

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerd, 4-weg cross-over studie (enkele dosering) van de omkeerbaarheid van cognitieve beperkingen die zijn geïnduceerd door een nicotine receptor specifiek, anti-cholinerg challenge model met mecamylamine door een acetylcholinesterase remmer en een nicotinerge agonist

Gepubliceerd: 02-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelen:- Aantonen dat de cognitieve beperkingen veroorzaakt door de toediening van mecamylamine kunnen worden tegengegaan door de toediening van twee verschillende nicotinerge receptor agonisten- Evalueren in hoeverre toediening van 30 mg...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42052

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Validatie van het mecamylamine model

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Study funded by CHDR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-cholinerge challenge, galantamine, mecamylamine, nicotine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire farmacodynamische uitkomstmaten:

NeuroCart testen:

- Adaptive tracking
- Pharmac-EEG
- Pupil size
- Finger tapping
- Simple reaction time task
- Milner Maze test
- VAS Bond & Lader (mood, alertness and calmness)
- N-back test
- Visual verbal learning test; onmiddellijke reproductie, uitgestelde

reproductie, herkenning (30 woorden)

Primaire farmacokinetische uitkomstmaten:

Voor mecamylamine zal een PK model worden ontwikkeld op basis van de aanwezige concentraties mecamylamine in plasma gemeten op verschillende tijdstippen. Er kan ook een computer model gemaakt worden die de relatie tussen bloedspiegels van mecamylamine en effecten op aandacht en geheugen beschrijft.

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheid van de stoffen wordt geevalueerd middels de rapportage van bijwerkingen, het gebruik van comedicaatie, en alle routinematige testen voor het vaststellen van de algemene gezondheidsstatus, zoals het lichamelijk onderzoek, bloeddrukmeting, ECG, bloed- en urinewaarden etc.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dementie is een veel voorkomende hersenziekte die steeds vaker voorkomt doordat we steeds ouder worden. Er wordt veel onderzoek gedaan naar het ontwikkelen van geneesmiddelen die de symptomen van geheugenverlies en aandachtstekort verminderen. Het is echter soms lastig om in een vroeg stadium van ontwikkeling van potentiële nieuwe medicijnen de werkzaamheid aan te tonen. Een manier waarop dit gedaan kan worden is om bij gezonde vrijwilligers tijdelijk symptomen van geheugenverlies en aandachtstekort op te wekken met bepaalde medicijnen.

In dit onderzoek wordt het middel mecamylamine gebruikt om tijdelijk symptomen van geheugenverlies en aandachtstekort aan te tonen. Mecamylamine is een geneesmiddel dat eerder al meer dan 50 jaar op de markt was als behandeling tegen hoge bloeddruk. Recent werd het middel om economische redenen van de markt gehaald. Voorgaand onderzoek liet een vermindering van het aandachtsvermogen, de concentratie en het geheugen zien, gedurende een aantal uren, tot mogelijk een hele dag na inname van mecamylamine.

Na toediening van mecamylamine wordt er een stimulerend middel toegediend waarvan wordt verwacht dat het de geïnduceerde symptomen op te heffen. De stimulerende stoffen die in dit onderzoek worden toegepast zijn galantamine en

nicotine. Galantamine (in de vorm van pillen) en nicotine (in de vorm van een pleister) zijn beide goedgekeurde middelen die veelvuldig wordt toegepast bij voornamelijk het verbeteren van het denkvermogen (galantamine) het stoppen met roken (nicotine). De veiligheid en toepasselijkheid van galantamine hydrobromide en nicotine in de geven dosis is goed beschreven in de literatuur. Toediening van mecamylamine, nicotine, of galantamine heeft nooit geleid tot permanente geheugenklachten.

Het doel van dit onderzoek is het bestuderen in welke mate de tijdelijke symptomen van mecamylamine kunnen worden opgeheven door de toediening van een licht stimulerend middel. Het hieruit verkregen model kan vervolgens helpen in verder onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen tegen symptomen van dementie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Aantonen dat de cognitieve beperkingen veroorzaakt door de toediening van mecamylamine kunnen worden tegengegaan door de toediening van twee verschillende nicotinerge receptor agonisten
- Evalueren in hoeverre toediening van 30 mg mecamylamine sterkere cognitieve beperkingen veroorzaakt dan voorheen aangetoont met 10 en 20 mg mecamylamine toediening

Secundaire doelen:

- Beter in kaart brengen van de cognitieve beperkingen als gevolg van de toediening van mecamylamine (tijdsspanne en aanvullende parameters)
- Het in kaart brengen van de farmacokinetische aspecten van een dosis van 30 mg mecamylamine
- Het beter in kaart brengen van de tijds-effect relatie van het farmacodynamisch effect van mecamylamine en het onderzoeken van de PK-PD relatie met een 30 mg dosis mecamylamine
- Het onderzoek van de veiligheid en verdraagzaamheid van een toediening van 30 mg mecamylamine vergeleken met placebo
- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van een toediening van 30 mg mecamylamine in combinatie met galantamine en nicotine

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerde, dubbel-blinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde, 4-weg cross-over studie (enkele dosering) van de omkeerbaarheid van cognitieve beperkingen die zijn geïnduceerd door een nicotine receptor specifiek, anti-cholinerg challenge model met mecamylamine door een acetylcholine remmer en een nicotinerge agonist.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek worden 3 bestaande geneesmiddelen onderzocht: • Mecamylamine capsule 30 mg (orale toediening) • Galantamine hydrobromide 4 capsules 4 mg (orale toediening) • Nicotine pleister 21 mg (transdermale toediening) Er wordt daarnaast gebruikt van placebo's (qua uiterlijk gelijkwaardig aan het onderzoeksmiddel maar bevat geen werkzame stoffen).

