

SPACE trial SMA en Pyridostigmine in volwassenen en kinderen; doeltreffendheid trial Een fase II, mono-centrische, placebogecontroleerde cross-over trial naar effect en doeltreffendheid van pyridostigmine in volwassen Nederlandse patienten met spinale spieratrofie type 2, 3 en 4.

Gepubliceerd: 03-11-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Onderzoeken van effect en doeltreffendheid van pyridostigmine op de spierkracht en het uithoudingsvermogen bij patiënten met SMA.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41713

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPACE trial

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

3 en 4, Spinale spieratrofie type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds (R3263)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mestinon, Neuromusculaire overgang, Pyridostigmine, SMA

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is een verandering in nine-hole-peg test en MFM met en zonder behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zijn veranderingen in de uitkomst van de ESWT, ESBBT, MRC sumscore, scorelijsten over dagelijkse activiteiten (SMA-FRS, SF=36, PedsQL, PedsQL vermoeidheid, VAS, FSS en vermoeibaarheidsvragenlijsten), CMAP en de aanwezigheid en verandering in decrementie bij repetitieve zenuwstimulatie en bijwerkingen.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Proximale spinale spieratrofie (SMA) wordt gekenmerkt door progressieve spierzwakte van de axiale en proximale spierengroepen en wordt veroorzaakt door een homozygote deletie van het survival motor neuron 1 (SMN1)-gen. Behandeling van SMA is ondersteunend. SMA wordt gekenmerkt door degeneratie van de alpha motor neuronen in de voorhoorn van het ruggebrein. Recente onderzoeken in diermodellen

en patiënten met SMA tonen tevens anatomische en neurofysiologische veranderingen in de neuromusculaire overgang (NMJ). NMJ dysfunctie kan symptomen zoals krachtsvermindering en een verminderd uithoudingsvermogen veroorzaken en op deze manier bijdragen aan symptomen bij patiënten met SMA. Een algemeen bekend en veel gebruikte modulator en medicijn voor verbetering van de transmissie in de neuromusculaire overgang is pyridostigmine, een acetylcholine-esterase inhibitor. Onze hypothese stelt dat pyridostigmine de neuromusculaire transmissie in patiënten met SMA kan verbeteren, waardoor spierkracht en uithoudingsvermogen verbeteren.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van effect en doeltreffendheid van pyridostigmine op de spierkracht en het uithoudingsvermogen bij patiënten met SMA.

Onderzoeksopzet

Placebogecontroleerd, dubbelblinde crossover trial met pyridostigmine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toewijzing van behandelvolgorde is dubbelblind. Eén groep krijgt 8 weken een behandeling met pyridostigmine, gevolgd door 1 week wash-out en 8 weken behandeling met placebo. De andere groep krijgt 8 weken een behandeling met placebo, gevolgd door 1 week wash-out en 8 weken behandeling met pyridostigmine. Pyridostigmine en placebo worden in een dosering van 2-3mg/kg, verdeeld over 4 doses per dag, gegeven gedurende de eerste drie dagen. Als de dosis getolereerd wordt dan zal de dosis opgehoogd worden naar 4 keer 4mg/kg per dag, gedurende dag 4 t/m dag 7. Als de dosis getolereerd wordt zal de dosis verder opgehoogd worden tot de volledige maximale dosis van 4 keer 6mg/kg per dag. Wanneer de dosering van 4 keer 6mg/kg per dag niet wordt verdragen vanwege bijwerkingen, dan mag de deelnemer de trial vervolgen in een lagere dosering mits veilig.

Inschatting van belasting en risico

SMA is een progressieve ziekte waarbij er ernstige spierzwakte is en uiteindelijk ademhalingszwakte.

SMA is een zeer invaliderende ziekte, met in de meeste gevallen, een verkorte levensverwachting. Er zijn geen behandelingen die de symptomen kunnen verminderen of de ziekte kunnen vertragen of genezen.

Acetylcholine-esterase-inhibitoren, zoals pyridostigmine, zijn door FDA- en CBG goedgekeurde medicijnen voor de behandeling van aandoeningen met een aangetoonde neuromusculaire overgangsstoornis. Pyridostigmine heeft minimale bijwerkingen, zoals diarree, verhoogde slijmproductie, misselijkheid en zweten. Ernstige bijwerkingen treden vrijwel alleen op bij overdosering. Deelnemers aan deze studie moeten onder andere 4x repetitieve zenuwstimulatie ondergaan gedurende de 18-weekse trial.

Ons inziens zijn de lasten en risico*s bij deelname aan deze trial minimaal en verwaarloosbaar (risicoclassificatie volgens NFU= 'matig') en gerechtvaardigd gezien het ernstige beloop van SMA.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1) diagnose SMA type 2, 3a, 3b of 4 op basis van het klinisch beeld en bevestigd met een homozygote deletie van het SMN1-gen; 2) mogelijkheid tot het afleggen van alle visits en procedures gedurende de trialperiode; 3) schriftelijk en mondeling informed consent ≥ 18 jaar leeftijd; 4) schriftelijk en mondeling informed consent door ouders en/of voogd bij ≥ 12 tot 18 jaar leeftijd; 5) Instaat om de tenminste 2 rondes achter elkaar de Nine Hole Peg test uit te voeren; 6) een maximale score van 80% op de Motor Function Measure

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) bewezen aandoening van de neuromusculaire overgang (lambert eaton myastheen syndroom, myasthenia gravis) naast SMA; 2) gebruik van medicatie die de neuromusculaire overgang beïnvloeden; 3) SMA type 1; 4) weerstand tegen het ondergaan van repetitieve zenuwstimulatie; 5) onvermogen tot afleggen van alle visits; 6) mechanische obstructie gastro-intestinaal, urogenitaal of galwegen; 7) klinisch significante laboratoriumveranderingen (elektrolyten, leverfunctie, nierfunctie, schildklierfunctie of bloedbeeld); 8) afwijkend elektrocardiogram; 9) zwangerschap; 10) allergie voor bromiden; 11) ernstige bronchiale astma (bij twijfel over de diagnose zal er contact opgenomen worden met de behandelende longarts of dienstdoende arts)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-11-2015
Aantal proefpersonen:	45

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mestinon
Generieke naam: Pyridostigmine bromide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2011-004369-34-NL
CCMO	NL38048.041.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-01-2018
Totaal aantal deelnemers:	38