

Aanval op de ontsteking na een spontane bloeding tussen de hersenvliezen.

Gepubliceerd: 10-03-2021 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2025-520540-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Bij patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB) ontstaat na de eerste dagen van de bloeding een ontstekingsreactie in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51205

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIAO@SAH

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Spontane hersenbloeding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Haaglanden Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Sint Jacobusstichting Haaglanden Medisch Centrum, Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complement system, Klinische trial, Ontsteking, Subarachnoidale bloeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit:

Om de werkzaamheid van C1-INH bij SAH-patiënten te beoordelen, zal het verschil in late cerebrale ischemie (DCI) tussen de behandelingsgroepen worden geanalyseerd. De criteria bestaan uit of een nieuwe focale neurologische stoornis (zoals hemiparese, afasie, apraxie, hemianopie of neglect), of een daling van ten minste 2 punten op de EMV score (op de totale score of op een van de individuele componenten). Dit zou minstens 1 uur moeten duren, is niet onmiddellijk zichtbaar na occlusie van het aneurysma en kan niet worden toegeschreven aan andere oorzaken door middel van klinische beoordeling, CT- of MRI-scan van de hersenen en geschikte laboratoriumonderzoeken (bijv. hydrocephalus of opnieuw bloeden)

Veiligheid:

Aangezien dit een fase II-studie is, gebruiken we naast onze primaire werkzaamheidsuitkomstmaat een primair veiligheidsuitkomstmaat. Deze veiligheidsuitkomstmaat is het percentage complicaties van de patiënt tijdens ziekenhuisopname. Dit percentage omvat bijwerkingen (inclusief ernstige ongewenste voorvallen) die mogelijk verband houden met studiemedicatie. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, veneuze trombo-embolische voorvallen, overgevoeligheidsreacties, hyperglykemie, sepsis, mortaliteit. Gebeurtenissen worden weergegeven per type bijwerking, graad en ernst. Patiënten worden

dagelijks op deze complicaties beoordeeld door een geblindeerde arts / verpleegkundige. De vitale functies worden nauwlettend gevolgd en mogelijke bijwerkingen van de experimentele behandeling zullen onmiddellijk op de IC worden opgemerkt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten worden gemeten tijdens ziekenhuisopname en follow-up.

Tijdens ziekenhuisopname:

- Herseninfarct op CT na 14 dagen
- Mortaliteit
- Dagelijkse neurologische toestand gemeten met EMV gedurende de eerste 14 dagen
- Complementaire activiteit in serum en liquor
- Activering van de coagulatiecascade
- Verblijfsduur ICU, beademingsdagen

Bij ontslag:

- Verblijfsduur in het ziekenhuis
- Locatie na ontslag
- Modified Rankin-scale (mRS-score)
- Glasgow Outcome Score extended (GOSE)
- Barthel Index (BI)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Quality of life (EQ-5D-5L)

Tijdens follow-up na 6 maanden:

- Modified Rankin-scale (mRS-score)
- Glasgow Outcome Score extended (GOSE)
- Barthel Index (BI)
- Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M)
- Quality of life (EQ-5D-5L)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij een subarachnoidale bloeding (SAB) ontstaat na de eerste dagen van de bloeding een ontstekingsreactie in de hersenen. Deze ontsteking in het hersenweefsel zorgt voor extra schade en is nauwelijks te behandelen. De druk in de hersenen bouwt op doordat de ontstekingsreactie leidt tot zwelling. Deze zwelling gaat gepaard met een invasie van afweercellen in de hersenen waardoor steuncellen in de hersenen ontregeld raken en zenuwcellen afsterven. Dit veroorzaakt blijvend functieverlies. De gevolgen van deze zogenoemde neuroinflammatie zijn vaak dramatisch voor de patiënt op korte en lange termijn. Onderzoek hebben aangetoond dat het complement systeem, een aangeboren deel van het afweersysteem, een kritieke rol speelt bij de regulatie van de ontstekingsreactie. Remming van het complement systeem is zeer effectief in het vertragen van deze reactie. Complement remming in de hersenen kan bereikt worden door via het bloed een remmer toe te dienen. Wij willen in dit project complement remmen door Cinryze toe te dienen in een gerandomiseerde klinische trial. Cinryze remt het complement systeem en is een goedgekeurd medicijn in de kliniek. Wij verwachten dat deze behandeling met Cinryze de ontsteking van de hersenen de eerste dagen na een subarachnoidale bloeding (SAB) kan vertragen, waardoor vervolgschade in de hersenen na een SAB kan worden voorkomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2025-520540-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Bij patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB) ontstaat na de eerste dagen van de bloeding een ontstekingsreactie in de hersenen. De hersenen zwellen op en komen klem te zitten in de schedel. Dit levert vaak vervolgschade op waar de patiënt later veel last van kan hebben. Voorbeelden hiervan zijn

