

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep veiligheid- en doeltreffendheidstudie gedurende 18 maanden van Leuco-methylthioninium bis(hydromethaansulfonaat) bij patiënten met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 16-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling: 1. De klinische doeltreffendheid van leuco-methylthioninium bis(hydromethaansulfonaat) (ook gekend als LMTM, TRx0237) aantonen bij patiënten met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer, bepaald door de verandering van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRx-237-005

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

geheugen, lichte vorm van de ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TauRx Therapeutics Ltd.

Overige ondersteuning: TauRx Therapeutics Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lichte vorm van de ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- ADAS-cog11
- ADCS-CGIC
- FDG-PET/CT

Secundaire uitkomstmaten

- MMSE
- ADCS-ADL23
- NPI
- MADRS

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Achtergrondinformatie

Leuko-methylthioninium bis(hydromethaansulfonaat) is een nieuw geneesmiddel dat kortweg LMTM wordt genoemd. LMTM is een geneesmiddel dat wordt onderzocht voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie waarvoor er

geen genezende behandeling bestaat, die verergert naarmate de ziekte progressie vertoont en uiteindelijk tot de dood leidt. Behandelingen die vaak voor deze ziekte worden gebruikt, pakken hoofdzakelijk slechts bepaalde aspecten van de ziekte aan, maar hebben geen rechtstreekse invloed op de basispathologie van de ziekte. Bij de ziekte van Alzheimer wordt het microtubulusgeassocieerde tau proteïne exponentieel opnieuw gedistribueerd in gepaarde, spiraalvormige filamenten die neurofibrillaire knopen vormen die samenhangen met pyramidale celvernietiging. Er bestaat een robuust klinisch-pathologisch verband tussen tau-pathologie, tau-aggregatie en klinische maatstaven van dementie. Deze verbanden worden gehandhaafd vanaf de vroegste detecteerbare stadia van dementie en vertonen progressie naarmate de klinische toestand verslechtert. Geneesmiddelen die beschikbaar zijn voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer, zoals acetylcholinesteraseremmers (AChEI*s) en memantine, zijn symptomatische behandelingen die bepaalde centrale, neuronale disfuncties aanpakken die verband houden met de ziekte van Alzheimer, maar het is niet bekend of ze een rechtstreeks effect hebben op de neurofibrillaire knopen in de hersenen die een pathologisch basiscomponent vormen voor de ziekte van Alzheimer. Gecontroleerde onderzoeken met de AChEI*s hebben kleine verbeteringen aangetoond in cognitieve tests en algemene metingen van veranderingen bij bepaalde proefpersonen met een milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer over een periode van 3-12 maanden. Verbeteringen in functievermogen en gedrag zijn in minder betrouwbare mate aangetoond met AChEI*s. Alhoewel deze geneesmiddelen voordelen opleveren voor sommige proefpersonen, is de effectiviteit ervan echter vaak beperkt in duur en hebben ze geen effect op de snelheid van progressie van de ziekte.

Daarom bestaat de onbeantwoorde noodzaak om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen voor de ziekte van Alzheimer die de onderliggende pathologie van de ziekte meer rechtstreeks modificeren en op langere termijn een betere werkzaamheid bieden. Van leuco-methylthioninium bis(hydromethaansulfonaat) (LMTM), het onderzoeksproduct, wordt gedacht dat het voordelen kan opleveren ten opzichte van bestaande behandelingen voor de ziekte van Alzheimer omdat het een invloed heeft op de procedure van tau-aggregatie die verantwoordelijk is voor de onderliggende neurofibrillaire pathologie van de ziekte van Alzheimer. Beschikbaar niet-klinisch en klinisch bewijs staat de klinische evaluatie van LMTM bij de ziekte van Alzheimer.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

1. De klinische doeltreffendheid van leuco-methylthioninium bis(hydromethaansulfonaat) (ook gekend als LMTM, TRx0237) aantonen bij patiënten met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer, bepaald door de verandering van de baseline op:

- Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitieve Subschaal (ADAS-cog11)
- Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) - onafhankelijk

bepaald

2. Het effect van LMTM evalueren op de verandering van de ziekte van Alzheimer, bewezen op beeldvorming met 18Ffluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (FDG-PET) / computer tomografie (CT) door een verminderde afname

van de glucoseopname in de temporale kwab.

