

IBIS: A single-centre, phase II study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of 2-IminoBiotin in acute Ischemic Stroke due to large vessel occlusion

Gepubliceerd: 21-01-2022 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Dit onderzoek is een prospectief gerandomiseerd dubbelblind, fase 2, single centre studie met als primair doel het evalueren van de veiligheid en tolerantie van 2-IB bij toediening aan patiënten met een acuut herseninfarct als gevolg van een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51194

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IBIS: 2-iminobiotin voor ischemische beroerte

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Beroerte, herseninfarct

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Haaglanden Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Jacobus stichting HMC;Neurophyxia BV,Neurophyxia BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Beroerte, Neuroprotectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten zijn veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek.

Veiligheid en tolerantie worden beoordeeld door monitoring van vitale functies.

Hartfrequentie, bloeddruk en zuurstofsaturatie worden gemonitord vooraf,

gedurende en tot 15 minuten na toediening van 2-IB in een vaste dosis.

Daarnaast worden vitale functies continu gemonitord gedurende de eerste 24 uur

van opname als onderdeel van de standaardbehandeling van herseninfarcten.

Bloeddruk en hartfrequentie worden genoteerd volgens het volgende schema: 0-2

uur na toediening 2-IB: elke 15 minuten, 2-8 uur na 2-IB: elke 30 minuten, 8-24

uur: elke 60 minuten. Temperatuur wordt gedocumenteerd elke 6 uur gedurende de

eerste 24 uur. Alle verandering in vitale functies die leidt tot een

interventie wordt ook gedocumenteerd. Routine laboratoriumonderzoek inclusief

biochemie en hematologie wordt verricht voor toediening van 2-IB, alsmede PK

sampling op 4, 24, 25 en 28 uur na toediening 2-IB. Adverse events en serious

adverse events worden geregistreerd tot 7 dagen na toediening 2-IB, of tot

ontslag uit het ziekenhuis indien dit eerder plaatsvindt.

Secundaire uitkomstmaten

1. Ernst van de beroerte gemeten met NIH stroke scale (NIHSS) na 24 uur en na 7

dagen of bij ontslag, indien eerder.

2. Infarct-volume gemeten met MRI na 24-48 uur. Bij contra-indicaties wordt een CT/CTA gemaakt na 5 dagen of bij ontslag indien eerder.

3. Embolisatie in nieuw territorium bij angiografie (tijdens EVT procedure) of op controle beeldvorming

4. Recanalisatie na 24 uur op controle beeldvorming

5. Elke vorm van post-interventie intracraniele bloeding op beeldvorming binnen 48 uur

6. Bloedonderzoek (bloedbeeld, elektrolyten, kreatinine, glucose) na 24 uur

7. Bloedonderzoek (neurofilament light -nFL na t=0uur, 24 uur en na 7 dagen, of bij ontslag indien eerder) en neuron specific enolase - NSE na 24uur en 48 uur

8. Cognitieve screening middels de Cognitive Assessment scale for Stroke Patients (CASP) na 7 dagen of bij ontslag indien eerder

Functionele uitkomst voor alle patiënten wordt verzameld als onderdeel van standaard stroke care. Hieronder vallen mortaliteit, modified Rankin Scale (schaal 0 = geen klachten tot 6 = overleden), Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) en cognitief functioneren (gemeten met PROMIS short form). PROMIS is een computer geadapteerd testsysteem waarmee een verscheidenheid aan parameters wordt gemeten inclusief fysieke functie, moeheid, angst, depressie en pijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute herseninfarcten zijn de op op 1 na meest voorkomende doodsoorzaak wereldwijd na coronairlijden. Tot 30% van de herseninfarcten wordt veroorzaakt door een proximale occlusie van 1 van de grote bloedvaten van de hersenen. Proximale occlusies kunnen worden behandeld middels intraveneuze trombolysie (IVT) met Alteplase® , en door endovasculaire behandeling middels trombectomie (EVT). De toediening van neuroprotectieve middelen is een veelbelovende nieuwe therapie die het optreden van zuurstofschade (ischemie) en daarmee hersenschade kan voorkomen na succesvolle rekanalisatie middels trombectomie. Het middel 2-iminobiotin (2-IB) is neuroprotectief door het reduceren van hersenschade na hypoxemie/ischemie in pre-klinische studies. In klinische onderzoeken bij neonaten met zuurstofgebrek bij de geboorte en bij volwassenen na een hartstilstand zijn geen veiligheidsproblemen opgetreden. Voor er een groter effectiviteitsonderzoek kan worden gestart moet eerst een veiligheidsstudie naar toediening van 2-IB bij patiënten met een acuut herseninfarct die zijn behandeld met EVT, al dan niet in combinatie met IVT, worden verricht. De gecombineerde toediening van 2-IB en Alteplase wordt specifiek onderzocht.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is een prospectief gerandomiseerd dubbelblind, fase 2, single centre studie met als primair doel het evalueren van de veiligheid en tolerantie van 2-IB bij toediening aan patiënten met een acuut herseninfarct als gevolg van een proximale occlusie, behandeld met EVT en al dan niet IVT. Tweede doel is het onderzoeken van tolerantie, feasibility, farmacokinetiek en preliminaire effectiviteit. Voorts willen we onderzoeken wat de optimale timing is van het toedienen van 2IB (start bij binnenkomt SEH na CT of start na reperfusie behandeling)

