

Eine erste klinische Studie mit Guanabenz bij Vanishing White matter

Das Centrum voor Kinderwittestofziekten (*Center for Childhood White Matter Disorders*, CCWMD, <https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders.htm>) der Unikliniken Amsterdam (Amsterdam Universitair Medische Centra), Standort VU medisch centrum (VUmc), untersucht im Rahmen einer klinischen Studie die Behandlung von Kindern mit Vanishing White Matter (VWM). Der Standort Academisch Medisch Centrum (AMC) ist ein teilnehmendes Studienzentrum, und die Studie kann auch dort durchgeführt werden. Wir möchten untersuchen, ob das Medikament Guanabenz bei VWM die Beschädigung der weißen Substanz des Gehirns verzögern, stoppen oder sogar verbessern kann.

Guanabenz ist ein schon seit langem bekanntes Medikament, das seit mehreren Jahrzehnten für die Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt wird. Es ist zugelassen durch die FDA, die amerikanische Arzneimittelbehörde. Angesichts des Wirkmechanismus von Guanabenz denken wir, dass es möglicherweise auch bei VWM helfen kann. Wir haben in unserem Labor Mäuse mit VWM, und wir haben Guanabenz bei diesen Mäusen ausprobiert. Die Ergebnisse zeigen, dass längere Behandlung mit hohen Dosen Guanabenz die Erkrankung bei Mäusen mit VWM günstig beeinflusst. Das ist zu sehen an einer Verbesserung der Motorik und eine Verringerung der Krankheitsveränderungen im Hirngewebe (für mehr Informationen siehe auch <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12411>). Da wir bereits früher zeigen konnten, dass Krankheitsmechanismus und Angriffspunkt von Guanabenz bei Mäusen dieselben sind wie bei Menschen, ist die Einschätzung, dass eine längere Behandlung mit Guanabenz auch bei Patienten mit VWM einen günstigen Effekt haben kann. Mäuse sind allerdings doch anders als Menschen, und die Wirkung von Guanabenz bei Menschen mit VWM muss noch untersucht werden. Da Guanabenz schon seit Jahren von Erwachsenen mit hohem Blutdruck eingenommen wird und bei dieser Patientengruppe ungefährlich ist, und da Studien unterstützen, dass Guanabenz auch bei Teenagern sicher eingesetzt werden kann, möchten wir Kinder, die VWM haben, mit Guanabenz behandeln.

Wer kann an der klinischen Studie teilnehmen?

Patienten können an der Studie teilnehmen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:

- Die Diagnose VWM ist genetisch nachgewiesen.
- Die Patienten haben MRT-Veränderungen im Gehirn, die zu VWM passen.
- Die Patienten haben bei Beginn der Studie eine maximale Krankheitsdauer von 8 Jahren
- Krankheitsbeginn war vor dem Alter von 6 Jahren.
- Die Patienten können noch aufstehen und mindestens 10 Schritte laufen, ohne oder mit wenig Unterstützung.
- Die Patienten leiden nicht an einer anderen schweren Erkrankung (zum Beispiel an einer Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung).
- Die Patienten nehmen an keiner anderen klinischen Studie teil.
- Bei den Patienten ist eine MRT-Untersuchung möglich (das bedeutet, dass sie keine Metall-Implantate haben wie z.B. ein Cochleaimplantat, einen Neurostimulator oder einen Herzschrittmacher).
- Die Entfernung zwischen Wohnort und Amsterdam ist akzeptabel.

Wenn diese Kriterien alle erfüllt sind, können wir mit den eigentlichen Voruntersuchungen (auch Screening genannt), ob das Kind tatsächlich an der Studie teilnehmen kann, beginnen.

Eltern/Betreuer können mit uns Kontakt aufnehmen, um zu besprechen, ob ihr Kind für eine Studienteilnahme in Frage kommt. Um diesen Prozess in Gang zu setzen, brauchen wir zunächst Informationen über den klinischen Verlauf, die Ergebnisse des Gentests auf VWM und die MRT-Bilder des Kindes. Sie können hierzu Kontakt mit uns aufnehmen über TreatVWM@amsterdamumc.nl

Was bedeutet Teilnahme an dieser Studie?