3. De veiligheid en de tolerantie evalueren van LMTM 200 mg/dag, toegediend gedurende maximaal 78 weken

Secundaire doelstellingen:

4. Het effect van LMTM evalueren op de functionele activiteiten van het dagelijkse leven met behulp van de

Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activiteiten van het dagelijkse leven (ADCS-ADL23)

5. De effecten van LMTM evalueren op de andere aspecten van de ziekte van Alzheimer, met inbegrip van cognitie

(Mini-Mental Status Examination, MMSE), gedrag (Neuropsychiatric Inventory, NPI) en humeur (Montgomery-Asberg

Depression Rating Scale, MADRS) Experimentele doelstellingen:

6. De effecten van LMTM bepalen op de verandering van de ziekte van Alzheimer door een vertraging te tonen van de

verwachte achteruitgang van het totale hersenvolume zoals geëvalueerd door magnetische resonantie beeldvorming

(MRI) van de hersenen

7. De effecten van LMTM bepalen op het gebruik van hulpmiddelen met behulp van de Resource Utilization in

Dementia (RUD) Lite

8. Wijzigingen onderzoeken van bepaalde biomarkers voor de ziekte van Alzheimer (totale tau, p-tau-181 en A β 42) in

de cerebrospinale vloeistof (CSF) bij patiënten die akkoord gaan met een lumbaalpunctie

9. De invloed van het Apolipoproteïne E genotype onderzoeken op de primaire en geselecteerde secundaire resultaten

(bij patiënten die een afzonderlijke toestemming geven)

Er zal bloed worden afgenomen voor populatie-farmacokinetische analyse. Dit zal in detail worden beschreven in een

afzonderlijk Statistisch analyseplan en zal afzonderlijk worden gerapporteerd (samen met de gegevens van andere

studies).

Onderzoeksopzet

Multinationale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, parallelgroep, 78 weken durende, poliklinische

studie met acht geplande bezoeken na de baseline en tijdens de behandeling (bezoeken 3 - 10), gevolgd door een

follow-up bezoek voor alle patiënten 4 weken na het beëindigen van de gerandomiseerde behandeling (bezoek 11).

Ongeplande bezoeken en opname kunnen voorkomen indien nodig voor de evaluatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding (gestratificeerd door de geografische regio [Noord- Amerika, Europa en de rest van de wereld]), gebruik van een AChEI en/of memantine (nooit gebruikt, gebruikt maar gestopt, nog steeds gebruikt) en de ernst bij de baseline (CDR 0,5 of 1) tot één van de volgende groepen met orale behandeling:

- LMTM 200 mg/dag groep: LMTM 100 mg tweemaal daags (b.i.d.) (één 100-mg tablet >s morgens en één 100-mg tablet >s avonds) [n=250]
- Placebogroep: Placebo tweemaal daags (b.i.d.) (één 4-mg LMTM-tablet >s morgens en één 4-mg LMTM-tablet >s avonds) [n=250]

Er wordt ook een tablet van 75 mg voorzien voor dosisvermindering. De placebogroep zal een lage dosis LMTM krijgen voor de verkleuring van de urine en de feces om de blinding te behouden. Alle tabletten zien er gelijkaardig uit.

Inschatting van belasting en risico

Als u deelneemt aan dit onderzoek, zal dit tijd in beslag nemen. Vanaf het moment dat u start met het ondergaan van tests om te zien of u geschikt bent, tot het laatste bezoek van het onderzoek, dient u naar 11 bezoeken in de kliniek te komen gedurende een periode van maximaal 86 weken op tijdstippen die door de deze bezoeken (bezoek 2) kan 2 dagen in beslag nemen om alle onderzoeken, tests en procedures te voltooien. U moet ook tests (PET/CT-scans en MRI-scans) ondergaan waarvoor extra afspraken moeten worden gemaakt. Dit kan onplezierig zijn.

Het onderzoeksgeneesmiddel (zoals de LMTM-tabletten als de placebo of neptabletten) zal er waarschijnlijk toe leiden dat uw urine en misschien ook uw ontlasting een blauwgroene kleur krijgt. Dit kan onplezierig zijn en een probleem vormen als u er zelf geen controle over hebt als u naar het toilet moet. In dat geval kunnen er vlekken in uw kleding komen. Uw onderzoeksarts of verpleegkundige zal aan u en uw verzorger uitleggen hoe u de vlekken het best kunt verwijderen als dit gebeurt. U krijgt van ons ook een informatieblad waarin wordt beschreven wat u moet doen. Er kunnen ook vlekken in uw mond of op uw tanden komen als u op de tabletten bijt of kauwt; als u het onderzoeksgeneesmiddel inneemt volgens de instructies, dan zal dit niet gebeuren.

