

Een studie om de gevoeligheid te evalueren van muscle velocity recovery cycles om veranderingen in de prikkelbaarheid van spieren te bepalen, door het onderzoeken van farmacologische effecten bij gezonde proefpersonen en door gezonde proefpersonen te vergelijken met patiënten met myasthenia gravis

Gepubliceerd: 24-07-2019 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Deel A Primaire doelen- Evalueren van de gevoeligheid van spiersnelheid-herstelcycli (MVRC's) om de effecten van ischemie op spiermembraanpotentialen te bepalen- Evalueren van de gevoeligheid van MVRC's voor het bepalen van effecten van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49444

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MVRCs als biomarker voor medicatie gericht op prikkelbaarheid van spieren

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Methode ontwikkeling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR sponsored study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Mexiletine, Muscle velocity recovery cycles, Prikkelbaarheid spier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Op zijn minst zullen de volgende eindpunten worden afgeleid van de MVRC-meting.

Andere verkennende eindpunten kunnen worden afgeleid.

Herstelcycli met 1 + 2 + 5 conditioneringsstimuli

Van MVRC's met één conditioneringsstimulus:

- Relatieve ongevoelige periode in ms (RRP)
- Vroege supernormaliteit (ESN)
- Late supernormality (LSN)

Van opnamen met twee conditioneringsstimuli:

- Extra late supernormaliteit vanwege de tweede conditioneringsstimulus (XLSN)

Van opnamen met vijf conditioneringsstimuli:

- Extra late supernormaliteit vanwege 5 conditioneringsstimuli (5XLSN)

Frequentie helling

- Lat (15Hz) Eerst; Lat (15 Hz) laatste; Lat (30Hz) Eerst; Lat (30Hz) als

laatste: de latentie van de negatieve piek van het spieractiepotentiaal, uitgedrukt als een percentage van de basislijnlatentie geregistreerd bij 15Hz.

Reacties worden aangegeven met "First" en "Last", omdat de latentiekansen verschillen voor de eerste en laatste responsen in elke reeks actiepotentialen.

- Peak (15Hz) Eerst; Peak (15Hz) laatste; Piek (30Hz) Eerst; Piek (30 Hz)

laatste: pieken van actiepotentiaal amplitudes, geregistreerd als percentages van baseline waarden.

- FLatMinfirst; FLatMinlast: de frequentie waarbij de latentie minimaal is, bepaald door een kwadratisch te passen op elke 6 aangrenzende punten.

15-pt herstelcycli

Dit zijn herhaalde herstelcycli waarin de volgende eindpunten elke 30 seconden vóór, tijdens en na 5 minuten ischemie worden berekend:

- Relatieve refractaire periode
- Piek supernormaliteit

Secundaire uitkomstmaten

Bioanalyse van de PK-monsters wordt alleen uitgevoerd als een relevant farmacodynamisch effect wordt waargenomen. In dat geval worden de volgende eindpunten geëvalueerd:

1. Plasmaconcentraties van mexiletine, farmacokinetische parameters (AUClast, Cmax, tmax) van mexiletine en de relatie tussen de MVRC-eindpunten en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spiersnelheidsherstelcycli (MVRC's) is een methode om informatie over spiermembraanpotentieel in vivo te verkrijgen. MVRC's onderzoeken directe spierreacties, onafhankelijk van neuromusculaire transmissie. Na één of meerdere conditioneringspulsen wordt het spieractiepotentieel gevolgd door depolariserende afterpotentials. Dit resulteert in een periode van verhoogde prikkelbaarheid en verhoogde snelheid. De meting van MVRC's werd goed verdragen in eerdere onderzoeken, waarbij een klein ongemak zich voordeed tijdens de insertie van naaldelektroden. Uit eerder onderzoek bij gezonde vrijwilligers is gebleken dat er aanzienlijke variabiliteit is in MVRC-metingen, maar de methode is geschikt voor het evalueren van de effecten van ziekten op de spiermembraamfunctie en mogelijk de behandel-effecten. De methode is gebruikt om veranderingen in de spieractiepotentiaal te meten bij ziekten zoals kritieke ziekte neuropathie, nierfalen, Anderson Tawil-syndroom, channelopathiën, erytromelalgie, myotone dystrofieën, natriumkanalmyotonieën en myotonica congenetica.

