

Gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde, viervoudige crossover, enkele dosis studie, om de herhaalbaarheid van metingen van corticale exciteerbaarheid in gezonde vrijwilligers te bepalen met TMS-EEG en TMS-EMG, en het effect van orale valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam hierop.

Gepubliceerd: 26-07-2017 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primair doel- Onderzoeken van het vermogen van TMS-EEG metingen om effecten van corticale prikkelbaarheid van valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam bij gezonde proefpersonen te detecteren- Onderzoeken van het vermogen van TMS-EMG metingen om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44198

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Corticale prikkelbaarheid en geleiding bij gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Epilepsie, epileptische insulten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Health Holland; Stichting Life Sciences - TKI, Clinical Research Organization

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antiepileptica, EEG, prikkelbaarheid, transcraniële magnetische stimulatie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

TMS-EMG (MEP) en TMS-EEG (TEP) respons gemeten door:

- Opgewekt spierpotentiaal (MEP):

O Motore drempel in rust (rMT) - (% van de maximale stimulator output)

O Piek-tot-pek amplitude (*V)

O Lange intracorticale remming (LICI) - (percentage verhouding van de gemiddelde piek-tot-pek amplitude van de respons op de tweede puls (TR) en de eerste conditioneringspuls (CR) bij elke ISI (TR / CR%)) Bij intervallen van 50, 100, 150, 200, 250 en 300 ms

O Korte intracorticale remming (SICI) - (percentage verhouding van de gemiddelde piek-tot-pek amplitude van de respons op de tweede puls (TR) en een conditioneringspuls (MEP) bij elke ISI (TR / MEP%)) 2 en 5 ms intervallen.

- TMS opgewekt potentiaal (TEP), gemeten op de Cz-elektrode met enkele puls en

dubbele puls TMS bij 8 verschillende ISI's: 2, 5, 50, 100, 150, 200, 250 en 300

ms:

Amplitude van componenten - (*V)

- N15
- P30
- N45
- P55
- N100
- P180

Secundaire uitkomstmaten

Uitkomsten veiligheid en verdraagbaarheid:

- Optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's).
- Gelijktijdig medicatiegebruik

Farmacokinetische eindpunten

De volgende eindpunten worden vastgesteld voor levetiracetam, valproïnezuur en

lorazepam na elke behandeling. Zij worden afgeleid door niet-compartmentele

analyse van de plasmaconcentratie-tijd data:

- Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot oneindigheid (AUC_{0-inf});
- de maximale plasmaconcentratie (C_{max});
- Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot t van de laatst gemeten concentratie boven de kwantificatiegrens (AUC_{0-laatste});
- De tijd om de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) te bereiken;

- De terminal dispositie snelheid constante (k_z) met de respectieve halveringstijd (t^*).
- Andere parameters, waaronder V_z / F , CL / F , indien van toepassing, evenals aan dosis aangepaste parameters, kunnen worden bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-invasieve technieken voor hersenstimulatie zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS) bieden de mogelijkheid om mechanismes van corticale fysiologie te bestuderen op het niveau van de hersenen. De combinatie van hersenstimulatie met CNS-actieve medicatie kan helpen de effecten van deze middelen beter in kaart te brengen. TMS gecombineerd met EEG en EMG kan corticale prikkelbaarheid worden gemeten, evenals de effecten van CNS actieve middelen daarop.

De prikkelbaarheid van de cortex is met name interessant in het kader van epilepsie. Van verschillende antiepileptica is bekend dat ze een effect hebben op verschillende TMS maten van corticale prikkelbaarheid, en TMS is daarom mogelijk een interessante biomarker voor de werkzaamheid van bestaande en nieuwe behandelingen. Evenzo is bekend op basis van enkele studies dat benzodiazepines een effect hebben op TMS-EEG en TMS-EMG. Echter, er zijn maar zeer weinig studies die hebben gekeken naar dose-effect relatie van de corticale prikkelbaarheid en geneesmiddelen. Daarnaast moet bekeken worden of een dergelijke biomarker betrouwbaar en valide is om bruikbaar te zijn voor het meten van geneesmiddeleffecten.

Momenteel zijn er nog geen studies gedaan die de concentratie-effect relatie van geneesmiddelen met corticale prikkelbaarheid onderzoeken. Daarnaast zijn er meerdere technieken beschikbaar die corticale beschikbaarheid meten, waarvan het onbekend is welke het beste is. Het uiteindelijke doel is om een techniek te ontwikkelen die kan helpen om behandelingen te personaliseren voor elke individuele patient met epilepsie, of andere aandoeningen waarbij corticale prikkelbaarheid is aangedaan.

