

Het gebruik van Anakinra om hersenschade door inflammatie na een intracerebrale bloeding te bestrijden - een fase II klinische studie.

Gepubliceerd: 16-03-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517230-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doel van dit onderzoek is het effect op het optreden van perihematomaal oedeem van anakinra te vergelijken met standaard...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52254

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTION

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

hersenvloeding, Intracerebrale bloeding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Hartstichting, Swedish Orphan Biovitrum AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anakinra, Beroerte, Hersenbloeding, Inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het effect anakinra vergeleken met standaard medische zorg op de ontwikkeling van perihematomaal oedeem (gemeten als de oedeem extensie afstand op MRI) op dag 7. Daarnaast zullen we het effect van de hoge dosis versus lage dosis anakinra vergelijken op dezelfde uitkomstmaat. .

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten van deze studie het effect van anakinra op de expressie van ontstekingsparameters in serum en de doorlaatbaarheid van de bloedhersen-barrière (gemeten als de Ktrans op DCE-MRI) op dag 7. Daarnaast wordt het veiligheidsprofiel geanalyseerd en zullen we testen of er een effect is op het klinisch functioneren (gemeten met de modified Rankin Scale score) van patiënten na 90 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks worden in Nederland meer dan 6000 mensen getroffen door een hersenbloeding. Met een 30-dagen mortaliteit van 40% is dit de meest ernstige vorm van een beroerte. Doordat nieuwe, effectieve behandelmogelijkheden voor hersenbloedingen uitblijven, is de prognose in de laatste 30 jaar niet verbeterd. Inflammatie speelt een belangrijke rol in het ontstaan van secundaire hersenschade bij een hersenbloeding. De activatie van het immuunsysteem door de vrijgekomen bloedproducten leidt tot beschadiging van de bloedhersen-barrière en de vorming van perihematomaal oedeem. Interleukine 1 β (IL-1 β) speelt een centrale rol in dit proces. IL-1 β kan worden geantagoneerd door endogeen optredend interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra).

Recombinant IL-1Ra (anakinra) is al jaren beschikbaar voor behandeling van reumatoïde artritis. Onze hypothese is dat anakinra veilig gebruikt kan worden om secundaire hersenschade na een hersenbloeding te verminderen, en dat dit effect dosisafhankelijk is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517230-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doel van dit onderzoek is het effect op het optreden van perihematomaal oedeem van anakinra te vergelijken met standaard medische zorg. Daarnaast wordt in een exploratieve analyse beoordeeld of dit effect dosisafhankelijk is. Verder wordt de veiligheid van anakinra op het optreden van een aantal gespecificeerde veiligheidseindpunten beoordeeld. Als laatste onderzoeken wij het effect van anakinra op inflammatiemarkers in het serum, op de integriteit van de bloedhersen-barrière en op de functionele uitkomst van patiënten onderzocht.

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, drie-armige (1:1:1) studie met open-label behandeling en geblindeerde uitkomst beoordeling (PROBE design).

Interventie

Patiënt worden gerandomiseerd voor één van de drie behandelgroepen. In de eerste behandelgroep krijgen deelnemers een hoge dosering anakinra (oplaaddosis van 500mg intraveneus, gevolgd door continue intraveneuze toediening van 2mg/kg/uur) gedurende 3 dagen. In de tweede behandelgroep ontvangen deelnemers een lage dosering anakinra (oplaaddosis 100mg subcutaan, gevolgd door 2dd100mg subcutaan) gedurende 3 dagen. In de derde behandelgroep zullen deelnemers enkel standaard medische zorg ontvangen als controle groep. De behandeling met anakinra start binnen 8 uur na ontstaan van de eerste symptomen van de hersenbloeding.

Inschatting van belasting en risico

Anakinra is reeds in vijf studies met 271 patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding toegepast waarbij steeds een gunstig veiligheidsprofiel werd gevonden. In dit studieprotocol is de behandelduur slechts 3 dagen. Hierdoor is kans op bijwerkingen die vaak bij langdurig gebruik worden gezien, zoals neutropenie en verhoogd infectierisico, lager. Bovendien zijn patiënten gedurende de behandelduur van de studie opgenomen op een gespecialiseerde neurologie afdeling waar zij intensief gemonitord worden. Gedurende de eerste zeven dagen van het onderzoeksprotocol ondergaan patiënten viermaal bloedafname (dag 0, 1, 3 en 7) en eenmaal een DCE-MRI (dag 7) met

intraveneus contrast. De risico's en patiëntbelasting van deze studiehandelingen zijn verwaarloosbaar. De functionele uitkomst van patiënten zal na 3 maanden telefonisch worden geëvalueerd.

Gezien het bovenstaande classificeren wij de belasting en het risico's van deelname voor de individuele patiënt als laag. Omdat we bovendien werken vanuit de hypothese dat anakinra secundaire hersenschade zou kunnen verminderen, dat gecorreleerd is met slechte klinische uitkomst, kunnen patiënten mogelijk klinisch voordeel ondervinden van deelname aan deze studie. Daarnaast draagt het onderzoek bij aan belangrijke inzichten in de mogelijk therapeutische opties voor anakinra in de setting van acute hersenbloedingen, en het veiligheidsprofiel hiervan.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525 GC
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525 GC
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. Leeftijd ≥ 18 jaar;
2. Supratentoriële, niet-traumatische intracraniële bloeding welke middels CT is bevestigd waarbij op CT-a ten tijde van initiële presentatie geen onderliggende macrovasculaire (zoals een arterioveneuze malformatie, aneurysmata, durale arterioveneuze fistel of veneuze sinus trombose) of andere oorzakelijke laesies (zoals een tumor of cavernoom) werden vastgesteld;
3. Minimaal hematoom volume van 10mL;
4. Interventie kan worden gestart binnen 8 uur na ontstaan van de eerste symptomen
5. Informed consent getekend door patiënt of de wettelijk vertegenwoordiger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zeer ernstige hersenbloeding waarbij het onwaarschijnlijk wordt geacht dat patiënt de eerste 72 uur overleeft (gedefinieerd als een Glasgow Coma Scale score < 6 op moment van inclusie);
2. Bevestigde of veronderstelde hemorrhagische transformatie van een arterieel of veneus herseninfarct;
3. Geplande neurochirurgische hematoom evacuatie;
4. Ernstige infectie bij opname waarvoor antibiotische behandeling noodzakelijk is;
5. Bekende actieve tuberculose of actieve hepatitis;
6. Actueel gebruik van immuno-suppressieve / immuno-modulerende middelen bij opname;
7. Neutropenie (neutrofiel getal $< 1.5 \times 10^9/L$);
8. Een modified Rankin Scale score ≥ 3 vóór optreden van de hersenbloeding;
9. Zwangerschap of het geven van borstvoeding;
10. Aanwezigheid van standaard contra-indicaties voor MRI onderzoek;
11. Bekende allergie voor gadolinium contrastmiddel of een van de bestanddelen hiervan;
12. Bekende allergie voor IL-1Ra of andere producten geproduceerd middels recombinant E. coli DNA technologie;
13. Vaccinaties met levende micro-organismen in de tien dagen voorafgaand aan de hersenbloeding;
14. Ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR $< 30\text{ml/min/1.73m}$);
15. Bekende actieve maligniteit

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-09-2022
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kineret
Generieke naam:	anakinra
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	CTIS2024-517230-17-00
EudraCT	EUCTR2021-000324-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04834388
CCMO	NL76607.091.21