

Complement C5 antilichamen om hersenschade na een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding te verminderen: effectiviteits- en veiligheidsonderzoek. ;Eenvoudige titel: Ontstekingsremmers om schade na bloeding tussen hersenvliezen te verminderen.

Gepubliceerd: 10-01-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het doel van deze studie is om de biologische effectiviteit en veiligheid van eculizumab te onderzoeken in patiënten met een aneurysmatische SAB.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48636

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLASH

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

Hersenvliesbloeding door gebarsten aneurysma, Hersenvliesbloeding

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW, "Alexion Pharmaceuticals", Alexion Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eculizumab, Secundaire ischemie, Subarachnoïdale bloeding, Vroege hersenschade

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de biologische effectiviteit bepaald door middel van de C5a concentratie in de liquor.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn het voorkomen van 'adverse events' en 'serious adverse events', plasma en liquor inflammatie parameters, kwaliteit van leven, functionele- en cognitieve uitkomsten en de aanwezigheid en volume van cerebrale infarcten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Belangrijke voorspellers van een slechte functionele uitkomst na een aneurysmatische SAB zijn: vroege hersenschade (hersenschade <72 uur na ictus) en secundaire ischemie (4-14 dagen na de bloeding). Er is geen behandeling voor de vroege hersenschade en de huidige behandelingen om secundaire ischemie (nimodipine en euvolemie) te voorkomen laten slechts een bescheiden therapeutisch effect zien. In de pathogenese van vroege hersenschade en secundaire ischemie speelt de inflammatoire reactie na een aneurysmatische SAB een centrale rol. Voorafgaand onderzoek heeft aangetoond dat het complement

systeem wordt geactiveerd in patiënten met een aneurysmatische SAB en dat de activatie van het complement systeem geassocieerd is met een slechte functionele uitkomst. Recent onderzoek laat zien dat er in de hersenen van patiënten die zijn overleden aan een aneurysmatische SAB een verhoogde complement expressie werd gevonden vergeleken met de hersenen van patiënten in de controlegroep. Behandeling van muizen met C5 antilichamen leidde tot een vermindering van hersenschade in een SAB muismodel vergeleken met de muizen die niet behandeld werden met antilichamen. Onze hypothese is dat behandeling van een aneurysmatische SAB met complement C5-specifieke antilichamen de vroege hersenschade en secundaire ischemie vermindert in patiënten met een aneurysmatische SAB met als gevolg dat de klinische conditie van de patiënt verbetert. In deze studie zullen wij de biologische effectiviteit en veiligheid van eculizumab (C5 antilichamen) onderzoeken in patiënten met een aneurysmatische SAB.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de biologische effectiviteit en veiligheid van eculizumab te onderzoeken in patiënten met een aneurysmatische SAB.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde, open-label fase II studie met geblindeerde uitkomsten. Patiënten die binnen elfeneenhalf uur na ictus in het ziekenhuis zijn en een bevestigde aneurysmatische subarachnoïdale bloeding hebben, komen in aanmerking voor inclusie in de CLASH studie. Er zal toestemming worden gevraagd aan de patiënt of de wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt (bij een wilsonbekwame patiënt). Indien de patiënt wederom wilsbekwaam is, zal zo snel mogelijk toestemming aan de patiënt worden gevraagd. Er wordt dagelijks bekeken door de behandelend arts of onderzoeker of de patiënt wilsbekwaam is. Als er toestemming is verkregen van de patiënt of wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt, kan er gestart worden met randomisatie. Uit de randomisatie zal ofwel 'eculizumab behandeling met de gebruikelijke zorg voor SAB patiënten' of 'alleen de gebruikelijke zorg' komen. Afhankelijk van de uitkomst zal er of eculizumab toegediend worden (zo snel mogelijk maar niet later dan 12 uur na ictus) met daarnaast de gebruikelijke zorg of er zal alleen de gebruikelijke zorg gegeven worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiegroep zal intraveneuze eculizumab infusies toegediend krijgen. De controlegroep zal de standaard behandeling voor subarachnoïdale bloedingen krijgen (geen placebo).

Inschatting van belasting en risico

Risico's geassocieerd met eculizumab:

Eculizumab is goedgekeurd voor behandeling van patiënten paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) en patiënten met het atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS). Hoofdpijn is het meest gerapporteerd als 'adverse event' (meestal in de eerste fase van de behandeling). Patiënten die behandeld worden met eculizumab hebben een verhoogd risico op een infectie, met name een meningokokkeninfectie. Om het risico op een meningokokkeninfectie te verkleinen, zullen de patiënten uit de interventiegroep profylactisch behandeld worden met ciprofloxacin gedurende de eerste vier weken na ictus. Ook zullen we bij alle patiënten in de interventiegroep wekelijks interventarisatiekweken (keel- en rectum) afnemen om dragerschap/kolonisatie (gisten) en een resistentieprofiel (Bijzonder Resistente Micro-Organismen en gisten) te bepalen. Patiënten in de interventiegroep met een centrale lijn/drain en een positieve kweek zullen naast antibiotische profylaxe ook antifungale profylaxe krijgen. Indien er sprake is van resistentie dan zal de profylaxe in overleg met de medisch microbioloog worden aangepast.