Doel van het onderzoek

Deel A

Primaire doelen

- Evalueren van de gevoeligheid van spiersnelheid-herstelcycli (MVRC's) om de effecten van ischemie op spiermembraanpotentialen te bepalen
- Evalueren van de gevoeligheid van MVRC's voor het bepalen van effecten van mexiletine op spiermembraanpotentialen
- Evalueren van de gevoeligheid van MVRC's voor het bepalen van de effecten van mexiletine op ischemische membraandepolarisatie
- Evalueren van de test-hertest-variabiliteit van MVRC's
- Evalueren van de haalbaarheid van het uitvoeren van MVRC's als een biomarker voor farmacodynamische effecten

Deel B

- Om te onderzoeken of verschillen in spiermembraanpotentieel kunnen worden gedetecteerd tussen patiënten met myasthenia gravis en gezonde vrijwilligers, met behulp van MVRC's
- Evalueren van de test-hertestvariabiliteit van MVRC's bij patiënten met myasthenia gravis

Exploratieve doelstellingen

Onderzoeksopzet

Deel A

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde two-way cross-over studie om de gevoeligheid te evalueren van muscle velocity recovery cycles (MVRCs) om de effecten van mexiletine en ischemie op spiermembraanpotentialen bij gezonde vrijwilligers te bepalen. Dit is een validatieonderzoek naar de herhaalbaarheid van het uitvoeren van MVRC's bij gezonde proefpersonen. Binnen het statistische model zal de intra-individuele variabiliteit binnen een dag en tussen dagen worden geschat. De gevoeligheid van MVRC's voor het bepalen van de effecten van mexiletine op spiermembraanpotentialen zal worden geëvalueerd door MVRC's uit te voeren bij aanvang van de studie en bij 2 vooraf gedefinieerde post-dosis tijdstippen. Om de gevoeligheid van MVRC's voor ischemie-geïnduceerde veranderingen in het spiermembraanpotentieel te bepalen, zal een bloeddrukmanchet gedurende 5 minuten rond het bovenbeen worden opgeblazen en zullen herhaalde 15-pt recovery cycles vóór, tijdens en na inductie van ischemie worden gemeten. Bovendien zal het effect van mexiletine op de depolarisatie van het ischemische membraan worden bepaald. Bovendien zal de haalbaarheid van het uitvoeren van MVRC's als een farmacodynamische biomarker worden onderzocht.

Deel B

Om te onderzoeken of verschillen tussen gezonde controles en patiënten met myasthenia gravis kunnen worden gedetecteerd, worden 10 patiënten met myasthenia gravis in de studie geïncorporeerd. Op één studiedag zullen twee MVRC-metingen worden uitgevoerd voordat de proefpersonen de ochtend pyridostigmine-inname krijgen. Om twee metingen vóór de dosis te kunnen uitvoeren, wordt de proefpersonen gevraagd om af te zien van hun ochtenddosis pyridostigmine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Mexiletine (Namuscla) 333 mg of placebo Deel B geen medicatie

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen op mexiletine, mild ongemak door de MVRC's, vasten en onthouden van cafeïneproducten kan hoofdpijn veroorzaken, blauwe plekken als gevolg van bloedafname is ook een mogelijkheid. Risico op infectie met SARS-CoV-2 virus gedurende pandemie. Voordeel en groepsverwantschap niet van toepassing.

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)

Part A

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan een studie-gerelateerde procedure
2. Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 tot 45 jaar, inclusief bij screening.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief bij screening, en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. Alle proefpersonen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek en bereid en in staat zijn om anticonceptie te blijven gebruiken

gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

5. Heeft het vermogen om goed met de onderzoeker te communiceren in de Nederlandse taal en bereid om te voldoen aan de onderzoeksrestricties.

Deel B

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan een studie-gerelateerde procedure

2. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 tot 69 jaar, inclusief bij screening.

3. Diagnose van gegeneraliseerde myasthenia gravis, MGFA klasse II, III of IVa, gebaseerd op karakteristieke spierzwakte en met een positieve AChR-antilichaamtest.

4. Kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid de studie restricties na te leven.

5. Moet kunnen stoppen met het gebruik van pyridostigmine volgens de studievereisten, indien van toepassing.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de werking van het onderzoek zou kunnen verstoren of de behandeling ervan zou kunnen verstoren, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou inhouden (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsfrequentie, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen binnen de normale range kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker van oordeel is dat deze niet klinisch relevant zijn.

2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (waaronder lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). Proefpersonen met pre-dosisbevindingen van klinisch significante veranderingen in elektrolyten moeten worden uitgesloten. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die worden uitgevoerd tijdens de screening worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of worden beoordeeld als klinisch niet relevant voor gezonde proefpersonen.

3. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening.

4. Systolische bloeddruk (SBP) van meer dan 140 of minder dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) van meer dan 90 of minder dan 50 mm Hg bij screening.

