

Gerandomiseerde, dubbel geblindereerde, placebo gecontroleerde studie met ubiquinol in een statine geïnduceerd mitochondriaal dysfunctie model in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 30-04-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelen:- Evalueren of mitochondriale dysfunctie kan worden geïnduceerd bij gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd en of de dysfunctie kan worden omgekeerd door ubiquinol- Het valideren van de technieken NIRS, PpIX-TSLT en MMP in WBCs...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41941

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ubiquinol in statine geïnduceerde mitochondriale dysfunctie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

energie metabolisme defect, mitochondriale respiratoire keten dysfunctie

Aandoening

mitochondrial dysfunction

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 31P-MRS, mitochondriale dysfunctie, statine, ubiquinol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- PCr recovery time (in seconden) na 8 weken simvastatine toediening
- baseline PCr recovery time (in seconden) na 4 weken simvastatine toediening

Secundaire uitkomstmaten

- mVO2 (in ml/min/100 ml) gemeten door NIRS.
- mitoPO2 (in mmHg) gemeten door PiIX-FSLT.
- MMP in WBCs (in ratio van geaggregeerd en monomere JC-1) gemeten door JC-1 assay.
- serum FGF-21 concentratie (in pg/ml).
- handkracht (in kg) gemeten door de Jamar dynamometer.
- knijpkracht (in kg) gemeten door de knijpmeter
- handkracht (in kg) gemeten met de POWERjar©
- serum creatine kinase concentratie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ouderdomsziekten vormen een belasting voor zowel ouderen als de maatschappij waarin ze leven. In de afgelopen jaren is er aangetoond dat mitochondriale dysfunctie een belangrijke rol speelt in ouderdomsziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, diabetes mellitus type 2 en sarcopenie. Het mitochondrion wordt hiermee in steeds belangrijkere mate een aangrijpingspunt voor geneesmiddelen. Aangezien bij gezonde vrijwilligers de mitochondriale functie optimaal is, is het onmogelijk om een verbetering in mitochondriale functie aan te tonen in vroege fase geneesmiddelen onderzoek, behalve bij patiënten met een mitochondriale ziekte. Er zijn echter veel nadelen bij het uitvoeren van vroege fase geneesmiddelen onderzoek bij patiënten met een zeldzame ziekte. Het doel van deze studie is het opzetten en valideren van een model waarin mitochondriale dysfunctie wordt geïnduceerd in gezonde vrijwilligers, wat gebruikt kan worden om mogelijke effecten op de mitochondriale functie door geneesmiddelen te evalueren.

Het is eerder aangetoond dat het gebruik van statines voor een langere periode een omkeerbare mitochondriale dysfunctie veroorzaakt, waarvan wordt gedacht dat die wordt veroorzaakt door een depletie van coenzym Q10, een elektronenacceptor in complex 1 van de elektronentransportketen. Van gelijktijdige aanvulling van Q10, in de vorm van ubiquinol, tijdens statine toediening wordt daarom gedacht deze mitochondriale dysfunctie om te keren. Het is reeds aangetoond dat, met behulp van dynamische ³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy (³¹P-MRS), statines een milde, doch niet klinisch merkbare, mitochondriale dysfunctie teweeg kunnen brengen. Toediening van statines gedurende 4 weken zorgde voor een verlenging van de fosfocreatine recovery time (PCr recovery time), een teken van mitochondriale dysfunctie. Het is nog niet aangetoond dat door het gelijktijdig toedienen van ubiquinol de mitochondriale functie weer beter kan worden. Dit aantonen is essentieel alvorens het als een model te kunnen gebruiken.

Tijdens de studie zullen er 4 technieken om de mitochondriale functie te meten worden vergeleken: Near infrared Spectroscopy (NIRS, een goedkope, niet-invasieve en draagbare methode om via het zuurstof gebruik in de spier (mVO₂) de mitochondriale functie te meten), Protoporfyrine IX - Triplet State Lifetime Technique (PpIX-TSLT, een nieuwe methode om lokaal in de huid de mitochondriale functie te meten via mitochondriaal zuurstof gebruik (MitoVO₂) in de huid) en de mitochondriale membraan potentiaal (MMP) in witte bloedcellen (WBCs) via de mate van aggregatie van een speciale intracellulaire kleuring (JC-1). Deze technieken zullen worden vergeleken met de gouden standaard, ³¹P-MRS. De PpIX-TSLT techniek heeft potentie om te worden gebruikt in de lage dosis toxicologie en de MMP techniek in ex vivo dose response studies.

Handkracht, gemeten met de Jamar dynamometer en knijpmeter (beide gevalideerde methodes gebruikt in de kliniek), zal worden gemeten om de associatie tussen deze en de mitochondriale functie te maken. Daarnaast zullen de Jamar meter en knijpmeter met de POWERJar®, een nieuw apparaat dat het opendraaien van een pot simuleert, worden vergeleken. De hypothese is dat de POWERJar® beter de activiteiten van dagelijks leven (ADL) nabootst.

