

Een gerandomiseerde dubbelblinde two-way cross-over studie om de effecten van levetiracetam op excitatie van de cortex in epilepsie patiënten te onderzoeken door middel van TMS-EMG en TMS-EEG.

Gepubliceerd: 11-12-2019 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

- De effecten van 2000 mg levetiracetam in epilepsie patiënten die behandeld worden met monotherapie levetiracetam te onderzoeken door middel van TMS-EMG en TMS-EEG in vergelijking met placebo. - De effecten van 2000 mg levetiracetam in levetiracetam...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49353

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TMS om geneesmiddeleneffecten te onderzoeken in epilepsie

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Health Holland & Stichting Life Sciences TKI, Centre for Human Drug Research (CRO)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EEG, Epilepsie, Levetiracetam, TMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

- Motor evoked potential (MEP)
 - o Rust motor drempel (rMT) - (percentage van maximale output)
 - o Peak-to-peak amplitude (μV)
 - o Lange intracorticale remming (LICI) - (procentuele verhouding van de gemiddelde piek-tot-piekamplitude van de reactie op de tweede puls (TR) en de eerste conditioneringspuls (CR) bij elke ISI (TR / CR%)), gemeten met een interval van 50 en 100 ms.
 - o Korte intracorticale remming (SICI) - (procentuele verhouding van de gemiddelde piek-tot-piekamplitude van de reactie op de tweede puls (TR) en een ongeconditioneerde puls (MEP) bij elke ISI (TR / MEP%)), gemeten bij een interval van 2 ms.
- TMS roept potentieel (TEP) op met behulp van enkele puls en gepaarde puls-TMS op 3 verschillende ISI's: 2, 50, 100 en 300 ms:
 - o Amplitude van componenten - (μV)

N15

P30

N45

P55

N100

P180

Secundaire uitkomstmaten

Nvt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) gecombineerd met elektromyografie (EMG) of elektro-encefalografie (EEG) biedt een niet-invasieve mogelijkheid om corticospinale exciteerbaarheid te onderzoeken. Exciteerbaarheid van de cortex is vooral interessant in de pathofysiologie van epilepsie, die wordt beschouwd als gerelateerd aan corticale hyperexcitabiliteit. Van verschillende anti-epileptica (AED's) is bekend dat ze verschillende TMS-metingen van corticale prikkelbaarheid beïnvloeden, waardoor TMS een interessante biomarker is om de werkzaamheid van bestaande en nieuwe AED's te beoordelen. Deze studie is het tweede deel van het TRACE-project (Tms-eeg als biomaRker voor phArmacologische effecten op corticale exciteerbaarheid). Het doel van het TRACE-project is de ontwikkeling van een biomarker voor effecten van AED's op corticale exciteerbaarheid, die idealiter zou kunnen worden gebruikt om de effectiviteit van de behandeling bij epilepsie te meten en ook te voorspellen. De eerste studie werd uitgevoerd om de reproduceerbaarheid van TMS-EMG- en TMS-EEG-metingen met een enkele en gepaarde puls te onderzoeken en om de gevoeligheid van de meting te onderzoeken om effecten van levetiracetam, valproïnezuur en lorazepam op corticale exciteerbaarheid bij gezonde vrijwilligers te detecteren. Deze studie is met succes afgerond en toont de effecten van alle drie de studiemedicijnen op de corticale exciteerbaarheid zoals gemeten met TMS-EMG en TMS-EEG. Deze vervolgstudie zal de effecten van levetiracetam op corticale exciteerbaarheid bij epilepsiepatiënten evalueren, aangezien dit middel de meest uitgesproken effecten op TMS-EMG en TMS-EEG in de vorige studie liet zien. Het uiteindelijke doel is om TMS-EMG en TMS-EEG te ontwikkelen als een biomarker die kan helpen bij gepersonaliseerde behandeling van patiënten met epilepsie. Helaas is het praktisch en logistiek niet haalbaar om niet eerder behandelde patiënten in dit onderzoek op te nemen. Om deze reden zullen twee groepen patiënten deelnemen aan de studie, die een groep die mono-therapie levetiracetam gebruikt en een groep die monotherapie

valproïnezuur gebruikt.. Dit zijn veel voorkomende behandelingen voor epilepsie in Nederland en op basis van de vorige studie kennen we het effect van deze geneesmiddelen op TMS-EMG en TMS-EEG, althans bij gezonde vrijwilligers.