Voor ontslag uit het ziekenhuis, zullen de patiënten in de interventiegroep veiligheidsinstructies en een patiëntveiligheidskaart ontvangen. Zij zullen gevraagd worden om de patiëntveiligheidskaart tot 3 maanden na de laatste gift met eculizumab bij zich te dragen. De controlegroep zal geen antibiotica of antifungale profylaxe krijgen.

Risico's geassocieerd met studie procedures:

Het verkrijgen van liquor van een externe ventrikel of externe lumbale drain gaat gepaard met een mogelijk verhoogd risico op infectie. Indien het verkrijgen van liquor niet mogelijk is via een drain, zal er een lumbaalpunctie verricht worden. Tijdens en na een lumbaalpunctie kunnen de volgende complicaties ontstaan: 1) postpunctie hoofdpijn; 2) rugpijn en; 3) radiculair pijn of een doof gevoel. Zeer zeldzame complicaties van een lumbaal punctie zijn onder andere: 1) infectie; 2) bloeding en; 3) nervus abducens verlamming. Risico's geassocieerd met een venapunctie zijn: pijn, een blauwe plek op de plek van punctie, roodheid en zwelling, infectie en flauwvallen bij het verrichten van de venapunctie. Aan het neurologisch onderzoek, de inventarisatiekweken (alleen voor de interventiegroep), de vragenlijsten en de MRI (zonder contrast) zijn geen risico's verbonden.

Risico's geassocieerd met antibioticagebruik (alleen de interventiegroep) en mogelijk antifungale profylaxe (alleen de interventiegroep met lijn/drain en een positieve kweek)

Een potentieel risico van het gebruik van antibiotica/antifungale therapie is resistentie. Met behulp van de inventarisatiekweken zullen we het resistentieprofiel in de gaten kunnen houden. Indien patiënt resistentie ontwikkelt, zal in overleg met de medisch microbioloog gekeken worden wat andere opties voor profylaxe zijn. Wij excluderen patiënten met een hoog risico op resistente bacteriën en schimmels. De bijwerkingen van het antibioticum/antifungale therapie staan beschreven in C1 'Onderzoeksprotocol' en E1/E2 'Patiënt informatiebrief'.

Mogelijke voordelen:

Voordelen van behandeling met eculizumab zijn een mogelijke vermindering van hersenschade (vroegge hersenschade en secundaire ischemie) en daardoor een betere prognose.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
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) Bevestigde aneurysmatische SAB

- 2) Opname in het UMCU of Erasmus MC binnen 11.5 uur na ictus
- 3) Leeftijd van 18 jaar en ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Levensverwachting korter dan 10 dagen;
- 2) Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
- 3) Deelname aan een andere therapeutische studie;
- 4) Een voorgeschiedenis van een splenectomie of asplenie (gezien een potentieel verhoogd risico op een meningococcen infectie);
- 5) Hematologische maligniteit;
- 6) Patiënten die chemotherapie krijgen;
- 7) Patiënten die een orgaantransplantatie gaan krijgen of ondergaan hebben;
- 8) Patiënten met myasthenia gravis, glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie, of tuberculose;
- 9) Patiënten die worden of behandeld gaan worden met plasmaferese of hemodialyse;
- 10) Patiënten met een kreatinine klaring van <30 of serum creatinine waarde van $>169 \mu\text{mol/l}$;
- 11) Patiënten bekend met een erfelijke complement deficiëntie;
- 12) Patiënten die allergisch zijn voor eculizumab, eiwitten van muizen of andere monoklonale antistoffen;
- 13) Patiënten die allergisch zijn voor (profylactische) antibiotica behandeling voor *Neisseria meningitidis* (quinolonen of ceftriaxon);
- 14) Als het bij opname waarschijnlijk is dat het aneurysma alleen behandeld kan worden middels een extracraniële-intracraniële bypass;
- 15) Als gebaseerd op de hersenscan, het onwaarschijnlijk is dat er liquor kan worden afgenomen 48-72 uur na ictus;
- 16) Patiënten met een voortdurende infectie bij opname die niet adequaat wordt behandeld;
- 17) Patiënten die >4 antibiotica kuren hebben gehad in het afgelopen jaar;
- 18) Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	05-10-2018
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SOLIRIS
Generieke naam:	Eculizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2017-004307-51-NL
CCMO	NL63723.041.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	16-08-2021
Datum resultaten gemeld:	19-02-2024
Totaal aantal deelnemers:	26

Datum eerste publicatie onderzoek
19-02-2024