Een stijging van creatine kinase (CK) kan een marker zijn van spierschade ten gevolge van mitochondriale dysfunctie tijdens statinegebruik. CK wordt daarom

gemeten als veiligheidsparameter om subklinische myopathie op te sporen. Fibroblast groei factor 21 (FGF-21) in plasma lijkt in recent onderzoek als bioamarker te correleren in mitochondriale ziekte. De hypothese is dat FGF-21 ook als biomarker kan fungeren in mitochondriale dysfunctie. In deze studie zullen gezonde vrijwilligers een milde mitochondriale dysfunctie krijgen door gedurende 8 weken dagelijks simvastatine te gebruiken, als open-label behandeling. Na 4 weken simvastatine gebruik zullen de subjects dubbel-blind, en placebo gecontroleerd worden gerandomiseerd om naast de simvastatine dagelijks ofwel ubiquinol ofwel placebo te gaan gebruiken. Gezonde vrijwilligers zullen worden gebruikt om de intersubject variabiliteit zo laag mogelijk te houden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Evalueren of mitochondriale dysfunctie kan worden geïnduceerd bij gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd en of de dysfunctie kan worden omgekeerd door ubiquinol
- Het valideren van de technieken NIRS, PpIX-TSLT en MMP in WBCs in het meten van de mitochondriale functie door dit te vergelijken met dynamische ³¹P-MRS metingen van de spier in een statine geïnduceerd model.

Secundaire doelen:

- Bepalen van de veiligheid van het statine geïnduceerde mitochondriale dysfunctie model in gezonde vrijwilligers van middelbare leeftijd
- Bepalen van de correlatie tussen verschillende mates van mitochondriale functie en serum CK concentratie
- Bepalen van de correlatie tussen verschillende mates van mitochondriale functie en serum FGF-21 concentratie
- Bepalen van de correlatie tussen verschillende mates van mitochondriale functie en handkracht met behulp van de Jamar dynamometer en de knijpmeter
- Bepalen van de correlatie in handkracht tussen enerzijds de jamar dynamometer en knijpmeter en de POWERJar© test.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit een keuring (binnen 28 dagen voor de eerste visit), een statine deel van 8 weken (open label, dag 0 t/m dag 56), waarin simvastatine 40 mg oraal eenmaal per dag wordt genomen door de proefpersoon zelf en een ubiquinol of placebo deel (dubbel blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, parallel) van 4 weken (dag 28 t/m dag 56, 4 weken na de eerste visit), waarin ubiquinol 300 mg oraal eenmaal per dag of placebo wordt genomen naast de statines. Het ubiquinol of placebo deel begint na 4 weken simvastatine gebruik. Er worden op 4 verschillende momenten metingen gedaan (dynamische ³¹P-MRS, NIRS, PpIX-TSLT en MMP en bloednames voor biomarkers): dag 0 (baseline simvastatine), dag 14, dag 28 (baseline ubiquinol/placebo) en dag 56 (einde van

de studie). Binnen 10 dagen na het einde van de studie wordt de proefpersoon gebeld voor een telefonisch follow-up.

