

Een dubbel blinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, fase 2, farmacodynamische, gekruiste studie in twee centra om de effecten te onderzoeken van AZD2516 op het totaal aantal reflux periodes in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Gepubliceerd: 18-05-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is om het effect te bepalen van oraal toegediend AZD2516, gemeten als de reductie van het aantal reflux episodes, vergeleken met placebo, gedurende ongeveer drie uur na een maaltijd, bij gezonde mannelijke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34821

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PoP studie AZD2516

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Refluxziekte, zuurbranden

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AZD2516, onderste slokdarm sfincter relaxatie, reflux

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van het effect van drie eenmalige doseringen van AZD2516 op de functie van de sfincter tussen slokdarm en maag, vergeleken met placebo, bij gezonde vrijwilligers. Als primaire uitkomstmaat is het aantal refluxperiodes gekozen.

Secundaire uitkomstmaten

Onder andere het aantal relaxaties van de onderste sfincter van de oesofagus, farmacokinetiek en verdraagbaarheid van AZD2516.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met *refluxziekte* kan het terugstromende maagzuur aanleiding geven tot zuurbranden en ontsteking van de slokdarm. De huidige behandeling bestaat uit medicijnen die de zuuraanmaak in de maag remmen. Deze behandeling is effectief voor veel patiënten, maar bij sommige patiënten blijven problemen bestaan. Het is aangetoond dat tijdelijke relaxaties van de onderste slokdarm sfincter (TLSEs) het belangrijkste oorzakelijke mechanisme vormen voor het optreden van reflux episodes. Het antagoneren van een bepaalde receptor: metabotrope glutamaat receptor type 5 (mGluR5) remt TLSEs en daardoor de reflux van de maaginhoud naar de slokdarm. Het precieze mechanisme voor de werking van mGluR5 antagonisten is nog onduidelijk, maar mGluR5 in zenuwen in

de maag speelt een rol.

AZD2516 is een selectieve, niet competitieve antagonist van mGluR5. Het heeft een bewezen remmend effect op TLSEr*s in honden, welk een relevant model is voor de mens. De huidige studie met AZD2516 is van belang om het effect van de mGluR5 antagonist op TLSErs en periodes van reflux in gezonde vrijwilligers te meten. De resultaten zullen een onderbouwing zijn voor de verdere evaluatie van AZD2516 op het gebied van gastroenterologie en vergroten de ervaring op het gebied van slokdarm motiliteit. Het beïnvloeden van TLSErs en reflux episodes kan therapeutische voordelen hebben voor patiënten met gastro-oesophagale refluxziekte, die onvoldoende baat hebben bij zuurremmende medicatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is om het effect te bepalen van oraal toegediend AZD2516, gemeten als de reductie van het aantal reflux episodes, vergeleken met placebo, gedurende ongeveer drie uur na een maaltijd, bij gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit twee delen. In deel A zullen 20 gezonde proefpersonen worden ingesloten (waarvan circa 10 in Nederland, in het AMC, de andere 10 in Leuven, België) en in deel B ook 20 (10 in Amsterdam, 10 in Leuven). In deel A worden drie doseringen getest (5, 16 en 40 mg AZD2516) en in deel B twee doseringen AZD2516, waarvan de hoogte vastgesteld wordt aan de hand van de resultaten van deel A (maar niet hoger dan 40 mg). Na een selectie visite, waarin de geschiktheid van de vrijwilliger zal worden bepaald aan de hand van o.a. bloed en urine onderzoek en een gesprek met een psychiater of psycholoog volgen er in deel A vier lange testdagen, in deel B drie lange testdagen (steeds met 5 a 28 dagen interval) en tenslotte is er een follow-up bezoek. Op de lange testdagen wordt gedurende 4 uur door middel van een via de neus ingebrachte catheter de pH in de maag en slokdarm gemeten en wordt de druk in de oesophagus gemeten. Gedurende circa 22 uur wordt bloed verzameld voor farmacokinetisch onderzoek. Naar bijwerkingen wordt continu gevraagd. Er is een optionele substudie waarin naar genetische variatie en de effecten van AZD2516 gekeken wordt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op de testdagen wordt (na een vasten sinds middernacht) de catheter ingebracht via de neus, na stabilisatie wordt de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn ingenomen (drie capsules), na 45 minuten een tweede dosis van drie capsules en na nogmaals 45 minuten de derde en laatste dosis van drie capsules. Vlak na de tweede dosis wordt een gestandaardiseerde maaltijd met aardappelen en rundvlees geserveerd. Circa 4 uur na de eerste inname van capsules wordt de catheter verwijderd. De totale dosering van AZD2516

