

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde crossover studie naar de effecten van cholinerge en serotonerge 'challenges' met galantamine en citalopram op 'resting state' FMRI in veroudering en dementie.

Gepubliceerd: 27-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

We stellen een placebo-gecontroleerde, cross-over studie voor in gezonde jongeren, gezonde ouderen en patiënten met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie of dementie met Lewy bodies, waarbij we een cholinerge en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37710

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacologische 'resting state' FMRI in veroudering en dementie.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

cognitieve achteruitgang, Dementie

Aandoening

neurodegeneratieve aandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Challenge, Dementie, FMRI, Veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Netwerk activiteit tijdens rust gemeten met RS-FMRI.

Secundaire uitkomstmaten

1) Cognitief functioneren zoals gemeten met subtests van de Neurocart (een gevalideerde multimodale CNS-test batterij):

- Visual Analogue Scale (VAS) Bond & Lader (stemming, alertheid en kalmte)
- VAS voor misselijkheid
- Adaptive tracking
- Simple reaction time
- Visual N-back test
- Stroop test
- Symbol-digit substitution test
- Visual Verbal Learning Test (VVL; 15 woorden voor deelnemers met dementie en 30 woorden voor deelnemers zonder dementie)

2) Farmacokinetiek van galantamine en citalopram:

- Het tijdsverloop van serum niveau van galantamine and citalopram

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een grote behoefte aan vroege markers van dementie. Hersenfuncties zijn gevoeliger voor vroege degeneratieve veranderingen dan hersenstructuur en daarom wordt de potentie van functionele MRI (fMRI) om als vroege marker van hersenafwijkingen in dementie en de behandeling daarvan te dienen, uitgebreid onderzocht. Met farmacologische 'resting state' fMRI (Ph-RS-fMRI) studies met gezonde vrijwilligers is reeds aangetoond dat de functionele hersenconnectiviteit tijdens rust zeer gevoelig is voor farmacologische challenges. Zowel gezonde veroudering als dementie gaan gepaard met overlappende en verhoogde pathologie. In gezonde veroudering, wat vaak samengaat met leer- en geheugenklachten, gaat het functioneren van verschillende neurotransmitter systemen, waaronder cholinerge en serotonerge systemen, achteruit. Deze neurotransmitter systemen zijn ook vaak aangedaan in verschillende vormen van dementie. De hypothese is dat de Ph-RS-fMRI techniek met specifieke stimulatie van de cholinerge en serotonerge systemen in gezonde jongeren, gezonde ouderen en patiënten met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer (AD), frontotemporale dementie (FTLD) of dementie met Lewy bodies (DLB) zal leiden tot verschillende reacties van het brein en daardoor uiteindelijk zal kunnen worden toegepast als een middel om tot een vroegere en meer nauwkeurige diagnose te komen van verschillende typen dementie.

Doel van het onderzoek

We stellen een placebo-gecontroleerde, cross-over studie voor in gezonde jongeren, gezonde ouderen en patiënten met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie of dementie met Lewy bodies, waarbij we een cholinerge en serotonerge challenge zullen geven. Voorafgaand aan elke challenge worden 2 baseline metingen afgenomen van resting state netwerken (RSNs) en cognitief functioneren. Na iedere challenge worden de RSNs 4 keer gemeten (binnen 4 uur) zodat deze metingen gecorreleerd kunnen worden aan plasma PK samples van galantamine en citalopram. Daarnaast worden de RSNs en plasma PK samples gecorreleerd aan cognitieve metingen. Het doel van de studie is om een onderscheid te kunnen maken tussen gezonde jongeren en gezonde ouderen en tussen dementie patiënten en gezonde ouderen op basis van de RS-fMRI respons van het brein. Het onderzoek is opgesplitst in 4 delen:

Deel A: Gezonde jongeren en ouderen

Het doel van deze studie (deel A) is om de sensitiviteit en specificiteit van de Ph-RS-fMRI techniek te onderzoeken om te differentiëren tussen gezonde

jongeren en gezonde ouderen.