Daarom is het doel van deze studie om de concentratie - effect relatie in kaart te brengen van verschillende antiepileptica en een benzodiazepine in een eenmalige dosering, door middel van meerdere metingen van de corticale prikkelbaarheid na het doseren. Ook wordt de reproduceerbaarheid van de meting

getest.

Doel van het onderzoek

Primair doel

- Onderzoeken van het vermogen van TMS-EEG metingen om effecten van corticale prikkelbaarheid van valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam bij gezonde proefpersonen te detecteren
- Onderzoeken van het vermogen van TMS-EMG metingen om effecten op corticale prikkelbaarheid van valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam bij gezonde proefpersonen te detecteren.

Secundaire doelstellingen

- De test-retest betrouwbaarheid van TMS-EEG evalueren.
- Bepalen van de plasmaconcentratie-effect relatie van valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam op TMS-EEG als maatstaf voor corticale excitabiliteit bij gezonde proefpersonen.
- De test-retest betrouwbaarheid van TMS-EMG evalueren.
- Bepalen van de plasmaconcentratie-effect relatie van valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam op TMS-EMG als maatstaf voor corticale excitabiliteit bij gezonde proefpersonen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde, viervoudige crossover, enkele dosis studie, om de herhaalbaarheid van metingen van corticale exciteerbaarheid in gezonde vrijwilligers te bepalen met TMS-EEG en TMS-EMG, en het effect van orale valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam hierop.

Onderzoeksproduct en/of interventie

-Valproïnezuur orale oplossing 1000 mg in een enkele orale dosis -Levetiracetam orale oplossing 2000 mg in een enkele orale dosis -Lorazepam capsule 2 mg in een enkele orale dosis -Placebo

Inschatting van belasting en risico

Beoordeling voordelen en risico's

Valproïnezuur, levetiracetam en lorazepam zijn geregistreerde geneesmiddelen. De veiligheidsprofielen van deze middelen zijn bekend. Bijwerkingen kunnen echter toch optreden. Daarom zal toediening van de geneesmiddelen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. Proefpersonen worden nauwlettend in de gaten gehouden en worden alleen uit ontslagen uit de kliniek als hun medische conditie dit toelaat. Aangezien proefpersonen eenmalige doseringen van de drie geregistreerde medicijnen ontvangen, is het risico klein en dus

aanvaardbaar in verhouding tot het wetenschappelijke voordeel.

Valproïnezuur

Valproïnezuur is geregistreerd als therapie voor de behandeling van gegeneraliseerde, partiele of andere vormen van epilepsie. De startdosering voor volwassenen is 600 mg per dag, te verhogen met 200 mg per 3 dagen tot de epilepsie onder controle is. Dit ligt over het algemeen tussen de 1000 mg tot 2000 mg per dag, dat wil zeggen 20-30 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Indien in deze dosering geen adequate controle is bereikt, kan de dosis verder worden verhoogd tot maximaal 2500 mg per dag. De gerapporteerde effectieve therapeutische range in plasma van valproïnezuurgehaltes is 40-100 mg/L. Een verhoogde incidentie van bijwerkingen kan optreden bij plasma niveaus boven het effectieve therapeutische range. Valproïnezuur werd toegediend bij gezonde proefpersonen in eenmalige doseringen tot 3000 mg en een enkele dosis van 1000 mg leidt tot een C_{max} binnen de therapeutische range. Daarom wordt een enkele dosis van 1000 mg in deze studie als veilig beschouwd.

Levetiracetam

Levetiracetam is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van partiele epileptische aanvallen. De aanbevolen startdosis is 250 mg tweemaal daags, die na twee weken naar een eerste therapeutische dosis van tweemaal daags 500 mg verhoogd moet worden. De dosis kan elke twee weken met 250 mg tweemaal daags worden verhoogd, afhankelijk van de klinische respons. De maximale dosis is 1500 mg tweemaal daags. Levetiracetam werd toegediend bij gezonde proefpersonen in eenmalige doseringen tot 5000 mg. In een eerdere studie in 15 gezonde mannelijke proefpersonen werd een enkele dosis van 3000 mg levetiracetam vrij goed verdragen. Daarom wordt een enkele dosis van 2000 mg beschouwd als veilig in deze studie.