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is opgezet als dubbelblind placebo-gecontroleerde en gerandomiseerde fase 2 veiligheidsstudie. De onderzoekspopulatie bestaat uit volwassenen (≥ 18 jaar voor mannen, >49 jaar voor vrouwen) met een acuut herseninfarct als gevolg van een proximale occlusie. Het onderzoek omvat twee subgroepen: patiënten behandeld met 2-IB ten tijde van de diagnose ($n=16$) en patiënten behandeld met 2-IB na succesvolle rekanalisatie middels EVT ($2 \times n=10$). Alle patiënten krijgen 2-IB bovenop de standaardbehandeling. Subgroep analyses worden verricht gebaseerd op gelijktijdige behandeling met IVT. Dit is een exploratief onderzoek dat zich primair richt op veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van 2-IB.

Overzicht van de 3 groepen:

Groep 1 ($n=16$) Start 2-IB direct na diagnose herseninfarct door proximale occlusie

Groep 2a (n=10) Start 2-IB na succesvolle reperfusie met EVT (intraveneuze bolus)

Groep 2b (n=10) Start 2-IB na succesvolle reperfusie met EVT (intra-arteriele bolus)

Randomisatie: patiënten worden gerandomiseerd tussen het onderzoeksmiddel en placebo en nadien alternerend geïnccludeerd tussen groep 1 (behandeling bij diagnose), groep 2a/b (behandeling na succesvolle rekanalisatie). Patiënten in groep 2a/b worden alternerend verdeeld tussen intraveneuze (n=10) en intra-arteriele (n=10) toediening van de eerste bolus 2-IB. De inclusies gaan door tot er tenminste 10 patiënten behandeld zijn met IVT in zowel groep 1 als groep 2, om de veiligheid van 2-IB gecombineerd met Alteplase te onderzoeken.

Verantwoording dosis: 2-IB wordt renaal uitgescheiden. De toegediende dosis wordt gecorrigeerd op basis van de eGFR waarde bij opname, gebaseerd op de farmakokinetiek en veiligheid van 2-IB in een fase 2, open label, dosis escalatie/interventie studie bij volwassenen na een hartstilstand.

Veiligheid en tolerantie worden beoordeeld door monitoring van vitale functies. Hartfrequentie, bloeddruk en zuurstofsaturatie worden gemonitord vooraf, gedurende en tot 15 minuten na toediening van 2-IB in een vaste bolusdosis. Daarnaast worden vitale functies continu gemonitord gedurende de eerste 24 uur van opname als onderdeel van de standaardbehandeling van herseninfarcten. Bloeddruk en hartfrequentie worden genoteerd volgens het volgende schema: 0-2 uur na toediening 2-IB: elke 15 minuten, 2-8 uur na 2-IB: elke 30 minuten, 8-24 uur: elke 60 minuten. Temperatuur wordt gedocumenteerd elke 6 uur gedurende de eerste 24 uur. Alle verandering in vitale functies die leidt tot een interventie wordt ook gedocumenteerd. Routine laboratoriumonderzoek inclusief biochemie en hematologie wordt verricht voor toediening van 2-IB, alsmede PK sampling op 4, 24, 25 en 28 uur na toediening 2-IB.

