

'BATMAN' antibiotica tegen amyloid angiopathie: een placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbel blind onderzoek naar minocycline voor sporadische en hereditaire cerebrale amyloid angiopathy

Gepubliceerd: 21-08-2020 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het doel van het project is om te onderzoeken of minocycline ontsteking in de hersenen kan remmen bij zowel de Katwijkse ziekte als de niet erfelijke sporadische vorm van CAA. Daarnaast willen we een eerste indruk krijgen of minocycline een positief...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54550

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BATMAN

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

CAA, cerebrale amyloid angiopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO, Hersenstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CAA, cerebrale amyloid angiopathie, minocycline, RCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Biomarkers in het CSF met nadruk op IL6, MCP-1, IBA-1, MMP2/9, and VEGF.

Secundaire uitkomstmaten

Microvasculaire CAA markers op 7 Tesla MRI

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar krijgen in Nederland ongeveer 40.000 mensen een beroerte. Ongeveer 15% van deze mensen heeft een hersenbloeding (intracerebrale bloeding, afgekort ICH). Bij een ICH barst een bloedvat in de hersenen. De helft van de mensen overlijdt in de eerste maanden na een hersenbloeding. Van de mensen die de bloeding overleven is een groot deel ernstig gehandicapt. Ook kunnen veel mensen na een bloeding niet meer werken. De kosten voor de maatschappij zijn daarom erg hoog. Een van de meest voorkomende oorzaken van een hersenbloeding bij ouderen is cerebrale amyloïd angiopathie (CAA). Bij CAA stapelt een eiwit (amyloïd-beta) zich op in de kleine vaten van de hersenen waardoor ze broos worden en sneller kapot gaan.

Een op de 4 ouderen heeft tekenen van CAA als na de dood de hersenen worden bekeken onder een microscoop. Ook is gebleken (bijvoorbeeld uit de Rotterdam studie waarbij bewoners uit een wijk in Rotterdam onderzocht zijn met hersenscans) dat 1 op de 10 ouderen kleine bloedingen (zogenaamde microbloedingen) in de hersenen heeft op die passen bij CAA. CAA veroorzaakt hersenbloedingen maar is ook een belangrijke oorzaak van geheugenklachten en dementie bij ouderen. Hoewel CAA dus veel voorkomt is er nog maar verrassend weinig over de ziekte bekend. CAA patiënten zijn dan ook vaak verbaasd dat ze nog nooit van deze ziekte hadden gehoord en dat zowel dokters als burgers er weinig over weten. Meer aandacht voor CAA is dus hard nodig.

In Nederland komt (naast de veelvoorkomende niet erfelijke vorm van CAA die sporadische CAA wordt genoemd) rondom Katwijk en Scheveningen een erfelijke vorm van CAA voor. Deze ziekte noemen we in het Engels Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis - Dutch type (HCHWA-D of Katwijkse ziekte). De Katwijkse ziekte wordt veroorzaakt door een genetische afwijking in de aanmaak van het eiwit amyloïd-beta in de hersenen. De Katwijkse ziekte ziet er onder de microscoop en op de MRI net zo uit als niet erfelijke (sporadische) CAA. Het ziektebeloop van de erfelijke vorm is alleen ernstiger. De meeste mensen met de Katwijkse ziekte krijgen rond hun 50e levensjaar al hun eerste hersenbloeding en gaan daarna vaak snel achteruit door nieuwe bloedingen en dementie. We weten niet zo goed hoeveel mensen de Katwijkse ziekte hebben maar waarschijnlijk zijn dit er rond de 500. Tot nu toe is er nog geen therapie voor CAA. Er is in de wereld nog maar een therapeutische studie in sporadische CAA verricht. In de Katwijkse ziekte is zelfs nog nooit een medicijn getest.

Uit dierexperimenteel onderzoek en onderzoek van de hersenen nadat CAA patiënten zijn overleden weten we dat ontsteking veel voorkomt bij CAA. Deze ontsteking in de hersenen is mogelijk een reactie op het amyloïd eiwit en speelt waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van hersenbloedingen. Daarnaast verergert ontsteking de schade die na een hersenbloeding optreedt. Ook tast het amyloïd de wand rondom de kleine hersenvaten aan door stoffen die de wand beschadigen te activeren (zogenaamde MMPs en gelatinase) . Minocycline is een antibioticum dat niet alleen ontstekingsreacties in de hersenen kan tegengaan maar ook MMPs en gelatinase kan remmen. In experimenten met muizen bleek minocycline bloedingen bij CAA te kunnen voorkomen en het herstel te verbeteren. Minocycline is daarom een potentieel geschikt geneesmiddel voor CAA. Daarnaast zou het ook kunnen werken bij andere typen hersenbloedingen of amyloïd ziektes (zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer). Er is al veel ervaring met minocycline bij andere aandoeningen (bv acne). Minocycline heeft weinig bijwerkingen, is vrij beschikbaar en goedkoop. Daarom denken wij dat minocycline een zeer geschikt middel is om een eerste stap te zetten in de preventie van bloedingen bij CAA.