Inschatting van belasting en risico

Simvastatine is een gerigistreerd geneesmiddel, veel gebruikt in de kliniek als cholesterolverlager. Het veiligheidsprofiel is daarom goed bekend. Het risico op myopathie/rhabdomyolyse bij dagelijkse toediening van simvastatine 40 mg is 0.08% en simvastatine 80 mg is 0.61%. Echter de dagelijkse dosis simvastatine moet hoog genoeg zijn om een milde mitochondriale dysfunctie te kunnen induceren. Het risico van het nemen van ubiquinol 300mg wordt als minimaal gezien. Het gebruik van de 5-aminolevulaanzuur pleister is nodig om de PpIX-TSLT techniek te valideren en bij het gebruik hiervan in de kliniek zijn lokale huidreacties gerapporteerd. De meest voorkomende bijwerkingen zijn (gezien bij meer dan 1 patient op 10) zijn reacties ter hoogte van de toedieningsplaats op de huid, zoals irritatie, erythema (roodheid van de huid), pijn, jeuk, oedeem (zwellen), exfoliatie (afschilveren van de huid) en het ontstaan van een verharding van de huid. Het nut van het valideren van de PpIX-TSLT techniek is dat het eengedkope en niet-invasieve techniek is om de mitochondrial functie te meten. Het algemene nut van deze studie is om een model voor mitochondriale dysfunctie te valideren in gezonde vrijwilligers, zodat niet-invasief en goedkoop onderzoek naar geneesmiddelen die de mitochondriale functie zouden kunnen verbeteren niet meteen bij patienten uitgetest hoeven worden. Er is geen direct voordeel voor de proefpersonen zelf, naast een mogelijk gunstig effect op het cardiovasculair stelsel door het nemen van statines.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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. getekend informed consent voordat er enige studiegerelateerde activiteit wordt verricht;
2. mannen en vrouwen tussen 40 en 70 jaar oud (incuderend);
3. BMI tussen 18 en 32 kg/m², minimaal gewicht van 50 kg;
4. Een te verwachten medewerking aan de studie, met in het bijzonder het toedienen 40 mg simvastatine eenmaal daags oraal gedurende 56 dagen en 300 mg ubiquinol oraal eenmaal daags gedurende 28 dagen.
5. Het hebben van een normaal dag-nacht ritme.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinische relevante (als beoordeeld door de onderzoeker) cardiale, endocrinologische, hematologische, hepatische, immunologische, metabole, urologische, pulmonaire, neurologische, dermatologische, rheumatische/gewricht, psychiatrisch, renaal en/of andere grote aandoeningen.
2. Klinisch significante afwijkingen, als beoordeeld door de onderzoeker, van laboratorium testen (inclusief hepatische en renale testen, compleet bloedbeeld, chemie testen en urine analyse). In het geval van onzekere of dubieuze resultaten kunnen de testen uitgevoerd tijdens de keuring herhaald worden voor het eerste studiebezoek om de geschiktheid te beoordelen en om te beoordelen of de afwijkingen klinisch relevant zijn.
3. Creatine Kinase (CK); hoger dan 145 U/L (voor vrouwen) of hoger dan 170 U/L (mannen) als laboratorium testresultaten.
4. Aanwezigheid van enige contraindicatie voor het maken van MRI scans (b.v. pacemaker, intracraniële clips enz.)
5. Het hebben van diabetes mellitus of perifere vaatziekte in het onderste lidmaat, aangezien deze aandoeningen de interpretatie van de 31P-MRS resultaten bemoeilijken.

6. Recent (in de afgelopen 14 dagen) of huidig gebruik van interfererende geneesmiddelen: paracetamol, non-steroidale anti-inflammatoire medicatie (NSAIDs), statines en gluco- en mineralocorticoiden met uitzondering van contraceptie.
7. Deelname aan klinisch onderzoek in de afgelopen 90 dagen voor de keuring of meer dan 4 keer per jaar.
8. Positieve drugstest tijdens de keuring of voor het studiebezoek.
9. Als vrouw: zwanger (gedefinieerd als een positieve zwangerschapstest) of borst-voedend.
10. Een geschiedenis (in de afgelopen 3 maanden voor de keuring) van een gemiddeld alchologebruik boven 2 standaard hoeveelheden per dag (1 standaard hoeveelheid = 10 gram alcohol).
11. Voorgeschiedenis of symptomen van enige klinische relevante aandoening, inclusief (maar niet beperkt tot) neurologische, psychiatrische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastrointestinale, hepatische of renale aandoening.
12. Voorgeschiedenis van enige vorm van myopathie.
13. Voorgeschiedenis of huidige van porfirie of elk andere huidziekte, die wordt veroorzaakt door blootstelling aan licht.
14. Voorgeschiedenis of huidige allergie voor 5-aminolevulaanzuur of porfyrines.
15. Positieve hepatitis B surface antigenen (HbsAg), hepatitis C antistoffen (HCV Ab) of humaan immunodeficient virus antistoffen (HIV Ab) tijdens screening.
16. Bloeddonatie of -verlies van meer dan 500 ml tijdens 3 maanden voor de keuring.
17. Niet willend of niet in staat om geen aldosterone houdend eten of voedingssupplementen te consumeren tijdens de studieperiode: bananen, drop, glucosamine en palm olie.
18. Niet willend of niet in staat om geen grapefruit of grapefruitsap te consumeren tijdens de studie.
19. Niet willend of niet in staat om geen alcohol te consumeren vanaf 48 uur voor elk studiebezoek en tijdens elk studiebezoek.
20. Niet willend of niet in staat om geen tabak te gebruiken vanaf 12 uur voor elk studiebezoek en tijdens elk studiebezoek.
21. Niet willend of niet in staat om geen matige tot zware inspanning te leveren (b.v. fitness klassen, gewichtheffen, marathonrennen enz.) vanaf de keuring tot en met het einde van het laatste studiebezoek.
22. Een sedentaire levensstijl.
23. Niet willend of niet in staat om geen xanthine houdende dranken te consumeren vanaf 12 uur voor elk studiebezoek tot en met het einde van elke studiebezoek.
24. Niet willend of niet in staat om geen contraceptie te gebruiken als vruchtbare vrouw.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-08-2014
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALACARE
Generieke naam:	5-aminolevulaanzuur
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	simvastatine
Generieke naam:	simvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2015

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	EUCTR2014-001289-91-NL
CCMO	NL48758.058.14