Deel B: Ziekte van Alzheimer

Het doel van deze studie (deel B) is om de sensitiviteit en specificiteit van de Ph-RS-FMRI techniek te onderzoeken om te differentiëren tussen AD patiënten en controles (gematcht op leeftijd). De gezonde ouderen van deel A zullen dienen als controlegroep.

Deel C: Frontotemporale dementie

Het doel van deze studie (deel C) is om de sensitiviteit en specificiteit van de Ph-RS-FMRI techniek te onderzoeken om te differentiëren tussen FTLD patiënten en controles (gematcht op leeftijd). De gezonde ouderen van deel A zullen dienen als controlegroep.

Deel D: Dementie with Lewy bodies

Het doel van deze studie (deel D) is om de sensitiviteit en specificiteit van de Ph-RS-FMRI techniek te onderzoeken om te differentiëren tussen DLB patiënten en controles (gematcht op leeftijd). De gezonde ouderen van deel A zullen dienen als controlegroep.

Onderzoeksopzet

Deze single-center, dubbelblinde, placebo gecontroleerde 3-daagse cross-over studie met cholinerge en serotonerge challenges zal onderverdeeld worden in 4 delen, verwijzend naar 4 verschillende onderzoekspopulaties:

Deel A: gezonde jongeren en gezonde jongeren

Deel B: patiënten met een milde vorm van AD

Deel C: patiënten met een milde vorm van FTLD

Deel D: patiënten met een milde vorm van DLB

De groep gezonde ouderen uit deel A zal tevens dienen als controlegroep voor de delen B-D. De challenge zal bestaan uit een eenmalige dosis galantamine, citalopram of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende 3 studiedagen zal het effect van een eenmalige dosis galantamine 8 mg en citalopram 20 mg (verhoogd naar 30 mg indien goed verdragen) gemeten worden. Op elke studiedag zal 1 van de 3 medicaties (galantamine, citalopram of placebo) worden toegediend. Washout tussen de studiedagen is minstens 1 week. Op elke studiedag zijn er 2 of 3 momenten van toediening. De 2e toediening vindt alleen plaats als de 1e toediening goed verdragen wordt (deelnemers braken niet en voelen zich niet te misselijk). Om te corrigeren voor het verschil in tijdstip van maximale concentratie (Tmax) van de middelen (galantamine: 1-2 uur, citalopram: 2-4 uur), zal de orale toediening van de medicatie daarnaast worden gecombineerd met het toedienen van een placebo met daartussen een

tijdsduur van 1 of 2 uur (afhankelijk van het wel of niet toedienen van de 2e dosis). Op deze manier zal de Tmax van de 2 middelen bereikt worden op ongeveer hetzelfde moment van de dag: • Galantamine studiedag: 1) placebo 2) placebo 3) galantamine 8 mg • Citalopram studiedag: 1) citalopram 20 mg 2) citalopram 10 mg 3) placebo • Placebo studiedag: 1) placebo 2) placebo 3) placebo

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
Leiden 2333 CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
Leiden 2333 CL
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)

Deel A: gezonde deelnemers; • Een 'body-mass index' (BMI) tussen 18 en 34 kg/m².

- Deelnemers hebben geen cognitieve klachten en een Mini Mental State Examination (MMSE) score tussen 28 en 30.

- Elke deelnemer is bekend met de procedures van de studie, en gaat akkoord met participatie aan de studie middels verbale toestemming en het invullen van een toestemmingsformulier.

- Leeftijd gezonde jongeren: 18-30 jaar.

- Leeftijd gezonde ouderen: 55-75 jaar.; Deel B-D: Dementie patienten

- Een 'body-mass index' (BMI) tussen 18 en 34 kg/m².

- Alle deelnemers hebben slechts milde cognitieve klachten met Mini Mental State Examination (MMSE) score tussen 21 en 27.

- Deelnemers worden door de behandelend arts beoordeeld als wilsbekwaam en zijn zich bewust van de implicaties van deelname aan de studie.

- Elke deelnemer is bekend met de procedures van de studie, en gaat akkoord met participatie aan de studie middels verbale toestemming en het invullen van een toestemmingsformulier.; Part B: patiënten met de ziekte van Alzheimer

- The klinische diagnose AD zal gebaseerd zijn op de herziene NINCDS-ADRDA criteria ter diagnose van waarschijnlijke AD.

