

Een eerste onderzoek met Guanabenz bij Vanishing White Matter

Het Centrum voor Kinderwittestofziekten (*Center for Childhood White Matter Disorders*, CCWMD, <https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders.htm>) van de Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VU medisch centrum (VUmc), doet onderzoek naar behandeling van kinderen met Vanishing White Matter (VWM). Locatie Academisch Medisch Centrum (AMC) is deelnemend centrum en het onderzoek kan ook daar worden uitgevoerd. Wij willen onderzoeken of het medicijn Guanabenz bij VWM de ziekte van de witte stof van de hersenen kan vertragen, stopzetten of zelfs verbeteren.

Guanabenz is een oud en bekend geneesmiddel dat tientallen jaren is gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk. Het heeft goedkeuring van de FDA, de Amerikaanse geneesmiddelen autoriteit. Gezien het werkingsmechanisme van Guanabenz, achten wij het aannemelijk dat het kan helpen bij VWM. Wij hebben laboratorium-muizen met VWM en hebben Guanabenz op hen uitgetoet. De resultaten tonen dat langdurige behandeling met hoge doses Guanabenz de ziekte bij muizen met VWM gunstig beïnvloedt met belangrijke verbetering van de motoriek en afname van de hersenpathologie (voor meer informatie, zie <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12411>). Omdat wij eerder aangetoond hebben dat het ziektemechanisme van VWM en het aangrijpingspunt van Guanabenz bij muizen hetzelfde zijn als bij mensen, is de verwachting dat langdurige behandeling met een hoge dosis Guanabenz ook een gunstig effect kan hebben bij patiënten met VWM. Muizen verschillen echter van mensen en het effect van Guanabenz bij mensen met VWM moet nog worden onderzocht. Omdat Guanabenz al jaren door volwassenen met hoge bloeddruk is gebruikt en bij deze patiëntengroep veilig is gebleken, en onderzoek ook veilig gebruik van Guanabenz bij tieners ondersteunt, willen wij Guanabenz geven aan kinderen met VWM.

Wie kan aan het onderzoek deelnemen?

Patiënten kunnen deelnemen als zij voldoen aan de volgende criteria:

- zij hebben genetisch bewezen VWM
- de hersen MRI-afwijkingen passen bij VWM
- zij hebben bij aanvang van het onderzoek een maximale ziekteduur van 8 jaar
- het begin van de ziekte ligt vóór de leeftijd van 6 jaar
- zij kunnen nog opstaan en tenminste 10 stappen lopen, met of zonder enige steun
- zij hebben geen andere belangrijke ziekte (bijv. hart-, lever- of nieraandoening)
- zij nemen niet deel aan ander medisch-wetenschappelijk onderzoek
- zij kunnen MRI-onderzoek ondergaan (d.w.z. zij hebben geen implantaten die metaal bevatten, zoals een cochleair implantaat, neurostimulator of pacemaker)
- zij wonen op redelijke reisafstand van Amsterdam

Als voldaan is aan deze criteria, kunnen wij beginnen met het proces van evaluatie of het kind aan het onderzoek kan deelnemen.

Ouders/verzorgers of behandelend artsen kunnen contact met ons opnemen om te bespreken of het kind in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek. Om het proces te starten, hebben wij eerst klinische informatie, resultaten van het genetisch onderzoek naar VWM en de MRI-scans van het kind nodig. U kunt contact met ons opnemen via TreatVWM@amsterdamumc.nl.

Wat houdt deelname aan het onderzoek in?

Het onderzoek heeft in eerste instantie als doel om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (wat het lichaam doet met een geneesmiddel) van Guanabenz te bestuderen wanneer het aan jonge kinderen met VWM wordt gegeven. Daarnaast wordt gekeken of behandeling met Guanabenz een mogelijk gunstig effect heeft op VWM. Alle kinderen in het onderzoek krijgen Guanabenz als aanvulling op hun huidige behandeling. Omdat er geen biomarkers in lichaamsvloeistoffen bekend zijn waarmee VWM gemonitord kan worden, willen we het onderzoek ook gebruiken om naar geschikte biomarkers te zoeken.

De duur van het onderzoek is tenminste 1 jaar en kan oplopen tot 3 of 4 jaar, afhankelijk van hoe snel het geplande aantal van 20 kinderen in de studie kunnen worden ingesloten. Guanabenz moet tijdens het hele onderzoek eenmaal daags voor de nacht worden ingenomen. Alle kinderen ondergaan tevens diverse testen; deze worden hieronder kort beschreven (zie *Timeline*).

Het onderzoek vindt plaats in het VUmc of AMC in Amsterdam. Dit betekent dat kinderen die aan het onderzoek meedoen naar Amsterdam moeten komen voor controlebezoeken.