U kunt wat ongemak ondervinden en blauwe plekken krijgen bij het afnemen van bloedmonsters tijdens het onderzoek.

Voortplantingsrisico's: Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het feit

of het onderzoeksgeneesmiddel schade veroorzaakt aan het ongeboren kind. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, mogen niet deelnemen aan het onderzoek. Vrouwen die nog zwanger kunnen raken, moeten een zwangerschapstest ondergaan voordat ze in het onderzoek worden opgenomen en tijdens elk bezoek aan de kliniek gedurende het gehele onderzoek. Vrouwen mogen niet zwanger raken of borstvoeding geven en mannen mogen geen kind verwekken tijdens hun deelname aan dit onderzoek. U dient anticonceptie te gebruiken tijdens deelname aan dit onderzoek. Bespreek met uw onderzoeksarts welke anticonceptiemethoden u kunt gebruiken en hoe lang. Als u in de loop van het onderzoek denkt dat u zwanger bent, stel de onderzoeksmedewerkers dan onmiddellijk hiervan op de hoogte. Als u zwanger raakt tijdens het onderzoek, dient u te stoppen met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel en wordt u uit het onderzoek gehaald.

Het is mogelijk dat er na gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel bijwerkingen optreden. Iedereen die deelneemt aan dit onderzoek wordt nauwlettend in de gaten gehouden in verband met eventuele bijwerkingen. Om eventuele bijwerkingen op te sporen, zal het gezondheidsteam u en uw verzorger enkele persoonlijke vragen stellen. U vindt het misschien niet prettig om sommige vragen te beantwoorden, maar het is belangrijk dat u een zo eerlijk mogelijk antwoord geeft.

Contactpersonen

Publiek

TauRx Therapeutics Ltd.

0 Liberty Building, Foresterhill Road
Aberdeen AB25 2ZP
GB

Wetenschappelijk

TauRx Therapeutics Ltd.

0 Liberty Building, Foresterhill Road
Aberdeen AB25 2ZP

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)

Inclusiecriteria.

1. Diagnose volgens de criteria van de National Institute on Aging (NIA) en Alzheimer's Association (AA):

- Dementie van alle oorzaken en
- Waarschijnlijk ziekte van Alzheimer

2. Totale score van 0,5 of 1 (mild) voor Clinical Dementia Rating (CDR) en MMSE score van 20-26 (inclusief) bij de screening

3. Leeftijd < 90 jaar bij de screening

4. Gemodificeerde Hachinski ischemische score van ≤ 4 bij de screening

5. Vrouwen moeten voldoen aan een van de volgende situaties:

- Chirurgisch steriel zijn (hysterectomie, bilaterale salpingectomie / oöforectomie) gedurende ten minste 6 maanden

- Ten minste 6 maanden voordien bilaterale occlusie / afbinding van de eileiders ondergaan hebben

- Postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar

- Geschikte anticonceptie gebruiken (een barrièremethode [zoals condoom, pessarium of portiokapje] met zaaddodende schuim, gel, film, crème of suppositorium; intra uterine hulpmiddel [IUD] of systeem, of orale anticonceptiva, of prikpil of hormonaal implantaat met langdurige werking gedurende ten minste 3 maanden vóór aanvang; of partner die vasectomie ondergaan heeft [met de aangewezen documentatie van afwezigheid van spermatozoa in het ejaculaat na vasectomie]) of echte onthouding van geslachtsgemeenschap (wanneer dit overeenstemt met de voorkeurs- en gebruikelijke leefstijl van de proefpersoon); proefpersonen moeten in staat zijn geschikte anticonceptie te gebruiken en moeten ermee akkoord gaan om geschikte anticonceptie te blijven toepassen zolang ze aan het onderzoek deelnemen OF in Italië aanvaarden om een zwangerschap te

voorkomen gedurende ten minste 3 maanden vóór aanvang en zolang ze aan het onderzoek deelnemen

6. De proefpersoon en/of, in geval van verminderd vermogen tot besluitvorming, de wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger(s) in overeenstemming met de nationale wetgeving is/zijn in staat de schriftelijke geïnformeerde toestemming te lezen, te begrijpen en te geven in de eigen taal van het onderzoekscentrum