Die Studie hat in erster Linie das Ziel, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (wie der Körper ein Medikament aufnimmt, verarbeitet und wieder ausscheidet) von Guanabenz zu testen, wenn es an kleine Kinder mit VWM verabreicht wird. Daneben untersuchen wir, ob die Behandlung mit Guanabenz einen möglichen günstigen Effekt auf VWM hat. Alle Kinder, die an der Studie teilnehmen, erhalten Guanabenz zusätzlich zu ihrer heutigen Behandlung. Da noch keine Biomarker

in Körperflüssigkeiten bekannt sind, die für Verlaufskontrollen van VWM verwendet werden können, möchten wir in dieser Studie auch nach geeigneten Biomarkern suchen.

Die Dauer der Studie beträgt mindestens 1 Jahr und kann bis zu 3 oder 4 Jahren betragen; das hängt davon ab, wie schnell die geplante Zahl von 20 Kindern erreicht wird, die in die Studie eingeschlossen werden können. Guanabenz muss während der gesamten Studiendauer einmal täglich abends vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Alle Kinder müssen sich außerdem verschiedenen Untersuchungen unterziehen; diese werden unten kurz beschrieben (siehe *Studienprotokoll*).

Die Studie findet im VUmc oder AMC in Amsterdam statt. Das bedeutet, dass Kinder, die an der Studie teilnehmen, zu Kontrollterminen nach Amsterdam kommen müssen.

Studienprotokoll

- Kontakt mit dem CCWMD in Amsterdam.
- Screening auf Eignung zur Teilnahme. Dieses Screening findet im VUmc oder AMC in Amsterdam statt und besteht unter anderem aus einer allgemeinen und neurologischen körperlichen Untersuchung.
- Wenn feststeht, dass der Patient ein geeigneter Kandidat ist, und wenn die Eltern ihr Einverständnis für die Teilnahme gegeben haben, wird eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung des Gehirns durchgeführt (in einer leichten Narkose). Standard-Fragenlisten werden ausgefüllt, um die Lebensqualität und die Schwere der Behinderung zu evaluieren. Auch motorische und kognitive Tests werden abgenommen. Vor, während und nach dem MRT wird in festen Intervallen Blut abgenommen. Das Blut wird aus einer Vene und mit einem kleinen Stich in den Finger (kapillär) abgenommen. Das Blut aus der Vene wird aus der Infusionsnadel, die vor dem MRT eingebracht wurde, abgenommen; hierzu sind keine zusätzlichen Einstiche notwendig. Während der Narkose wird auch eine Lumbalpunktion für Biomarkeruntersuchungen durchgeführt.
- Die Behandlung mit Guanabenz wird in einer niedrigen Dosis begonnen. Das findet auf der Tagesstation der Abteilung Kinderheilkunde im VUmc oder AMC statt. Die Guanabenzdosis wird alle 3 Tage erhöht (je nach Nebenwirkungen langsamer), und Körpertemperatur, Blutdruck, Puls und Nebenwirkungen werden sorgfältig überprüft. Wenn die richtige Dosis erreicht ist, und der Patient verträgt Guanabenz gut, kann der Patient entlassen werden.
- Alle 3 Monate findet ein Kontrolltermin im VUmc oder AMC statt, um mögliche Nebenwirkungen zu überprüfen und auch die Einnahme von anderen Medikamenten zu kontrollieren. Während dieser Besuche findet auch wieder eine allgemeine und neurologische körperliche Untersuchung statt; Körpertemperatur, Blutdruck und Puls werden kontrolliert, und Blut wird abgenommen (bei einem Besuch aus einer Vene, bei den übrigen Besuchen kapillär – all diese Untersuchungen finden ohne Narkose statt).
- Wenn Reisen nach Amsterdam durch die COVID-19 Pandemie risikvoll oder nicht möglich sind, können Kontrollbesuche auch durch Videotermine ersetzt werden. Dann wird der allgemeine körperliche und neurologische Zustand des Patienten überprüft. Wir fragen die Eltern auch, Temperatur, Blutdruck und Puls durch den Hausarzt oder niedergelassenen Kinderarzt messen zu lassen. Wir fragen die Eltern/Betreuer dann auch, mittels einer kapillären Blutentnahme einen Tropfen Blut für eine Filterpapierkarte abzunehmen oder durch den Hausarzt oder Kinderarzt abnehmen zu lassen. Alleine der erste Kontrollbesuch nach 3 Monaten kann nicht durch einen Videotermin ersetzt werden, da dann Blut aus einer Vene abgenommen werden muss. Auch die Jahrkontrollen mit mehr Untersuchungen müssen in Amsterdam stattfinden.
- Eltern/Betreuer werden außerdem gebeten, ein Tagebuch zu führen, in dem sie festhalten, ob ihr Kind noch laufen kann, und in dem sie Nebenwirkungen und die Einnahme von anderen Medikamenten während der Studie notieren. Dieses Tagebuch erhalten die Eltern/Betreuer durch den Studienarzt.
- Ein Jahr nach Studienbeginn wird ein neues MRT des Gehirns gemacht (wieder mit einer leichten Narkose und dabei auch Blutabnahme und Lumbalpunktion). Außerdem werden die Standardfragenlisten zur Beurteilung der Lebensqualität und des motorischen/kognitiven Funktionierens wiederholt. Wenn der Patient länger als ein Jahr an der Studie teilnimmt, werden alle diese Untersuchungen (MRT mit einer leichten Narkose, dabei auch Blutabnahme und Lumbalpunktion), die Fragenlisten und die kognitiven und motorischen Tests einmal jährlich wiederholt.