Timeline

- Contact met het CCWMD in Amsterdam.
- Screening op geschiktheid voor deelname. Deze screening vindt plaats in het VUmc of AMC in Amsterdam en bestaat o.a. uit lichamelijk en neurologisch onderzoek.
- Als bevestigd is dat de patiënt een geschikte kandidaat is, en ouders/verzorgers hebben toestemming gegeven voor deelname, wordt een MRI-scan van de hersenen gemaakt (onder lichte narcose) en worden standaard vragenlijsten afgenomen om de kwaliteit van leven en mate van handicap te evalueren. Motorische en cognitieve functietesten zullen ook worden afgenomen. Voor, tijdens en na de MRI wordt op reguliere intervallen bloed afgenomen. Het bloed wordt afgenomen uit een ader en met een vingerprikken. Het bloed uit de ader wordt afgenomen via het infuus van de MRI-narcose; hiervoor zijn dus geen extra prikken nodig. Tijdens de narcose wordt ook een ruggenprik gegeven voor biomarkeronderzoek.
- De Guanabenz behandeling wordt in een lage dosis gestart op de dagbehandeling van de afdeling Kindergeneeskunde in het VUmc of AMC. De dosis wordt elke 3 dagen verhoogd (of langzamer, afhankelijk van bijwerkingen) en lichaamstemperatuur, bloeddruk, hartslag en bijwerkingen worden zorgvuldig gemonitord. Als de juiste dosis is bereikt en Guanabenz wordt goed verdragen, mag de patiënt naar huis.
- Elke 3 maanden vindt een controlebezoek plaats in het VUmc of AMC om te kijken naar mogelijke bijwerkingen en het gebruik van andere geneesmiddelen. Tijdens deze bezoeken wordt ook lichamelijk en neurologisch onderzoek gedaan, de lichaamstemperatuur, bloeddruk en hartslag worden gecontroleerd en er wordt bloed afgenomen (bij één bezoek uit een ader en met een vingerprik bij andere bezoeken – dit alles zonder narcose).
- Als reizen naar Amsterdam door de COVID-19 pandemie risicovol of niet mogelijk is, dan kunnen controlebezoeken vervangen worden door video consulten, waarbij gekeken wordt naar de algemeen lichamelijke en neurologisch toestand van de patiënt. Wij zullen de ouders/verzorgers dan vragen de meting van de lichaamstemperatuur, bloeddruk en hartslag te laten verrichten door de huisarts of de lokale kinderarts. Wij zullen de ouders/verzorgers ook vragen via een vingerprik een bloedspot af te nemen of deze af te laten nemen door de huisarts of kinderarts. Wij vragen hen dan de bloedspot naar ons te sturen in een door ons verschaft antwoordenvolp. Alleen het eerste 3-maandelijkse controlebezoek kan niet vervangen worden door een videoconsultatie, omdat dan bloed uit een ader moet worden afgenomen. Ook de jaarlijkse bezoeken met uitgebreidere testen moeten in Amsterdam plaatsvinden.
- Ouders/verzorgers wordt ook gevraagd om een dagboekje bij te houden over het vermogen van hun kind om nog te lopen, bijwerkingen en gebruik van andere medicatie tijdens het onderzoek. Het dagboekje wordt door de onderzoeker verstrekt.
- Na 1 jaar wordt opnieuw een MRI van de hersenen gemaakt (onder lichte narcose en met afname van bloed en een ruggenprik) en worden de standaard vragenlijsten om de kwaliteit van leven en mate van handicap te evalueren en de motorische en cognitieve functietesten herhaald. Als de patiënt langer dan 1 jaar in het onderzoek blijft, worden de MRI (onder lichte narcose en met afname van bloed en een ruggenprik), de vragenlijsten en de motorische en cognitieve functietesten jaarlijks herhaald.

De bezoeken die bij dit onderzoek horen, komen deels in de plaats van de normale controlebezoeken van de patiënt en zijn deels extra.

Voor zover bekend is dit het eerste onderzoek met Guanabenz bij jonge kinderen. Daarom zal de veiligheid van Guanabenz tijdens de gehele studie zorgvuldig worden gemonitord. Omdat nog onduidelijk is of jonge kinderen Guanabenz in hogere doses verdragen, zal de fase van instelling onder intensieve controle plaatsvinden.

Mogelijke bijwerkingen van Guanabenz

Bij gebruik voor hoge bloeddruk zijn de belangrijkste bijwerkingen van Guanabenz slaperigheid, droge mond en hoofdpijn. Om slaperigheid overdag zoveel mogelijk te vermijden wordt Guanabenz in dit onderzoek 's avonds voor het slapen gaan ingenomen. De bloeddruk kan dalen; dat is niet gevaarlijk, maar kan tot klachten leiden zoals duizeligheid, gevoel van zwakte en moeheid. Bij volwassenen komt duizeligheid vaak voor, maar dit is niet gemeld bij kinderen. Omdat in dit onderzoek de gebruikte dosis hoger is dan bij hoge bloeddruk, verwachten wij dat alle bijwerkingen van Guanabenz vaker

zullen voorkomen. Eventuele bijwerkingen verdwijnen veelal als de dosering van het medicijn wordt verlaagd of als wordt gestopt. Meestal treedt gewenning op en verdwijnen de bijwerkingen vanzelf.

Extra informatie

Ga voor meer informatie over het onderzoek naar de documenten beschikbaar op deze pagina.

Meer informatie over het VUmc en AMC vindt u hier: www.vumc.com en www.amc.nl.

Contact met de onderzoekers?

U kunt contact opnemen met de onderzoeker, bij voorkeur via e-mail: TreatVWM@amsterdamumc.nl.