in deel A van de studie zal 5 mg, 16 mg of 40 mg zijn, gesplitst gegeven als 3+1+1 mg, 10+3+3 mg, 20+10+10 mg of placebo. De dosering op de drie testdagen in deel B (twee doseringen AZD2516 en placebo) zal bepaald worden aan de hand van de uitkomsten van deel A. Venapuncties: Op het Screening bezoek en de Follow-up visite wordt door middel van een eenmalige punctie bloed afgenomen, op de lange testdagen wordt een verblijfnaald aangebracht voor de bloedafnames in de eerste 12 uur. In totaal wordt maximaal 300 ml bloed afgenomen in deel A en maximaal 250 ml in deel B (inclusief een kleine hoeveelheid ivm het doorspoelen van de verblijfnaald maximaal 35, respectievelijk 300 ml bloed). Catherisatie: Op de het screening bezoek wordt via de neus een catheter ingebracht in de slokdarm om de positie van de sfincter tussen de slokdarm en de maag te bepalen en de druk te meten die deze sfincter uitoefent. Op de vier lange testdagen in deel A en op de drie testdagen in deel B van het onderzoek wordt op identieke wijze een catheter ingebracht om de druk van de sfincter te meten en de impedantie / pH in de slokdarm te meten gedurende circa 4 uur.

Inschatting van belasting en risico

De gebruikelijke ongemakken van venapuncties en het plaatsen van verblijfnaalden voor bloedafname, waaraan vrijwel geen risico's verbonden zijn. Voor deel A moeten de vrijwilligers vier maal een dag in het AMC opgenomen worden, in deel B drie maal, teneinde op een gestandaardiseerde wijze de metingen te kunnen verrichten en de eventuele bijwerkingen te kunnen opmerken. Op de lange testdagen moet gedurende circa 4 uur een catheter die via de neus ingebracht is en in de slokdarm en maag ligt, verdragen worden en moet er langs deze catheter gegeten en gedronken worden en moeten de capsules worden ingenomen. Dat kan als onaangenaam worden ervaren, maar is zonder al te grote gevaren. De dosering van maximaal 40 mg AZD2516 als eenmalige gift heeft in eerder onderzoek bij gezonde vrijwilligers geen ernstige bijwerkingen opgeleverd (wel wazig zien, duizeligheid). Gedurende de onderzoeksperiode moeten de deelnemers op de testdagen afzien van alcohol en nicotine en cafeïne gebruik en mogen gedurende de studieperiode en tot drie maanden daarna geen sperma doneren of hun partner zwanger maken.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Postbus 599
2700 AN Zoetermeer
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Postbus 599
2700 AN Zoetermeer
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. Informed consent gegeven voor enige studie gerelateerde handeling
2. Gezonde man, leeftijd 18-45 years (inclusief)
3. Normale bevindingen bij lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek, naar de mening van de arts-onderzoeker.
4. Body Mass Index (BMI=gewicht/lengte²) 19-30 kg/m², berekend met de lengte en gewicht bij het selectie bezoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante ziekte de laatste 2 weken voor de eerste dosis van de studie medicatie, inclusief een verdenking op infectie volgens de WHO risico categories 2, 3 of 4, zoals beoordeeld door de onderzoeker
2. Basale Lage Oesofagus Sfincter druk < 5 mmHg
3. Geschiedenis van, of huidig psychiatrisch ziektebeeld, waaronder psychose, affectieve stoornis, angsten, borderline en persoonlijkheids stoornis volgens de criteria in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th versie (DSM-IV), te bepalen met het MINI

psychiatrische interview.