Die Klinikbesuche, die Teil dieser Studie sind, ersetzen normale Arztbesuche teilweise und sind teilweise zusätzlich zu den normalen Arztbesuchen.

Soweit wir das wissen, ist diese Studie die erste Studie zu Guanabenz bei kleinen Kindern. Darum wird die Sicherheit von Guanabenz während der gesamten Studiendauer sorgfältig überprüft. Da man noch nicht weiß, ob kleine Kinder Guanabenz in höheren Dosen vertragen, wird der Patient während der Doseinstellung intensiv kontrolliert.

Mögliche Nebenwirkungen von Guanabenz

Wenn Guanabenz zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt wird, sind die wichtigsten Nebenwirkungen Schläfrigkeit, ein trockener Mund und Kopfschmerzen. Um Schläfrigkeit tagsüber so gut wie möglich zu vermeiden, wird Guanabenz in dieser Studie abends vor dem Schlafengehen eingenommen. Der Blutdruck kann niedriger werden; das ist nicht gefährlich, kann aber zu Beschwerden wie Schwindel, Schwächegefühl und Müdigkeit führen. Bei Erwachsenen ist Schwindel häufig, aber bei Kindern wurde Schwindel noch nicht beschrieben. Weil in dieser Studie die verwendete Dosis höher ist als bei Bluthochdruck, erwarten wir auch, dass alle Nebenwirkungen von Guanabenz häufiger sind. Mögliche Nebenwirkungen verschwinden oft, wenn die Dosis des Medikaments erniedrigt wird oder wenn das Medikament wieder gestoppt wird. Meistens gewöhnen sich die Patienten an die Dosis und verschwinden die Nebenwirkungen von alleine.

Weitere Informationen

Weitere Informationen zu dieser Studie können Sie finden in den auf dieser Seite verfügbaren Dokumenten.

Weitere Informationen zum VUmc und AMC können Sie hier finden: www.vumc.com und www.amc.nl

Kontakt mit den Studienärzten?

Sie können auch Kontakt mit den Studienärzten aufnehmen, am besten mit email:

TreatVWM@amsterdamumc.nl.