

# Een gerandomiseerde dubbel blind gecontroleerde, vier-periode kruisings studie, om de cognitive effecten van enkel toegediende roflumilast in leeftijdsgerelateerde geheugenstoornis te evalueren.

Gepubliceerd: 29-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primair doel: Om te bepalen of ouder-wordend gerelateerde cognitieve achteruitgang verzwakt kan worden met toediening van roflumilast, gemeten met batterij van cognitieve testen. Secundaire doelen: 1. Om te bepalen of de hersen elektrische activiteit (...)

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40236

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ROF-ALZ\_103

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

milde geheugenstoornis, sub-klinische cognitieve gebreken

### Aandoening

memory impairment

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Takeda

**Overige ondersteuning:** the pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cognitieve effecten, fase 1, fosfodiesterase, ouderen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

1. VLT-scores geregistreerd als aantal herinnerde items zowel in de onmiddellijke (nl. eerste, tweede, derde en totaal) als in de twee vertraagde tests, alsook geregistreerd als juiste antwoorden in het herkenningsgedeelte van de VLT.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

1. Amplitude en latentie van ERP\*s, beoordeeld tijdens de geheugenfase van de VLT (nl. P300, N400 en P600).

2. SMT-scores geregistreerd als het aantal correct gelokaliseerde items in de onmiddellijke en in de 2 vertraagde geheugentesten en in de herkenningstest.

3. EEG-metingen geregistreerd als de amplitude en latentie van ERP\*s (nl. P300, N400 en P600) tijdens de SMT.

4. Stroop-taak-scores geregistreerd als het aantal fouten en de reactietijd en de amplitude en latentie van ERP\*s (nl. N200 en P300).

5. EEG-metingen geregistreerd als Mismatch Negativity (MMN) en P3a-amplitude en

-latentie gedurende de Novelty oddball-taak.

6. EEG-metingen geregistreerd als S2/S1-verhouding en S1-S2-verschilscore van de P50-amplitude op het sensory gating-paradigma.

7. Cognitieve verbetering zoals geregistreerd door BL-VAS.

8. Cmax en AUC van roflumilast en roflumilast N-oxide.

Veiligheidsmetingen:

1. Lichamelijk onderzoek bevindingen.

2. Vitale functies.

3. 12-lead elektrocardiogram (ECG) bevindingen.

4. Klinische laboratorium evaluaties, waaronder hematologie, chemie-en urineonderzoek.

5. Optredende bijwerkingen door behandeling (TEAEs).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het is bekend dat ouder worden gepaard gaat met cognitieve stoornissen waaronder het leren en onthouden van nieuwe informatie. Verscheidene studies onder de algemene bevolking hebben de prevalentiecijfers van geheugenklachten geschat tussen circa 25% en meer dan 50% (Jonker et al., 2000). Het is belangrijk om op te merken dat mensen met geheugenklachten een verhoogd risico kunnen hebben voor de ontwikkeling van dementie, inclusief de ziekte van Alzheimer (AD) (Dartigues et al., 1997; Elias et al., 2000; Stephan et al., 2010). Er zijn op dit moment slechts weinig geneesmiddelen beschikbaar om de cognitieve achteruitgang bij AD te remmen: vier acetylcholinesteraseremmers en een N-methyl-D-aspartaat antagonist (Loveman et al., 2006). Hoewel AD meer dan de helft van alle dementiegevallen omvat (Qiu et al., 2007), is er een significant en stijgend aantal niet-demente personen met een cognitieve stoornis die op geen enkele vorm van farmaceutische interventie aanspraak kunnen maken.

Wanneer de ontwikkelingen van doeltreffende preventiestrategieën of behandelingen falen, dan is voorspeld dat het aantal dementiegevallen toe zal nemen tot 42,3 miljoen in 2020 en tot 81,1 miljoen tegen 2040 (Ferri et al., 2005). De ontwikkeling van een doelgerichte behandeling wordt gehinderd door het beperkte inzicht in de moleculaire basis van het geheugen en in de mechanismen van leeftijdsgebonden achteruitgang.

Recentelijk kregen fosfodiësterase-4-remmers (PDE-4i) meer aandacht als mogelijk doelwit voor cognitieve verbetering (Prickaerts et al., 2004; Blokland et al., 2006; Reneerkens et al., 2009). PDE-4i's zijn actief door het selectief remmen van PDE-4, een enzym dat het \*second messenger cyclische adenosinemonofosfaat\* (cAMP) afbreekt (Bender en Beavo, 2006). Second messengers vertalen een extracellulair signaal, zoals het binden van een neurotransmitter aan zijn receptor, in structurele (receptor- en/of synapsvorming) en niet-structurele (verhoogde afgifte van neurotransmitters) celreacties (Wei et al., 1998; Lu en Hawkins, 2002). Beide reacties verhogen de doeltreffendheid van de signaaloverdracht. Het tegengaan van de werking van PDE-4 verlengt de activiteit van het cAMP wat de overgang van kortetermijngeheugen naar langetermijngeheugen bevordert (Barad, 2003). In tegenstelling tot de bestaande pro-cognitieve geneesmiddelen richten de PDE-4i's zich niet op één enkel neurotransmittersysteem, maar werken ze in op het niveau van intracellulaire second messenger-cascades. Hierdoor worden meerdere neurotransmittersystemen beïnvloed, wat mogelijke voorkeur heeft, omdat een optimale werking van het geheugen berust op de werking van verschillende neurotransmitters (Myhrer, 2003; Rose et al., 2005).