Doel van het onderzoek

- De effecten van 2000 mg levetiracetam in epilepsie patiënten die behandeld worden met monotherapie levetiracetam te onderzoeken door middel van TMS-EMG en TMS-EEG in vergelijking met placebo.
- De effecten van 2000 mg levetiracetam in levetiracetam- naïeve epilepsie patiënten die behandeld worden met monotherapie valproïnezuur door middel van TMS-EMG en TMS-EEG in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde dubbelblinde, two-way cross-over studie om de effecten van levetiracetam op de corticale exciteerbaarheid in epilepsie patiënten te onderzoeken gemeten doormiddel van TMS-EMG en TMS. EEG. Er zullen 2 groepen patiënten gerekruteerd worden, patiënten die levetiracetam gebruiken en levetiracetam- naïeve epilepsie patiënten die valproïnezuur gebruiken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Eerste dosering : levetiracetam 2000 mg of placebo Tweede dosering na de laatste TMS meting; placebo of levetiracetam 500 mg (normale dosis levetiracetam) Groep 2: Levetiracetam 2000 mg of placebo

Inschatting van belasting en risico

TMS is een niet-invasieve, veilige, gemakkelijke en pijnloze techniek om de hersenen te stimuleren. Een MagPro R30 met MagOption-stimulator (MagVenture GmbH, Hückelhoven, Duitsland) en een MCF-B65 vindersspiraal (2x75 mm) (MagVenture GmbH, Hückelhoven, Duitsland) worden gebruikt om de TMS toe te passen. Zowel de TMS-stimulator als de spoel zijn ontwikkeld en geproduceerd in overeenstemming met de standaard ISO 13485: 2012 en zijn goedgekeurd als medische hulpmiddelen in Europa.

In 2009 publiceerden Rossi en collega's de *Veiligheid, ethische overwegingen en toepassingsrichtlijnen voor het gebruik van transcraniële magnetische stimulatie in de klinische praktijk en onderzoek*. Dit artikel is gebaseerd op een consensusconferentie (Siena, Italië; 2008), bedoeld om de vorige veiligheidsrichtlijnen voor de toepassing van TMS in onderzoek en klinische instellingen bij te werken. Bij toepassing volgens deze richtlijnen wordt TMS over het algemeen goed verdragen; er zijn echter enkele mogelijke bijwerkingen en risico's.

Tijdelijke gehoorproblemen

- Syncope: wanneer een persoon misselijkheid, duizeligheid of gevoelens van (bijna) flauwvallen rapporteert, wordt het experiment gestopt en wordt het niet voortgezet. Tijdens het experiment wordt het onderwerp vaak gevraagd of hij / zij een van deze gevoelens ervaart. Syncope is niet gerelateerd aan directe herseneffecten van gepaarde puls-TMS.
- Hoofdpijn, lokale pijn of ongemak op de dag van de TMS-sessie: de meeste deelnemers ervaren gepaarde puls-TMS als pijnloos, maar we zullen personen waarschuwen dat TMS mogelijk niet prettig is en wat ongemak kan veroorzaken. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door stimulatie van de nervus trigeminus. Als proefpersonen geen gepaarde TMS-puls tolereren, wordt het experiment gestopt en wordt het niet voortgezet.
- Epileptische aanvallen: zelden zijn er gevallen van epilepsie tijdens of na TMS gemeld. In een onderzoek naar het risico op aanvallen bij epilepsiepatiënten was het ruwe risico van een TMS-geassocieerde aanval bij TMS bij epilepsiepatiënten 0 tot 3,6%. Een recent onderzoek heeft het aantal gerapporteerde TMS-geïnduceerde aanvallen tussen 2012 en 2016 gepubliceerd. In de 318.560 gerapporteerde sessies zijn in totaal 24 aanvallen gemeld. Dit zijn 0,08 aanvallen per 1000 sessies. Het risico op epilepsie tijdens TMS werd grotendeels beïnvloed door risicofactoren: slechts 4 van de 24 epileptische aanvallen traden op bij personen zonder risicofactoren. Van de 24 gerapporteerde aanvallen kwamen er 7 voor bij epilepsiepatiënten. Over het algemeen is het risico op een epileptische aanval bij TMS extreem laag bij gezonde personen en laag bij epilepsiepatiënten, vooral wanneer deze richtlijnen worden gevolgd. Personeel bekwaam in het beheer van syncope en inbeslagname zal aanwezig zijn in de klinische onderzoekseenheid. De patiënten in dit onderzoek zijn minstens 1 jaar vrij van aanvallen. Ze zullen gedurende minstens 3 maanden een stabiele dosis anti-epileptica krijgen. Aan proefpersonen wordt gevraagd af te zien van hun normale dosis AED's tot 4 uur na $t = 0$ uur, wat het risico op epileptische aanvallen in de placebo-arm zou kunnen verhogen. Het risico is echter klein en weegt op tegen het wetenschappelijke voordeel. Levetiracetam is een geregistreerd medicijn. Het veiligheidsprofiel van deze verbinding is bekend, er kunnen echter bijwerkingen optreden. Daarom zullen toedieningen van onderzoeksgeneesmiddelen worden uitgevoerd in de klinische onderzoekseenheid onder medisch toezicht. Onderwerpen worden nauwlettend gevolgd en worden alleen uit het apparaat ontladen als hun medische toestand dit toelaat. Aangezien proefpersonen een enkele dosis levetiracetam zullen krijgen, is het risico klein en wordt het geacht niet op te wegen door het wetenschappelijke voordeel.