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname: mogelijke pijn en blauwe plek vorming (voorbijgaande aard)

Studie medicatie:

Mecamylamine: Dit middel was voorheen een geregistreerd middel tegen hoge bloeddruk voor meer dan 50 jaar. Het werd van de markt gehaald vanwege economische redenen. Een veelvoorkomende bijwerking is orthostatische hypotensie. Wanneer gebruikt als farmacologische challenge werden er milde bijwerkingen van voorbijgaande aard gemeld: sedatie (7%) en 'fuzzy' gevoel. In deze studie werden geen andere anticholinerge bijwerkingen gemeld, maar postmarket onderzoek wanneer gebruikt als anti-hypertensivum beschreef: droge mond, constipatie, overgeven, moeilijkheden bij het plassen en een verwijde pupil. Allen zijn mild en voorbijgaand. De meest gemelde bijwerkingen na toediening van 20 mg mecamylamine waren: slapeloosheid (64%), moeheid (36%), misselijkheid (36%) and duizeligheid (29%). Allen waren mild van intensiteit.

Galantamine hydrobromide en nicotine zijn geregistreerde geneesmiddelen die veelvuldig worden gebruikt bij het stoppen met roken (nicotine) en verbetering van het denkvermogen (galantamine). De meest gerapporteerde bijwerking van galantamine was misselijkheid.

De bijwerkingen van nicotine zijn bekend. Bij het gebruik van nicotine pleisters is irritatie van de huid de meest genoemde bijwerking. Toediening aan mensen die niet gewend zijn aan het inhaleren van tabaksrook zou mogelijk kunnen leiden tot misselijkheid, slap gevoel en hoofdpijn.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333 CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
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)

1. Gezonde mannelijke vrijwilligers in de leeftijd van 18 tot 45 jaar (inclusief). *Gezond* wordt gedefinieerd als geen aanwijzingen voor actieve of chronische ziekte na een uitgebreid medische geschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, hematologie, bloed chemie en urine onderzoek;;2. BMI tussen 18 kg/m² en 32 kg/m²;;3. Incidentele rokers (gedefinieerd als rokend tussen ten minste een keer per maand en ten meeste vijf sigaretten per dag);;4. Bereid tot deelname en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan de studieprocedures en -voorwaarden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante voorgeschiedenis van afwijkende fysieke of mentale gezondheid die met de studie interfereert, zoals bepaald door anamnese en lichamelijk onderzoek bij de medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;
2. Ziekte die kan worden geassocieerd aan cognitieve achteruitgang, zoals schizofrenie en

dementie;

3. Klinisch relevante abnormale laboratoriumwaarden, ECG en vitale functies, of bevindingen bij lichamelijk onderzoek bij medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;
4. Orthostatische hypertensie bij het opstaan; bloeddruk daling van ≥ 10 mm Hg systolisch of ≥ 20 mm Hg diastolisch gemeten 2 min na opstaan;
5. Aanwijzingen voor verhoogde bloeddruk bij keuring van >140 mmHg systolisch of >90 mmHg diastolisch;
6. Positieve testuitslag voor hepatitis B, C of HIV;
7. Voorgeschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik in de drie jaar voorafgaand aan de medische keuring;
8. Proefpersoon is niet in staat zich te onthouden van alcohol consumptie vanaf 24 uur voor keuring, de start van de elke dosering en voorafgaand aan verdere bezoeken aan het CHDR;
9. De proefpersoon is een forse gebruiker van cafeïne-houdende dranken (meer dan 8 koppen koffie of equivalent/dag) tijdens de studie en/of is niet in staat geen (methyl)xanthines (zoals koffie, thee, cola, chocolade) vanaf 24 uur voorafgaand aan doseren tot het einde van de studiedag;
10. Positieve testuitslag voor drugs, alcohol of cotinine bij medische keuring en/of dag -1 van elke studieperiode;
11. Proefpersoon is niet in staat af te zien van het gebruik van medicijnen die naar mening van de onderzoeker interfereren met de mogelijkheid mee te doen in de studie, vanaf 7 dagen voor de dosering op dag 1 van periode 1 tot de follow-up visit;
12. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met ernstige allergieën of heeft een anafylactische reactie gehad op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicatie of voedsel;
13. Voorgeschiedenis van een allergische reactie op nicotine bevattende producten of producten uit dezelfde farmacologische groep;
14. Voorgeschiedenis of klinische aanwijzingen voor een ziekte en/of bestaan van een chirurgische of medische toestand die kan interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van de studiemedicatie;
15. Huidig gebruik van nicotine-terapie, middelen die helpen bij het stoppen met roken, inclusief varenicline (Champix®) of het binnen 3 maanden voor de screening gebruik van nicotine-bevattende producten als hulp bij het stoppen met roken;
16. Voorgeschiedenis van een allergische reactie op nicotine bevattende producten;
17. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosering van de studiemedicatie of vaker dan 4 keer per jaar;
18. Donatie of verlies van bloed boven de 500 ml binnen 3 maanden voor de keuring;
19. Elke andere factor die naar beoordeling van de onderzoeker de uitvoering van de studie zou compliceren of concessies zou doen aan het welbevinden van de proefpersoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-07-2015
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Inversine
Generieke naam:	mecamylamine hydrochloride
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NiQuitin
Generieke naam:	Nicotine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Reminyl
Generieke naam:	Galantamine hydrobromide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2015
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	EUCTR2014-001358-41-NL

Register

CCMO

ID

NL49296.058.14