De huidige studie zal een testbatterij omvatten die de beoordeling van verschillende cognitieve domeinen mogelijk maakt, waaronder geheugen, aandacht en reactie remming. Daarnaast zullen ook elektro-encefalogrammen (EEG) inclusief event-related potential (ERP)-metingen worden opgenomen. De studie heeft als doel een bewijs voor een mechanisme aan te tonen van de pro-cognitieve effecten van roflumilast, bij cognitieve stoornissen, welke geassocieerd worden met ouder worden en deze te gebruiken als een model in bepaalde populaties deelnemers waarbij de cognitieve stoornissen (bijv. leren/geheugen) met screening goed zijn bepaald.

## **Doel van het onderzoek**

Primare doel:

Om te bepalen of ouder-wordend gerelateerde cognitieve achteruitgang verzwakt kan worden met toediening van roflumilast, gemeten met batterij van cognitieve testen.

Secondaire doelen:

1. Om te bepalen of de hersen elektrische activiteit (EEG) veranderd door de cognitieve achteruitgang, genormaliseerd kan worden door de toediening van roflumilast, gemeten door EEG opnames.
2. Om de veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek van roflumilast en roflumilast N-oxide te evalueren.

Verkennd doel:

NL: 1. Om de relatie te onderzoeken tussen de blootstelling en de pharmacodynamische eindpunten geobserveerd op specifiek cognitieve domeinen (eg. Leren en ontouden, uitvoerende functie, aandacht)

## Onderzoeksopzet

De studie zal een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover-studie met vier periodes van enkelvoudige orale toediening van roflumilast voor het evalueren van cognitieve effecten bij geheugenachteruitgang gerelateerd aan ouder worden.

De studie zal bestaan uit 11 visites: (1) Eerste screeningsvisite (dag -28 t/m -7; voor de eerste dosis op dag 1) bestaande uit geheugen screening (verbale leer taak, VLT) en een psychiatrisch examen door gekwalificeerd personeel (semi-gestructureerde klinische interview, MINI Internationale Neuropsychiatrisch Interview [DSMI-C] Axis-II diagnose), (2) Tweede screeningsvisite bestaande uit volledige medische en neurologische examen voor de deelnemers met VLT criteria (dag -28 t/m -7), (3) Kennismakingsvisite voor cognitieve testen (dag -7 tot -1), (4) Vier behandelings-/ testvisites op dag 1 van elke behandelingsperiode (gescheiden door 14 dagen, waarvan 2 dagen testen en 12 dagen wash-out) en (5) Vier \*na\*-dosis, 24-uurs test op dag 2 van elke behandelingsperiode. Een telefoongesprek na de studie op  $12 \pm 3$  dagen na de laatste behandelingsvisite (dag 52). Er is geen deelnemer opname in deze studie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen 4 keer behandeld worden met Roflumilast 100µg, 250µg, 1000µg en een placebo. De volgorde van behandeling zal worden bewerkstelligd, d.m.v. zogenaamde counter-balancing.

## Inschatting van belasting en risico

De lasten gerelateerd aan de daadwerkelijke testen worden als licht beschouwd. EEG metingen kunnen lichtelijk als vervelend worden ervaren, maar zijn niet pijnlijk en beïnvloeden het normale functioneren niet binnen de laboratorium condities. Test dagen duren in totaal 2.5 uur, tijdens welke de deelnemers actief cognitieve taken zullen doen voor 45min. Er is van een korte pauze voorzien na 30 minuten actief testen uitvoeren. Het is mogelijk dat deelnemers wat vermoeid zouden kunnen zijn door de testprocedures.

## Contactpersonen

## Publiek

Takeda

Aldwych 61  
London WC2B 4AE  
GB

## Wetenschappelijk

Takeda

Aldwych 61  
London WC2B 4AE  
GB

## 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. Gezonde deelnemers, leeftijd 60 tot en met 80 jaar, inclusief ten tijden van tekenen voor deelname.
2. Geheugenprestatie tussen de 1 en 2 SD onder (voor ouderen met geheugen stoornis) en tussen 0.5 SD onder en 0.5 SD boven (voor gezonde volwassenen) bejaard, geslacht en onderwijs level gecorrigeerd volgens standaard waarden, gevalueerd volgens de VLT.; Voor een volledige lijst van alle inclusiecriteria, verwijst ik u naar het protocol, blz. 34.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

## (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers met een geschiedenis van of een bepaalde ernstige psychiatrische symptomen.
  2. Deelnemers hebben enig onderzoeksmiddel binnen 30 dagen voor de studie ontvangen.
  3. Deelnemers hebben Roflumilast gekregen in een vorige studie of als therapie.
- Voor een volledige lijst van alle exclusiecriteria, verwijst ik u naar het protocol, blz. 34/35.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-11-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 40                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Daxas                                            |
| Generieke naam: | Roflumilast                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 29-08-2013                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 23-09-2013                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 18-11-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 20-11-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 13-01-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 16-01-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 17-03-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 16-05-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit                                      |

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

## 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

EUCTR2013-001223-39-NL

**Register**

CCMO

**ID**

NL44887.068.13