- In Duitsland moeten proefpersonen in staat zijn hun eigen schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (zie deel 14 en 15)

7. Heeft een of meerdere aangeduide volwassen zorgverleners die aan de volgende criteria voldoen:

- Woont bij de proefpersoon of ziet de proefpersoon gemiddeld ≥ 2 uur/dag ≥ 3 dagen/week, of de mate van contact is volgens de onderzoeker toereikend om een betekenisvolle beoordeling te geven over veranderingen in het gedrag van de proefpersoon in de loop van de tijd en om informatie te geven over veiligheid en verdraagbaarheid
- Is bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor zijn/haar eigen deelname

- Is in staat te lezen, te begrijpen en te praten in de eigen taal van het onderzoekscentrum
- Gaat ermee akkoord de proefpersoon bij elk onderzoeksbezoek te vergezellen
- Is in staat de dagelijkse therapietrouw van het onderzoeksgeneesmiddel te verifiëren

8. Indien de proefpersoon ten tijde van de screening een acetylcholinesteraseremmer (AChEI) inneemt, d.w.z. donepezil, galantamine of rivastigmine, en/of memantine,

- Moet de proefpersoon die medicatie gedurende ≥ 3 maanden hebben ingenomen
- Moeten het huidige doseringsschema en de huidige doseringsvorm binnen het lokaal goedgekeurde dosisbereik vallen en moeten ze gedurende ≥ 6 weken stabiel zijn gebleven
- Moet het voornemen zijn dat het doseringsschema stabiel blijft tijdens de volledige duur van de deelname aan het onderzoek

Proefpersonen die niet zijn behandeld met een AChEI of memantine (gedurende ≥ 6 weken vóór de screening) kunnen toch worden opgenomen in het onderzoek als het instellen van een AChEI of memantine niet gepland is in de periode dat de proefpersoon aan dit onderzoek zal deelnemen

9. In staat zijn de onderzoeksprocedures na te leven volgens de onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria.

1. Andere significante stoornis van het CZS dan de ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld Lewy body dementie, ziekte van Parkinson, multiple sclerose, progressieve supranucleaire verlamming, hydrocefalus, ziekte van Huntington, elke aandoening die rechtstreeks of onrechtstreeks veroorzaakt wordt door overdraagbare spongiforme encefalopathie (OSE), ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD), variëteit van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) of nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (nvCJD)

2. Significante intracraniale focale of vasculaire pathologie die is waargenomen op een MRI scan van de hersenen binnen maximaal 42 dagen vóór aanvang en die, op basis van de evaluatie van de beeldvorming door de onafhankelijke beoordelaar, zou leiden tot een andere

diagnose dan waarschijnlijk de ziekte van Alzheimer of waardoor de proefpersoon het risico zou lopen op amyloïdgerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA), waaronder:

- Grote samenvloeiende hyperintense laesies van witte materie (d.w.z. Fazekas-score 3)
- Andere focale hersenlaesie(s) die de onderzoeker als klinisch relevant acht
- Een enkel gebied van oppervlakkig siderose
- > 4 cerebrale microhemorragieën (ongeacht hun anatomische locatie of diagnostische typering als *mogelijk* of *zeker*)
- Bewijs van een voorafgaande macrohemorragie

3. Klinisch bewijs of voorgeschiedenis van een van de volgende situaties binnen de gespecificeerde periode vóór de aanvang:

- Cerebrovasculair accident (2 jaar)
- Transient ischemic attack (6 maanden)
- Significant hoofdletsel met geassocieerd bewustzijnsverlies, schedelfractuur of aanhoudende cognitieve stoornis (2 jaar)
- Ander onverklaarbaar of recidiverend bewustzijnsverlies ≥ 15 minuten (2 jaar)

4. Epilepsie (een enkele voorafgaande epileptische aanval wordt aanvaardbaar geacht)

5. Voldoen aan de criteria van Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision (DSM IV-TR) (en niet daarna gereviseerd) voor een van de volgende situaties binnen de gespecificeerde periode:

- Depressieve stoornis in de enge zin (recidief)
- Schizofrenie (levenslang)
- Ander psychotische stoornissen, bipolaire stoornis (in de laatste 5 jaar) of stoornissen die verband houden met een substantie (waaronder alcohol) (in de laatste 2 jaar)