Doel van het onderzoek

Het doel van het project is om te onderzoeken of minocycline ontsteking in de hersenen kan remmen bij zowel de Katwijkse ziekte als de niet erfelijke sporadische vorm van CAA. Daarnaast willen we een eerste indruk krijgen of minocycline een positief effect heeft op het aantal (micro)bloedingen op de MRI scan. Indien onze studie positieve resultaten oplevert willen we minocycline in een volgende fase gaan testen in een grote groep patiënten. Hierbij willen we kijken of minocycline (schade na) (micro)bloedingen kan voorkomen. We hopen uiteindelijk het eerste medicijn tegen CAA te ontwikkelen.

Onderzoeksopzet

We willen een zogenaamd gerandomiseerd onderzoek gaan uitvoeren met 60 deelnemers (30 met sporadische CAA en 30 met HCHWA-D). De helft van de patiënten zal 3 maanden met minocycline behandeld worden, de andere helft krijgt placebo. Door loting zullen we bepalen wie wel of niet behandeld wordt. De ontsteking in het hersenvocht wordt bij start van de studie en 3 maanden gemeten. Ook zullen we kijken naar markers voor de stevigheid van de hersenvaten. Daarnaast zullen we als zogenaamd secundair eindpunt kijken naar de effecten op bloedingen op de MRI scan. Omdat de groep patiënten in deze eerste stap nog klein is zal dit met name zijn om een indruk van een eventueel effect te krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Minocycline versus placebo, voor 3 maanden

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen uitgebreid worden voorgelicht over de potentiële risico's van de studieprocedures, daarna zal geschreven informed consent worden verkregen. Bloed afname via een venapunctie heeft een laag risico op adverse events, de punctie met de naald zou kunnen leiden tot een hematoom en in zeer zeldzame gevallen tot een infectie van de huid of het bloedvat op de punctieplaats. De risico's van de MRI-scan zijn minimaal (risk of everyday life), omdat er geen consequenties zijn voor de gezondheid van de deelnemer. Potentiële risico's van de MRI-onderzoeken zijn onder meer het verplaatsen van ferromagnetische voorwerpen in het lichaam en claustrofobie. De meest voorkomende complicatie bij een ruggenprik is post-punctionele hoofdpijn. Dit kan optreden bij 25% van de patiënten als standaard naalden worden gebruikt voor de punctie, deze complicatie is veel zeldzamer (12%) als atraumatische naalden worden gebruikt. Uit onze ervaring in eerdere studies (FOCAS P17.259 en AURORA P17.259) blijkt dat het veel minder voorkomt, zeker bij de oudere populatie. Als post-punctionele hoofdpijn zich voordoet, dienen de deelnemers bedrust te nemen, voldoende water te drinken en paracetamol te gebruiken indien daar behoefte aan is. Als de post-punctionele hoofdpijn langer dan een week duurt, kan een blood patch worden overwogen, dit is meestal effectief voor de behandeling van post-punctionele hoofdpijn. In zeer zeldzame gevallen kan een infectie, zoals meningitis of een spinaal abces, optreden.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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 voor D-CAA, en leeftijd ≥ 50 jaar voor sCAA
2. Waarschijnlijke CAA gebaseerd op de Boston criteria 2.0, of genetisch bewezen D-CAA
3. ≤ 2 Intracerebrale bloeding (minstens 1 jaar geleden) en aanwezigheid van ≥ 2 lobaire microbloedingen +/-corticale superficiele siderose
4. Aanwezigheid van diepe microbloedingen is toegestaan als
 - Er aanwezigheid is van corticale superficiele siderose, of
 - Er ≥ 10 lobaire microbloedingen zijn voor elke diepe microbloeding
4. Mogelijkheid en bereidheid tot het geven van geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere allergische reacties op minocycline
- Modified Rankin Score ≥ 3
- Contraindicaties, zoals:
- Contraindicaties voor 7T MRI, zoals vastgesteld door het 7 Tesla veiligheidscomité.

Voorbeelden van mogelijke contra-indicaties zijn: claustrofobie, pacemakers, defibrillatoren, zenuw stimulators, intracraniale clips, intraorbitale of intraoculaire metaal fragmenten, cochleaire implantaten, ferromagnetische implantaten, hydrocephalus pomp, koper spiral, permanente make-up of tatoos boven de schouders.

- Specifieke contraindicaties voor fMRI: insult in het afgelopen jaar, fotosensitieve epilepsie, niet te corrigeren visuele beperking.
- Contraindicaties voor ruggenprik: verhoogde intracraniale druk, compressie van ruggenmerg, lokale infectie van de huid bij de prik plek, een coagulopathie incl gebruik van anti coagulantia ($\text{INR} \geq 1.8$) of trombocytopenie (< 40). (Gebruik van acetylsalicylic acid, NSAIDs, COX2 inhibitors or low-molecular-weight heparin zijn geen contraindicaties voor een ruggenprik.)
- Zwangerschap/borstvoeding
- Lever/nier falen
- Gebruik van antibiotica < 1 month
- SLE of andere ziekten die een ontstekingsrespons genereren
- Eerder/momenteel/gepland gebruik van retinoiden (dit is gerelateerd aan een verhoogd risico op verhoogde intracraniale druk)
- Gebruik van anaesthetica zoals methoxyflurane, agents inhibiting peristalsis, barbiturates, carbamazepine of fenytoïne

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 02-12-2020
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	EUCTR2019-004786-41-NL
CCMO	NL71513.058.20