functieverlies, zoals een verlamming of een onvermogen te praten. Er bestaat nog geen goede behandeling om de ontsteking na een subarachnoidale bloeding (SAB) te verminderen. Uit ons wetenschappelijk onderzoek op dieren is gebleken dat het complement systeem verantwoordelijk is voor de ontsteking in de hersenen na een subarachnoidale bloeding (SAB). Wij denken dat dit in mensen ook zo werkt en dat remming van het complement systeem de klachten van de patiënt kan verminderen. Kortom, wij willen een bestaand geneesmiddel dat het complement systeem remt testen om de ontsteking in de hersenen te verlagen, met als doel een lagere sterfte en een beter herstel van de patiënt.

Hypothesen:

- Een vertraging van de ontsteking geeft een betere kans op herstel na een subarachnoidale bloeding (SAB) doordat de druk in de schedel lager wordt
- Tijdelijke remming van het complement systeem is gunstig doordat dit de ontstekingsreactie in de hersenen vertraagt.
- Activatie van het complement systeem veroorzaakt een ontstekingsreactie in de hersenen na subarachnoidale bloeding (SAB).

Onderzoeksvragen:

- Verminderd een behandeling met complement remmer de kans op ischemie meer na een subarachnoidale bloeding als we dit vergelijken met patiënten die alleen standaard zorg krijgen?
- Verminderd een behandeling met complement remmer de kans op overlijden en de kans op ernstige complicaties na een subarachnoidale bloeding als we dit vergelijken met patiënten die alleen standaard zorg krijgen?
- Is de mate van het herstel op korte en lange termijn beter bij patiënten die behandeld worden met Cinryze als we dat vergelijken met patiënten die standaard zorg krijgen?
- Hoe gedraagt het complement systeem zich in de patiënten in de dagen na een subarachnoidale bloeding?

Onderzoeksopzet

Het primaire doel van dit project is om te bepalen of complement remming een therapeutische waarde heeft voor patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB). Daarom willen wij Cinryze, een goedgekeurd medicijn voor een andere aandoening, testen in een klinische trial. Dit geneesmiddel is een natuurlijke complement remmer die uit menselijk bloed wordt geïsoleerd door de Nederlandse bloedbank. We stellen voor om een dubbel blind gerandomiseerde klinische trial te doen waarbij patiënten met een subarachnoidale bloeding die zijn opgenomen in het HMC (Den Haag) en AUMC (Amsterdam), welke worden verdeeld in twee groepen. Na verkrijgen van toestemming om deel te nemen aan de studie, krijgt één groep éénmalig Cinryze intraveneus ingespoten binnen 12 uur na de subarachnoidale bloeding. De andere groep krijgt een placebo ingespoten. De patiënten en de artsen weten niet welk middel is gegeven. Alleen in geval van