Lorazepam

Lorazepam is geregistreerd als behandeling voor symptomatische verlichting van angst en slapeloosheid bij doses van 1-4 mg. Met de voorgestelde dosering van 2 mg wordt verwacht dat de therapeutische bloedniveaus bereikt worden en daarom worden slaperigheid, duizeligheid en sufheid verwacht. Deze dosis is regelmatig bij CHDR gebruikt (wanneer effecten van een benzodiazepine worden getest) en wordt beschouwd als veilig en goed verdraagbaar.

TMS

TMS is een niet-invasieve, veilige, makkelijke en pijnloze techniek om de hersenen te stimuleren. Via een spoel die op het hoofd van de proefpersoon wordt gehouden, wordt een magnetische puls aangebracht op de hersenen om de corticale excitabiliteit te beoordelen. MagPro R30 met MagOption stimulator (MagVenture GmbH, Hückelhoven, Duitsland) en een MCF-B65 vlinderspoel (2x75mm) (MagVenture GmbH, Hückelhoven, Duitsland) worden gebruikt om TMS toe te passen. Zowel de TMS-stimulator als de -spoel zijn ontwikkeld en vervaardigd volgens de standaard ISO 13485: 2012 en zijn goedgekeurd als medische apparatuur in Europa. In 2009 publiceerden Rossi en collega's de 'Veiligheid, ethische overwegingen

en toepassingsrichtlijnen voor het gebruik van transcraniale magnetische stimulatie in klinische praktijk en onderzoek'. Dit artikel is gebaseerd op een conferentie (Siena, Italië, 2008), waarin de voorgaande veiligheidsrichtlijnen voor de toepassing van TMS bij onderzoek en klinische instellingen werden geevalueerd.

Volgens deze richtlijnen is TMS over het algemeen goed verdraagbaar; Maar er zijn enkele mogelijke bijwerkingen en risico's:

- * Tijdelijke gehoorproblemen.

- * Syncope: Wanneer een patiënt last heeft van misselijkheid, duizeligheid of gevoelens van (bijna) flauwvallen, wordt het experiment gestopt en wordt het niet voortgezet. Tijdens het experiment wordt de proefpersoon vaak gevraagd of hij/zij van deze gevoelens ervaart. Syncope is niet gerelateerd aan directe effecten van TMS op de hersenen.

- * Hoofdpijn, lokale pijn of ongemak op de dag van de TMS-sessie: De meeste proefpersonen ervaren TMS als pijnloos, maar we zullen proberen te waarschuwen dat TMS misschien niet aangenaam is en wat ongemak kan veroorzaken. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door stimulatie van de trigeminus zenuw. Als de proefpersoon TMS niet verdraagt wordt het experiment gestopt en wordt het niet doorgezet.

- * Epileptische aanvallen: Er is zelden melding gemaakt van epileptische aanvallen bij gezonde proefpersonen tijdens of na TMS. Maar er zijn aanvallen voorgekomen door TMS, wanneer door de proefpersonen pro-epileptogene medicijnen werd gebruikt. Dit is in onze studie niet het geval. Bij epilepsiepatiënten waren er geen aan TMS gerelateerde aanvallen bij wekelijkse rTMS-toepassingen met frequenties van * 1 Hz. (14) Het geschatte risico op een TMS-geassocieerde aanval in paired pulse TMS bij epilepsiepatiënten is 0 tot 3,6%.

In het algemeen is de kans op epileptische aanvallen bij paired pulse TMS extreem laag bij gezonde proefpersonen en laag bij epilepsiepatiënten, vooral als de richtlijnen worden gevolgd. Het risico van TMS is daarom laag.

De TMS-sessie kan intens zijn, maar de metingen werden tijdens de eerdere TMS-studies uitgevoerd aan de Universiteit Twente en Medisch Spectrum Twente (Enschede) goed verdragen door de overgrote meerderheid van de proefpersonen.

Personeel getraind in het begeleiden van syncope en epileptische aanvallen zal aanwezig zijn in de klinische onderzoeksunit als de proefpersonen voor het eerst een TMS meting ondergaan.