6. Metalen implantaten in het hoofd (met uitzondering van de tanden), pacemaker, cochleaire implantaten of andere niet-verwijderbare zaken die gecontra indiceerd zijn voor MR-beeldvorming; MR-compatibele prothesen, clips, stents of andere hulpmiddelen waarvan bewezen is dat ze compatibel zijn, zijn toegelaten

7. Verblijft in het ziekenhuis of matige tot sterke afhankelijkheid van voortdurende zorg in een instelling (een verblijf in een verblijfinstelling met lage graad van hulp waar er voldoende zelfstandigheid is opdat een geldige evaluatie van de activiteiten van het dagelijkse leven mogelijk zijn, is toegelaten, zolang het niet verplicht is door een bevel dat is gegeven door gerechtelijke of administratieve instanties)

8. Voorgeschiedenis van slikproblemen (NB: het onderzoeksgeneesmiddel moet in zijn geheel worden doorgeslikt en MAG NIET worden gebroken, verkruid, gekauwd of opgelost in vloeistoffen voordat het wordt ingenomen)

9. Is zwanger of geeft borstvoeding

10. Glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie (G6PD-deficiëntie)

11. Voorgeschiedenis van significante hematologische afwijking of huidige acute of chronische en klinisch significante afwijking, waaronder:

- Voorgeschiedenis van erfelijke of verworven methemoglobinemie of aanvangswaarde voor methemoglobine (MetHb) $> 2,0\%$ (bevestigd bij een herhaalde meting)
- Voorgeschiedenis van hemoglobinopathie, myelodysplastisch syndroom, hemolytische anemie of splenectomie
- Hemoglobine waarde bij de screening (bevestigd bij een herhaalde meting) die lager is dan de geschikte ondergrens voor leeftijd/geslacht van het normale bereik van het centrale laboratorium; Proefpersonen bij wie folaat overeenstemt met $< 4,0$ ng/ml kunnen in het onderzoek worden opgenomen, mits folaatsupplementatie (ongeveer 1 mg/dag) wordt

ingesteld en gehandhaafd zolang het onderzoek duurt (zie paragraaf 4.7.8). ; Patiënten bij wie vitamine B12 < 150 pg/ml is, moeten worden geëvalueerd en voordat het onderzoeksgeneesmiddel wordt ingesteld, is volgens de vereisten een supplement noodzakelijk (zie deel 4.7.8). Als een beoordeling en correctie haalbaar is binnen de screeningmarge van 42 dagen, kan de proefpersoon in het onderzoek worden opgenomen; anders moet de proefpersoon opnieuw zijn/haar toestemming geven en opnieuw worden gescreend nadat het tekort is gecorrigeerd. ; 12. Afwijkende laboratoriumwaarde voor serumchemie bij de screening wordt door de onderzoeker als klinisch relevant geacht, bijvoorbeeld die waarden waarvan men denkt dat ze tot een groter risico kunnen leiden bij deelname aan het onderzoek of toediening van een onderzoeksproduct en waardoor het niet aangewezen is volgens de onderzoeker dat de proefpersoon aan dit onderzoek deelneemt. Bovendien moeten proefpersonen met een van de volgende afwijkingen worden uitgesloten:

- Creatinineklaring < 30 ml/min bij de screening, geschat door het centrale laboratorium volgens de Cockcroft-Gault-formule
- Thyroïdstimulerend hormoon (TSH) boven het normale bereik van het laboratorium (de proefpersoon kan worden behandeld en na 3 maanden opnieuw gescreend);
- 13. Klinisch significante cardiovasculaire aandoening of afwijkende beoordelingen (volgens de onderzoeker), zoals:
 - Ziekenhuisopname voor acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris) of symptomen die overeenstemmen met angina pectoris, in de 12 maanden vóór aanvang
 - Tekenen of symptomen van klinisch hartfalen in de 12 maanden vóór aanvang
 - Bewijs op het ecg bij de screening van atriumfibrilleren die niet onder controle is of voorgeschiedenis van atriumfibrilleren die momenteel niet onder controle is (hartslag $\geq$ 85 slagen per minuut en/of ontoereikende anticoagulatie) of ingeval het QT-interval volgens de onderzoeker niet kan worden beoordeeld met drievoudige ecg's die binnen een interval van 2 à 5 minuten zijn genomen (als een betere controle van de hartslag en/of anticoagulatie kan worden bereikt na een geschikte behandeling, kan de proefpersoon in het onderzoek worden opgenomen als dat nog binnen de marge van 42 dagen valt; anders moet de patiënt opnieuw zijn/haar toestemming geven en opnieuw worden gescreend). Een consultatie bij een cardioloog is noodzakelijk voor verdere evaluatie van het ecg (vooral bij patiënten met linkerbundeltakblok) als de onderzoeker dit noodzakelijk acht.
 - QTcF (op basis van het gemiddelde van drie drievoudige ecg's, QT gecorrigeerd voor hartslag aan de hand van de formule van Fridericia) bij de screening > 460 msec bij mannen of > 470 msec bij vrouwen, of lage of vlakke T golven waardoor de meting van het QT interval onbetrouwbaar wordt
 - Recente voorgeschiedenis van hypertensie die niet goed onder controle is, systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg, na een zittende houding gedurende 5 minuten bij de screening
 - Hypotensie: systolische bloeddruk < 100 mmHg na een zittende houding gedurende 5 minuten bij de screening
 - Hartslag < 48 slagen per minuut of > 96 slagen per minuut met meting van de vitale functies (na een zittende houding gedurende 5 minuten) of met een ecg bij de screening ;
 - 14. Vooraf bestaande of huidige tekenen of symptomen van ademhalingsstilstand, bijvoorbeeld door een chronische obstructieve longaandoening, bronchiaal astma, longfibrose of een andere aandoening
- Proefpersonen bij wie eerder matige tot ernstige slaapapneu is gediagnosticeerd en die niet

voldoende onder controle is (volgens de onderzoeker), moeten worden uitgesloten

15. Gelijktijdige, acute of chronische, klinisch significante (volgens de onderzoeker), immunologische, lever (zoals aanwezigheid van encefalopathie of ascites) of endocriene aandoening (die niet toereikend is behandeld) en/of andere onstabiele of ernstige aandoening, met uitzondering van de ziekte van Alzheimer.

- Proefpersonen met hepatitis of primaire biliaire cirrose moeten worden uitgesloten
- Humaan T-cel lymfotroop virus type III (HTLV-III), lymfadenopathie geassocieerd virus (LAV), eventuele mutanten of derivaten van HTLV-III of LAV, een aandoening die geassocieerd is met verworven immunodeficiëntiesyndroom of een soortgelijke aandoening, ongeacht de naam ervan

16. Diagnose van kanker in de laatste 2 jaar vóór aanvang (met uitzondering van huidkanker van de basale cellen of plaveiselcellen, of prostaatkanker stadium 1), tenzij de behandeling heeft geleid tot volledige afwezigheid van de ziekte gedurende ten minste 2 jaar

17. Voorafgaande onverdraagbaarheid of overgevoeligheid voor geneesmiddelen die MT bevatten, soortgelijke organische kleurstoffen of een van de hulpstoffen ;18. Huidige behandeling of behandeling in de 3 maanden vóór aanvang met een van de volgende geneesmiddelen (tenzij anders vermeld; zie paragraaf 4.7.4):

- Tacrine
- Antipsychotica

o Clozapine, olanzapine (en er zijn geen voornemens om een therapie in te stellen in de loop van het onderzoek)

o Andere antipsychotica zijn toegelaten, mits ze niet zijn ingesteld in de 3 maanden vóór aanvang, en de dosis en het schema bij voorkeur stabiel zijn

- Carbamazepine, primidon
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze tot een groter dan zeer zelden risico (1/10.000 gevallen) leiden van methemoglobinemie bij goedgekeurde doses (bijvoorbeeld dapson, lokale anesthetica, zoals benzocaïne dat langdurig wordt gebruikt, primaquine en aanverwante antimalariamiddelen)

19. Huidige of eerdere deelname aan een klinisch onderzoek, namelijk:

- Klinisch onderzoek met een product voor cognitie vóór de screening waarbij de laatste dosis in de 90 dagen vóór de screening is gekregen, tenzij is bevestigd dat de proefpersoon placebo toegewezen kreeg met de randomisatie
- Een klinisch onderzoek met een geneesmiddel, biologisch middel, hulpmiddel of medische voeding waarbij de laatste dosis in de 28 dagen vóór aanvang is gekregen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-12-2013
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	Leuco-methylthioninium bis(hydromethanesulfonate)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2012-002847-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01689233
CCMO	NL47146.078.13