Adverse events en serious adverse events worden geregistreerd tot 7 dagen na toediening, of tot ontslag uit het ziekenhuis indien dit eerder is. Teneinde data over voorlopige effectiviteit te verzamelen wordt de biomarker neurofilament light (nFL) gemeten 24 uur na toediening (+/- 2 uur) en na 7 dagen (of bij ontslag uit het ziekenhuis indien dit eerder is). Naast de primaire en secundaire uitkomstmaten wordt de rekanalisatiegraad gedefinieerd als eTICI score gedocumenteerd en het percentage patiënten behandeld met IVT.

Functionele uitkomst voor alle patiënten wordt verzameld als onderdeel van standaard stroke care. Hieronder vallen mortaliteit, modified Rankin Scale (schaal 0 = geen klachten tot 6 = overleden), Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) en cognitief functioneren (gemeten met PROMIS short form). PROMIS is een computer geadapteerd testsysteem waarmee een verscheidenheid aan parameters wordt gemeten inclusief fysieke functie, moeheid, angst, depressie en pijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van 2-IB: 1. ten tijde van diagnose herseninfarct middels intraveneuze bolus 2. of na succesvolle reperfusiebehandeling door middel van intra arteriele bolus, met in beide gevallen nadien een continue toediening over een (reeds bestaande) intraveneuze lijn voor een totaal van 24 uur.

Inschatting van belasting en risico

Het patiëntrisico wordt ingeschat als matig. Er is geen specifieke toxiciteit aangetoond in preklinische onderzoeken en er zijn geen adverse reactions gelieerd aan 2-IB gevonden in een fase 1 studie onder gezonde volwassenen en in een fase 2 veiligheidsstudie in neonaten met zuurstofgebrek bij de geboorte en volwassenen behandeld met 2-IB na een hartstilstand. Geclassificeerd volgens de NFU criteria wordt het risico geclassificeerd als 'verwaarloosbaar'. Aangezien de patiëntpopulatie van dit onderzoek erg kwetsbaar is wordt desalniettemin het risico in deze studie als matig beschouwd. De extra belasting voor patienten in het geval van participatie is beperkt, aangezien de meeste metingen worden verricht als onderdeel van de standaardbehandeling voor patienten met een herseninfarct als gevolg van een proximale occlusie. Studiemedicatie en bloedafnames worden zoveel als dat lukt toegediend en afgenomen over reeds bestaande intraveneuze catheters. Het monitoren van de vitale functies valt onder de standaardzorg bij herseninfarcten. De dosis in deze studie is afgeleid van de effectieve dosis in diermodellen die neuroprotectief en veilig zijn gebleken in zowel neonaten met zuurstofgebrek als volwassenen na een hartstilstand.

Contactpersonen

Publiek

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512 VA
NL

Wetenschappelijk

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512 VA

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)

- volwassenen 18 jaar of ouder (mannen) en 50 jaar en ouder (vrouwen)
- klinische diagnose acuut herseninfarct
- herseninfarct met beperkende uitval gedefinieerd als een NIHSS groter of gelijk aan 5
- Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) > 4 op CT (of MRI)
- aanwezigheid van een intracraniele proximale occlusie van de voorste circulatie (distale carotis, M1, proximale M2) op CT-A, MRA of DSA
- start van endovasculaire therapie mogelijk binnen 6 uur na start van klachten
- endovasculaire therapie met stent-retriever, aspiratiekatheter of beide
- pre-morbide zelfstandig functioneren gedefinieerd als een score van <2 op de Modified Rankin Scale score (mRS)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- geen getekende informed consent
- contra-indicaties voor endovasculaire therapy of >6 uur na start symptomen
- aanwijzingen voor een grote infarctkern op beeldvorming gedefinieerd als een ASPECTS 0-4
- aanwijzingen voor slechte collaterale circulatie op CT-A (TAN collateral score 0 of 1)
- bekende comorbiditeit met een levensverwachting <6 maanden voorafgaande aan het herseninfarct

- vrouwen van 49 of jonger of bekende zwangerschap
- cognitieve dysfunctie (gedocumenteerde dementie) voor het herseninfarct

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-10-2022
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29036

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-002162-40-NL
CCMO	NL77507.056.21