Risico op infectie met SARS-CoV-2 virus gedurende pandemie.

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. Ondertekend geïnformeerde schriftelijke toestemmingsformulier voorafgaand aan studie procedures.
2. Mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers, 18 tot 54 jaar oud (inclusief) bij screening, met gegeneraliseerde epileptische insulten.
3. Patiënten die al meer dan 3 maanden stabiel hun medicatie innemen
 - a. Groep 1: levetiracetam monotherapie (dagelijks 1000 mg)
 - b. Groep 2: monotherapie van valproïnezuur (tot en met 1000 mg per dag)
4. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg / m², inclusief bij screening, en met een minimumgewicht van 50 kg.
5. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek en moeten bereid en in staat zijn anticonceptie

voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosering.
6. Vrijwilligers die goed kunnen communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en die bereid zijn om zich aan de studie eisen te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening, behalve epilepsie, die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren, of die naar het oordeel van de patiënt een onaanvaardbaar risico vormt voor de vrijwilliger (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker van oordeel is dat deze geen klinische relevantie heeft.
2. 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.
3. Positieve Hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg), Hepatitis C antilichaam (HCV Ab), or human immunodeficiency virus antibody (HIV Ab) bij de keuring.
4. Afwijkingen op de rust- ECG bij de keuring gedefinieerd
 - a. QTcF > 450 of < 300 msec
 - b. Bewijs van atriumfibrilleren, atriumflutter, volledig vertakningsblok, Wolf-Parkinson-White syndroom of pacemaker
5. Gebruik van medicatie (voorgeschreven of vrij verkrijgbare) binnen 14 dagen vooraf doseren, of minder dan 5 halfwaardetijd (welke langer is), beoordeeld door de onderzoeker die mogelijk zouden kunnen interfereren met het onderzoeksmiddel of de TMS metingen. Behalve de toegestane medicatie die vermeld staan in hoofdstuk 4.4. van het protocol.
6. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek of hulpmiddelenonderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering.
7. Geschiedenis van drugsverslaving of alcoholverslaving of meer dan 21 eenheden alcohol per week consumeren, drugsmisbruik of regelmatig gebruik van kalmerende, hypnotica of verslavende middelen.
8. Positieve drugstest bij de keuring of vooraf doseren.
9. Alcohol is niet toegestaan vanaf 24 uur vooraf keuring of doseren.
10. Gebruik van tabak of nicotine producten binnen 24 uur vooraf doseren.
11. Significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) op levetiracetam
12. Bloeddonatie of verlies van meer dan 500 ml binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) vooraf de keuring of met vrijwilligers met de intentie om gedurende de studie bloed of plasma te doneren.
13. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of die van plan zijn om zwanger te worden gedurende de studie.

14. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het studie uitvoer of de interpretatie van de resultaten, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische aandoeningen, kan beïnvloeden.
15. Vrijwilligers heeft een geschiedenis van intracraniële massa-laesie, hydrocefalus en klinisch significant hoofdletsel of trauma, waardoor het risico van TMS wordt vergroot.
16. Het hebben van metalen voorwerpen in de hersenen of schedel.
17. Het hebben van een cochleair implantaat of geïmplanteerde diepe hersenstimulator.
18. Het hebben van een abnormaal slaappatroon (bijvoorbeeld werkend in nachtdiensten).
19. Een resting motor threshold van meer dan 83% van de maximum stimulator output, gemeten met TMS-EMG tijdens de keuring.
20. Geschiedenis van bijwerkingen bij gebruik van levetiracetam die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de vrijwilliger zou zijn bij deelname aan de studie, zoals suïcidaliteit.
21. Deelnemer heeft in de afgelopen jaar vooraf de dosering een epileptische aanval gehad.
22. Deelnemer heeft epilepsie met een duidelijk focaal begin.
23. Onderliggende aandoeningen die een risicofactor zijn voor een COVID-19 infectie, zoals cardiovasculaire aandoeningen, aandoeningen van het ademhalingstelsel of het immuunsysteem.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-07-2020
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keppra
Generieke naam:	Levetiracetam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2020
Soort:	Amendement
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: 25822

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004320-38-NL
CCMO	NL71944.056.19
OMON	NL-OMON25822