4. Suicidaal of neigend, volgens type 4 of 5 op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale in de laatste maand
5. Geschiedenis van een psychose onder eerstegraads familieleden
6. Geschiedenis van gebruik van antipsychotica, antidepressiva of angstremmende medicatie, voorgeschreven of niet. Geschiedenis van antidepressiva of angstremmende medicatie voor niet-psychiatrische aandoeningen zoals pijn of postoperatieve slapeloosheid is toegestaan
7. Geschiedenis van klinisch relevante cardiovasculaire, respiratoire, nier, lever, neurologische, mentale of gastrointestinale ziekte, zoals te beoordelen door de onderzoeker
8. Huidig gebruik van voorgeschreven of vrij verkrijgbare geneesmiddelen (inclusief kruidenmiddelen, mineralen en vitamines) in de laatste 2 weken voor de eerste dosis van de studiemedicatie. Paracetamol mag af en toe gebruikt worden tegen pijnklachten en adrenerge neussprays voor een verstopte neus mogen wel gebruikt worden.
9. Inname van een niet-geregistreerd geneesmiddel in de laatste 8 weken voor de eerste dosis van de studiemedicatie
10. Een aandoening die de absorptie van de studiemedicatie kan beïnvloeden, dit ter beoordeling door de onderzoekers
11. Bekend met, of huidige ernstige allergie of overgevoeligheid
12. Elke klinisch relevante afwijking in het ritme, geleiding of morfologie in een ECG, gemaakt in rust, gemaakt op de screening visite, dat kan interveren met de interpretatie van QTc intervallen. Dit betreft proefpersonen met een van de volgende: klinisch significante PR (PQ) interval verlenging, Intermitterend tweede of derdegraads AV blok, incompleet, volledig of intermitterend rechter bundeltak blokkade (QRS<120 msec bij normaal QRS en T golf morfologie is acceptabel als er geen tekenen zijn van links ventriculair hypertrofie), abnormale T golf morfologie, in het bijzonder in de primaire afleiding V2, verlengde QTcF >450 msec of verkorte QTcF <350 msec of een familie geschiedenis van een lang QT syndroom
13. De noodzaak voor bijkomende medicatie tijdens de studie (uitgezonderd vrij verkrijgbare neusspray voor een verstopte neus en af en toe paracetamol tegen pijnklachten)
14. Huidige roker (dat wil zeggen elke dag roken) of een dagelijks gebruik van andere nicotine producten
15. Bloed donatie, of vergelijkbaar bloedverlies, in de 12 weken voor de eerste dosis van de studiemedicatie
16. Plasma donatie in de laatste 2 weken voor het screening visite
17. Positieve drugscreen of een geschiedenis van drug misbruik, verslaving of alcohol verslaving of een andere omstandigheid die naar de mening van de onderzoekers een belemmering kan zijn voor de geschiktheid van de proefpersoon om de studie volgens plan af te ronden
18. Gebruik van anabole steroïden in de laatste 12 maanden voor de eerste inname van studiemedicatie
19. Overmatig gebruik van cafeïne (meer dan 5 koppen koffie of equivalenten daarvan per dag).
20. Betrokken bij de planning of uitvoering van de studie
21. Eerdere randomisatie of behandeling in de huidige studie of eerdere blootstelling aan AZD2516.

Voor deelname aan de optionele genetische sub-studie:

- 1: Een allogene beenmerg transplantatie ontvangen

2: niet-leukocyt-verarmde heel bloed transfusie ontvangen in de laatste 120 dagen voor de afname van het genetische substudie bloedmonster

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2010
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
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	EUCTR2010-018608-98-NL
CCMO	NL31653.018.10