

Het effect van Crizanlizumab op de doorbloeding van de hersenen in patiënten met sikkelcelziekte (CSEG101ANL01T).

Gepubliceerd: 03-05-2021 Laatste bijgewerkt: 15-02-2025

Het bestuderen van het effect van crizanlizumab op de hemodynamiek van het cerebrale vaatstelsel (CBF en CVR).

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54849

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SMART studie

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Sikkelcelziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Industrie, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cerebrale perfusie, crizanlizumab, sikkelcel anemie, vaso-occlusieve crises

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van crizanlizumab op de cerebrale vasculaire reservecapaciteit (CVR)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair uitkomstmaten:

1. Het effect van crizanlizumab op de cerebrale bloedstroom (CBF)
2. Het effect van crizanlizumab op de neurocognitieve functie
(verwerkingssnelheid)
3. Het effect van crizanlizumab op de kwaliteit van leven

Verkennde resultaten:

1. Bepalen van het effect van crizanlizumab op het gebruik van cerebrale zuurstof en de zuurstofextractiefractie (CMRO₂ en OEF).
2. Bepalen van het effect van crizanlizumab op cardiovasculaire biomarkers (NTproBNP en TRV).
3. Bepalen van het effect van crizanlizumab op biomarkers van oxidatieve stress en endotheelschade (AGE's, VWFag en VCAM-1).
4. Bepalen van het effect van crizanlizumab op neutrofiele activiteit, pro-inflammatoire eigenschappen en oxidatieve burst-capaciteit.
5. Bepalen van het effect van crizanlizumab op de adhesie van neutrofielen aan bloedplaatjes als maat voor de adhesie van neutrofielen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij sikkelcelanemie (SCI) verhoogt acute anemie het risico op stille cerebrale infarcten (SCI), ondanks een verhoogde cerebrale bloedstroom (CBF) om anemie te compenseren. In eerder onderzoek toonden we aan dat patiënten met SCZ een verhoogde CBF in rust hebben als gevolg van chronische vasodilatatie, ter compensatie van de verminderde zuurstofbeschikbaarheid veroorzaakt door anemie, vaso-occlusie en chronische ontsteking. Als resultaat van dit reeds verwijde intracerebrale vaatstelsel is er een verminderd vermogen om CBF verder te versterken tijdens episodes van verminderde zuurstoftoevoer als gevolg van hypoxie, longontsteking of verlaagde bloeddruk, resulterend in cerebrale ischemie.

Door het gebruik van Diamox zijn we in staat om de cerebrale doorbloeding tijdelijk te verhogen, als gevolg van maximale vasodilatatie van het cerebrale vaatstelsel. De snelheid waarmee de cerebrale bloedstroom toeneemt, wordt vasculaire reservecapaciteit genoemd. In een eerdere studie met een cohort volwassen sikkelcelpatiënten hebben we aangetoond dat de vasculaire reservecapaciteit sterk verminderd is bij patiënten met sikkelcelziekte, wat hun kwetsbare toestand met betrekking tot cerebrale ischemie bevestigt.

Crizanlizumab is een nieuw geneesmiddel dat is bestudeerd in een groot internationaal placebogecontroleerd onderzoek, waarvan is aangetoond dat het vaso-occlusie voorkomt in verschillende preklinische modellen door cellulaire adhesie aan het geactiveerde endotheeloppervlak te voorkomen. Terugkerende vaso-occlusie van de microvasculatuur is verantwoordelijk voor weefselischemie en reperfusieletsel, resulterend in orgaanschade.

Organen waarvan is aangetoond dat ze typisch kwetsbaar zijn voor terugkerende ischemie, zijn de hersenen, nieren, milt en botten. Omdat crizanlizumab zich specifiek richt op de verbeterde cellulaire adhesie in de microvasculatuur, waardoor vaso-occlusie, weefselischemie en reperfusieletsel worden voorkomen, veronderstellen we dat crizanlizumab de cerebrale perfusie kan verbeteren.

Gezien de langzame progressie van stille beroertes bij patiënten met SCZ, zou alleen een grote placebogecontroleerde studie met een lange follow-up nodig zijn om uit te maken of crizanlizumab stille infarcten kan voorkomen. Daarom zijn robuuste surrogaatmarkers van cerebrovasculaire perfusie / oxygenatie nodig om het verbeterende effect van crizanlizumab op de cerebrale perfusie in een kleine groep patiënten in een beperkte tijdsperiode te kunnen evalueren.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van het effect van crizanlizumab op de hemodynamiek van het cerebrale vaatstelsel (CBF en CVR).

