatie niet meer dan 30minuten
- * Klapbaar ritme als eerst waargenomen ritme
- * postanoxisch coma bij opname
- * mogelijkheid om studie medicatie binnen 6 uur na hartstilstand te starten
- * leeftijd 18 jaar of ouder
- * Patient komt in aanmerking voor behandeling met streeftemperatuur van 36° C

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * geen toestemming voor deelname
- * bekende comorbiditeit met een levensverwachting van < 6 maanden voorafgaand aan hartstilstand
- * vrouwen jonger dan 50
- * ernstige cognitieve beperkingen (gedocumenteerde dementie) bekend voorafgaand aan OHCA

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-05-2016
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	2-Iminobiotin
Generieke naam:	2-Iminobiotin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2015-003902-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02836340
CCMO	NL54915.018.15