- Leeftijd: 55-75.; Deel C: patiënten met frontotemporale dementie

- The klinische diagnose mogelijke FTLD zal gebaseerd zijn op de herziene 'International Consensus Criteria for frontotemporal lobar degeneration', en ondersteund worden door neuropsychologische klachten en frontale en/of temporale atrofie (MRI) of hypoperfusie (ASL, SPECT). Andere oorzaken van frontaal disfunctioneren zal worden uitgesloten door uitgebreid onderzoek naar medische geschiedenis en neurologisch functioneren.

- Leeftijd 50-70 jaar.; Deel D: patienten met dementie met Lewy bodies

- De diagnose DLB zal worden gesteld volgens de klinische criteria voor waarschijnlijke DLB.

- Leeftijd: 55-75 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contra-indicatie voor MRI scan (pacemaker en defibrillator, intraorbitale or intraoculaire metalen fragmenten, gehoor implantaten, 1 of meer metalen oordoppen, intracraniale clips, niet verwijderbare insulinepomp, niet verwijderbare neurostimulator, mechanische hartklep, hydrocephaluspomp, ferromagnetische implantaten, intra-uterien apparaat, permanente make-up, tatoeages boven de schouder, zwangerschap, operatie in 6 weken voorafgaand aan MRI scan, claustrofobie, onvermogen om 20 minuten stil te kunnen liggen in de MRI scanner, angst of problemen gedurende de MRI scan).

- Klinisch relevante afwijkende geschiedenis van fysieke of mentale gezondheid zoals bepaald obv medische geschiedenis en fysiek onderzoek tijdens screening (beoordeeld door de onderzoeker).

- Andere oorzaken die cognitieve klachten kunnen verklaren.
- Klinisch relevante afwijkende laboratorium resultaten, ECG en vitale functies of fysieke bevindingen tijdens screening (beoordeeld door de onderzoeker).
- Positieve testuitslag voor hepatitis B, C of HIV.
- Gebruik van gemiddeld meer dan 4 eenheden alcohol per dag, en onvermogen om geen alcohol te drinken tijdens de studiedagen.
- Gebruik van gemiddeld meer dan 5 sigaretten per dag, en onvermogen om niet te roken tijdens de studiedagen.
- Overmatige cafeïne consumptie (meer dan 6 koppen koffie of dergelijke dranken per dag) en onvermogen om geen (methyl) xanthine bevattende producten (bv. koffie, thee, cola, chocola) te consumeren tijdens studiedagen.
- Positieve drugs of alcohol test tijdens screening of studiedagen.
- Geschiedenis of klinisch bewijs van een ziekte en/of aanwezigheid van een operatieve of medische conditie die absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van de studie medicatie zou kunnen verstoren.
- Deelname aan geneesmiddelen onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis of vaker dan 4 keer per jaar.
- Donatie of verlies van bloed (>500 mL) in de 3 maanden voorafgaand aan screening.
- Inadequate toegankelijkheid van aderen volgens verpleging of arts.
- Gebruik van benzodiazepines binnen 48 uur voorafgaand aan een studiedag.
- Gebruik van monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) vanaf 14 dagen voorafgaand aan de eerste studiedag tot 7 dagen na de laatste studiedag (incl. linezolid).
- Ernstige astma of obstructieve pulmonale ziekte of actieve pulmonale infecties (bv. longontsteking).
- Zwangerschap of geven van borstvoeding.
- Elke andere conditie die volgens de onderzoeker de studie of het welzijn van de deelnemer kan schaden of in gevaar brengen.
- Gebruik van medicatie in de 2 weken voorafgaand aan de eerste studiedag die, volgens de onderzoeker, de studie of het effect van studiemedicatie zou kunnen verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 09-07-2012
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Citalopram
Generieke naam: Citalopram
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Granisetron
Generieke naam: Granisetron
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Reminyl
Generieke naam: Galantamine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (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	EUCTR2012-000732-26-NL
CCMO	NL39864.058.12