Onderzoeksopzet

Monocenter, observationeel open-label interventiestudie met crizanlizumab. In deze studie zullen 20 volwassen patiënten met SCZ (HbSS of HbS β 0-thalassemie) gedurende 12 maanden behandeld worden met crizanlizumab. De onderzoeksprocedures bestaan **uit echo's, MRI- en laboratoriumbeoordelingen die zullen worden uitgevoerd bij aanvang, 3 maanden, 6 maanden (geen MRI en geen echo) en 12 maanden na toediening van crizanlizumab. De neurocognitieve prestatie zal worden beoordeeld bij aanvang en 12 maanden na toediening van crizanlizumab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Crizanlizumab infusie gedurende 30 minuten, elke 4 weken gedurende een periode van 12 maanden

Inschatting van belasting en risico

Potentieel risico op bijwerkingen als gevolg van behandeling met crizanlizumab. MRI is onschadelijk, Diamox-infusie is veilig gebleken bij patiënten met SCZ en venapunctie is routine bij patiënten met SCZ. Parameters die zijn verkregen door bloed dat in deze studie is afgenomen, zullen ook klinisch worden gebruikt. Vermoedelijk gaat deelname gepaard met minimale lasten en risico's. Aangezien craniale MRI niet routinematig wordt uitgevoerd bij volwassenen met SCZ, zijn toevallige bevindingen mogelijk gunstig. De bestudeerde populatie vertegenwoordigt de groep patiënten met de hoogste ernst van de ziekte en is dus representatief.

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. Gedocumenteerd SCD-genotype (HbSS, HbS β 0-thalassemie) dat kan zijn gebaseerd op de geschiedenis van laboratoriumtests of moet worden bevestigd door laboratoriumtests tijdens screening.
2. Leeftijd 18 en ouder
3. Voor deelnemers die hydroxyurea (HU) gebruiken, moet de dosis HU (mg / kg) stabiel zijn op ten minste 90 dagen voorafgaand aan deelname en zonder de verwachte noodzaak voor dosisaanpassingen
4. Deelnemers die, indien vrouwelijk en in de vruchtbare leeftijd, zeer effectieve middelen gebruiken anticonceptiemethoden vanaf het begin van de studie tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, en wie, als mannen bereid zijn barrièremethoden voor anticonceptie te gebruiken, vanaf het begin van de studie tot 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
5. De deelnemer heeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming of instemming gegeven (de geïnformeerde toestemming het formulier [ICF] moet door elke deelnemer worden gecontroleerd en ondertekend; de wettelijke vertegenwoordiger of voogd van de deelnemer, en de

instemming van de deelnemer moet worden verkregen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Er is geen geïnformeerde toestemming gegeven
2. Contra-indicatie voor MRI of acetazolamide
3. Vrouw die borstvoeding geeft of zwanger is.
4. Patiënten die regelmatig geplande bloedtransfusietherapie (RBC) krijgen (ook chronische, profylactische of preventieve transfusie genoemd) of een RBC hebben gekregen
transfusie om welke reden dan ook binnen 90 dagen voor deelname.
5. Ziekenhuisopname voor sikkcelcrisis of andere vaso-occlusieve gebeurtenis binnen 14 dagen voorafgaand aan deelname.
6. Geschiedenis van een openlijke beroerte (gedefinieerd als een symptomatische beroerte bevestigd door CT of MRI).
7. Hypertensie of ongecontroleerde diabetes mellitus
8. Leverfunctiestoornis gekenmerkt door alanineaminotransferase (ALT) > 4 × ULN.
9. Deelnemers met een klinisch significante bacteriële, schimmel-, parasitaire of virale infectie die
therapie nodig hebben:
 - Deelnemers met een acute bacteriële infectie waarvoor antibioticagebruik nodig is, moeten wachten
screening / inschrijving totdat de antibioticakuur is afgerond.
 - Deelnemers met bekende actieve hepatitis A, B of C
10. Ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml / min).
11. Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 2 jaar voorafgaand aan deelname waarvoor chemotherapie en / of bestraling vereist is (met uitzondering van lokale therapie voor niet-melanoom maligniteit van de huid).
12. Geschiedenis van onstabiele of verslechterende hart- of longziekte binnen 6 maanden daarvoor
toestemming geven, inclusief maar niet beperkt tot het volgende:
 - Instabiele angina pectoris of myocardinfarct of electieve coronaire interventie.
 - Congestief hartfalen waarvoor ziekenhuisopname vereist is.
 - Ongecontroleerde klinisch significante aritmieën.
13. Elke aandoening die de opname van het geneesmiddel beïnvloedt, zoals een grote operatie aan de maag of
dunne darm (voorafgaande cholecystectomy is acceptabel).
14. Deelgenomen aan een andere klinische proef van een onderzoeksmiddel (of medisch hulpmiddel) binnen
30 dagen of 5 halfwaardetijden van de datum van geïnformeerde toestemming, afhankelijk van welke langer is, of momenteel is

deelnemen aan een ander onderzoek van een onderzoeksmiddel (of medisch hulpmiddel)

15. Medische, psychologische of gedragsstoornissen, die naar de mening van de Onderzoeker, kan veilige deelname uitsluiten, interpretatie van studie verstoren, interfereren

met naleving, of sluit geïnformeerde toestemming uit.

16. Ontvangst van erythropoëtine of andere hematopoëtische groeifactoren binnen 28 dagen na ondertekening

ICF of verwachte behoefte aan dergelijke middelen tijdens het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-01-2022
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	crizanlizumab
Generieke naam:	crizanlizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
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
EudraCT	EUCTR2020-003601-66-NL
CCMO	NL74869.018.20