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. Gezonde mannelijke vrijwilligers tussen 18 en 45 jaar oud, inclusief. Gezondheid wordt bevestigd door het ontbreken van bewijs van een actieve- of chronische ziekte, na uitvragen van een gedetailleerde medische- en chirurgische voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale parameters, 12-afleidingen ECG, bloedonderzoek (hematologie, bloedchemie) en urine analyse.
2. Body Mass Index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m², inclusief, en een minimumgewicht van 50 kg.
3. In staat zijn om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke toestemming te geven en te voldoen aan de studiebeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Wilsonbekwaam of niet in staat om de eisen van de studie te begrijpen of hieraan te

kunnen voldoen.

2. Positieve drugstest bij screening of pre-dosis.
3. Voorgeschiedenis (binnen 3 maanden voor keuring) van alcoholgebruik van gemiddeld meer dan 2 standaarddrankjes per dag (1 standaarddrink = 10 gram alcohol). Gebruik van alcohol is verboden tijdens de uitvoering van de studie en vanaf minstens 24 uur voor keuring, voor de dosering en voor elk gepland bezoek.
4. Voorgeschiedenis of symptomen van een significante ziekte waaronder (maar niet beperkt tot), neurologische-, psychiatrische-, endocriene-, cardiovasculaire-, respiratoire-, gastro-intestinale-, lever- of nierziekte.
5. Voorgeschiedenis van epilepsie of koortsstuipen.
6. Het hebben van metalen voorwerpen in de hersenen of schedel.
7. Het hebben van een cochleair implantaat of geïmplanteerde diepe hersenstimulator.
8. Het hebben van een abnormaal slaappatroon (bijvoorbeeld werkend in nachtdiensten).
9. Resting motor threshold (rMT) van meer dan 83% van de maximale stimulator output, gemeten met behulp van TMS-EMG tijdens de keuring.
10. Voorgeschiedenis van actieve maligniteit in de laatste 5 jaar, met uitzondering van een gelokaliseerd of in situ carcinoom (bijvoorbeeld huidbasis- of plaveiselcelcarcinoom).
11. Positief Hepatitis B oppervlakteantigen (HBsAg), Hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntie antilichaam (HIV Ab) bij de keuring.
12. Systolische bloeddruk (SBP) boven de 140 mmHg of lager dan 90 mmHg en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90mmHg of lager dan 50 mm Hg.
13. Gebruik van medicijnen (op recept of over-the-counter, OTC), vitamine-, minerale-, kruiden en voedingssupplementen binnen 14 dagen voor toediening van de studie medicatie, of minder dan vijf keer de halfwaardetijd (wat langer is). Uitzonderingen zullen alleen worden gemaakt als de redenering wordt besproken en duidelijk gedocumenteerd door de onderzoeker.
14. Klinisch significante abnormaliteiten, beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumonderzoek (inclusief lever- en nierwaarden, volledige bloedtelling, chemiewaarden en urine analyse). In geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de keuring worden uitgevoerd, herhaald worden voor randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of te beoordelen dat ze klinisch irrelevant zijn voor gezonde personen.
15. Deelname aan een onderzoek voor geneesmiddelen of apparaten binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring.
16. Bloeddonatie of bloedverlies van meer dan 500 ml binnen 3 maanden voor de keuring of plasma donatie binnen 2 weken voor de keuring.
17. Gelijktijdige ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met de uitvoering van de studie, of dat volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de deelnemer aan deze studie kan vormen (op basis van een gedetailleerde voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale parameters (systolische en diastolische bloeddruk, hartfrequentie, temperatuur) en een 12 afleidings ECG)). Kleine afwijkingen van de normaalwaarden kunnen mogelijk worden geaccepteerd, als de Investigator ze als klinisch irrelevant beoordeeld.
18. Gebruik van tabak- of nicotineproducten in de maand voorafgaand aan de eerste dosisadministratie;
19. Door de onderzoeker beoordeelde klinisch significante afwijkingen in het ECG, zoals atriumfibrilleren, atriumflutter, complete bundeltakblok, Wolf Parkinson White Syndroom, of

een cardiale pacemaker.

20. Bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen een geneesmiddel of meerdere geneesmiddelallergieën (niet-actieve hooikoorts is aanvaardbaar).

21. Onwil of onvermogen om het studieprotocol om welke andere reden dan ook te volgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-09-2017
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Depakine
Generieke naam:	valproïnezuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keppra
Generieke naam:	levetiracetam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lorazepam

Generieke naam: Lorazepam
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28239
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-002367-18-NL
CCMO	NL62207.056.17
OMON	NL-OMON28239

Resultaten

Einddatum onderzoek: 13-02-2018

Datum resultaten gemeld: 15-06-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

12-01-2022