nood kan achterhaald worden wie welke behandeling heeft gekregen. Alle patiënten krijgen verder standaard zorg. De uitkomsten, vergeleken tussen beide groepen, zijn: late cerebrale ischemie, hoeveel patiënten overleven, hoeveel patiënten ernstige complicaties krijgen, en wat de functionele uitkomsten van de patiënten zijn. Daarnaast meten we door middel van bloedmonsters hoe het complement systeem zich gedraagt na de subarachnoidale bloeding. Als patiënten een drain geplaatst krijgen in het kader van standaard zorg, zullen we ook tweemaal een buis liquor afnemen. Patiënten die herstellen worden een half jaar gevolgd en de mate van herstel en kwaliteit van leven wordt bepaald door middel van een vragenlijst bij ontslag en 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis. Gedurende twee jaar worden patiënten geworven en de studie stopt een half jaar na inclusie van de laatste patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Cinryze (6000 IU): Cinryze is een C1-esteraseremmer afkomstig van humaan plasma. De primaire functie van Cinryze is om de activatie van de complement routes te reguleren. Deze regulatie wordt gedaan door inactivatie van C1 waardoor C1r en C1s niet kunnen binden. Deze twee enzymen zijn nodig voor activatie van de klassieke route van het complement systeem. Daarnaast reguleert het de intrinsieke coagulatie route door inactivatie van kallikreïne en factor XIIa. Zonder deze remmer zorgt activatie van deze routes voor de productie van peptide bradykinine. Daarom is Cinryze goedgekeurd voor de behandeling en van angio-oedeemaanvallen bij volwassenen en kinderen met hereditair angio-oedeem (HAE). Dit is een erfelijke ziekte waarbij aanvalsgewijs zwellingen ontstaan. Momenteel is er nog geen indicatie voor Cinryze bij patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB). Door middel van deze studie gaat worden gekeken of Cinryze het complement systeem genoeg onderdrukt. Met goed resultaat, kunnen verdere hersenschade en ernstige onvoorziene gebeurtenissen bij de behandeling van toekomstige patiënten met een subarachnoidale bloeding (SAB) worden voorkomen. - Placebo: 0.9% NaCl in dezelfde dosis als Cinryze

Inschatting van belasting en risico

De behandeling bestaat uit een enkele intraveneuze injectie (6000 IE) C1-INH of een gelijk injectievolume van placebo (fysiologische zoutoplossing). C1-INH is een C1-esteraseremmer geïsoleerd uit menselijk plasma. Als zodanig is het een "product van menselijk bloed". en kan niet worden gebruikt door mensen die gevoelig zijn voor menselijke bloedproducten. Wanneer geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma worden toegediend, kan de mogelijkheid van overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen. Risico hiervan wordt als zeer laag beschouwd. De risico's verbonden aan korte termijn complement remming door C1-INH zijn een theoretische toename van de gevoeligheid voor bacteriële meningitis. Dit wordt in deze studie gecontroleerd door de korte termijn van de behandeling met complement remmers en zorgvuldige monitoring van de patiënt voor dergelijke infecties. Dit risico wordt als laag beschouwd. Een verkorting van de stollingstijd vanwege C1-INH-behandeling is mogelijk. Dit kan resulteren

in trombose en kan extra risico's opleveren bij patiënten met verblijfskatheters. Aangezien het medicijn alleen wordt gegeven als dit risico als laag wordt beschouwd, zullen patiënten met een bekende voorgeschiedenis van trombose worden uitgesloten. Het veiligheidsprofiel van C1-INH is uitgebreid onderzocht in verschillende klinische onderzoeken en is uitstekend.

Contactpersonen

Publiek

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512VA
NL

Wetenschappelijk

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32
Den Haag 2512VA
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)

- Bevestigde diagnose van aneurysmale subarachnoïdale bloeding op CT-scan
- Leeftijd ≥ 18 jaar bij opname
- WFNS score 1-5

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Subarachnoïdale bloeding die als meest waarschijnlijk van peri-mesencephalische oorsprong wordt beschouwd na overweging van de voorgeschiedenis, klinisch onderzoek en radiologische bevindingen (inclusief angiografische beeldvorming)
- Subarachnoïdale bloeding die als meest waarschijnlijk van posttraumatische oorsprong wordt beschouwd na overweging van de voorgeschiedenis, klinisch onderzoek en radiologische bevindingen (inclusief angiografische beeldvorming)
- Deelname aan een ander klinisch therapeutisch onderzoek (observationale studie mag wel)
- Patiënten met een zekere infauste prognose
- Patiënten met een bekende erfelijke complementdeficiëntie (inclusief aangeboren angio-oedeem)
- Patiënten met een voorgeschiedenis van gevoeligheid voor bloedproducten of C1-remmer
- Patiënten met een voorgeschiedenis van trombose (indien bekend op het moment van includeren)
- Zwangere vrouw

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-10-2023
Aantal proefpersonen: 128
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: C1-esterase remmer
Generieke naam: Cinryze
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
CTIS	CTIS2025-520540-15-00
EudraCT	EUCTR2020-005731-67-NL
CCMO	NL76082.058.20