5. Abnormale bevindingen in het rust-ECG bij screening of baseline gedefinieerd als:

a. QTcF > 450 of < 300 msec

b. Opmerkelijke bradycardie in rust (HR < 50 slagen per minuut) of tachycardie

(HR > 100 slagen per minuut)

c. Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom of plotselinge dood;

d. Bewijs van boezemfibrilleren, atriale flutter, volledig vertakkingsblok, Wolf-Parkinson-wit syndroom of pacemaker

e. Ventriculaire tachyritmie

f. Atriale tachyritmie, fibrillatie of fladderen

g. Volledig hartblok (dwz een atrioventriculair blok van de derde graad) of een hartblok dat evolueert naar een volledig hartblok (eerste-graads

atrioventriculair blok met duidelijk verlengd PR-interval (* 240 ms) en / of breed QRS-complex (* 120 ms), tweedegraads atrioventriculair blok, bundeltakblok, bifasculair en trifasculair blok),

h. Sinusknoopdisfunctie (inclusief sinustarief <50 bpm of sinus arrest van >3.5 sec)

6. Gebruik van alle medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar), binnen 14 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is). Uitzonderingen zijn paracetamol (tot 4 g/dag) en ibuprofen (tot 1 g/dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker is gedocumenteerd.

7. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen na toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de redenering duidelijk door de onderzoeker is gedocumenteerd.

8. Deelname aan een onderzoek naar onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering, of gedurende meer dan 4 keer per jaar.

9. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale substanties) of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsgebruik, of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, tranquillizers of andere verslavende middelen

10. Positieve test voor drugs van misbruik bij screening of pre-dosis.

11. Alcohol wordt niet toegestaan **vanaf ten minste 24 uur vóór de screening of vóór de dosering.

12. Huidig **gebruik van tabaks- of nicotineproducten en niet in staat om zich te onthouden van het gebruik van deze producten in de voorafgaande maand vóór de eerste dosis.

13. Gebruik van een overmaat aan xanthine (meer dan acht koppen koffie of equivalent per dag).

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

15. Overgevoeligheid voor de werkzame stof, mexiletine hydrochloride of andere ingrediënten (maïszetmeel, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat, gelatine, ijzeroxide [E 172], titaandioxide [E 171])

16. Overgevoeligheid voor plaatselijke verdoving.

17. Verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de keuring, of plasmadonatie binnen 2 weken voorafgaand aan de keuring, of

de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.

18. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoeksgedrag of de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische aandoeningen.

19. Voorgeschiedenis van trauma aan de onderste ledematen of andere aandoeningen (vooral neurologische of spierziekten) die, naar de mening van de onderzoeker, de elektrofysiologische metingen kunnen beïnvloeden.

20. Klinisch significante afwijkingen in stolling, persoonlijke of familiegeschiedenis van bloedingsstoornissen.

21. Overmatige lichaamsbeweging binnen 72 uur vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

22. Diameter van het bovenbeen van meer dan 65 cm, om inductie van ischemie door de bloeddrukmanchet mogelijk te maken.

Deel B

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon (volgens een gedetailleerde medische geschiedenis, analyse van coagulatie). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker van oordeel is dat ze geen klinische relevantie hebben.

2. Geschiedenis van of huidige aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de elektrofysiologische metingen kunnen beïnvloeden, zoals trauma aan de onderste extremiteit, nierfalen of neuromusculaire ziekten, inclusief maar niet beperkt tot neuropathie van kritieke ziekte, Anderson Tawil-syndroom, channelopathiën, erytromelalgie, myotone dystrofieën, natriumkanalmyotonieën en myotonica congenetica.

3. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening.

4. Gebruik van medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar [OTC]) die de MVRC-metingen kunnen beïnvloeden (behalve pyridostigmine), binnen 14 dagen na toediening van onderzoeksgeneesmiddelen of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) , waaronder het gebruik van anticoagulantia, natriumkanalblokkers, dantroleen, anti-epileptica.

5. Deelname aan een experimenteel geneesmiddelen- of hulpmiddelonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de studiedag, of meer dan 4 keer per jaar.

6. Geschiedenis van misbruik van verslavende stoffen (alcohol, illegale stoffen) of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of andere verslavende middelen

7. Positieve test op misbruik van drugs bij screening of de onderzoeksperiode. Opnieuw testen is toegestaan **naar goeddunken van de onderzoeker.

8. Alcohol is vanaf 24 uur voor de onderzoeksperiode niet toegestaan.

9. Onderliggende aandoeningen die een risicofactor zijn voor een COVID-19 infectie, zoals

morbide obesitas (BMI>30), cardiovasculaire aandoeningen, aandoeningen van het

ademhalingstelsel of het immuunsysteem.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-01-2020
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Namuscla
Generieke naam:	mexiletine hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
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: 20195

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-002725-29-NL
CCMO	NL70723.056.19
OMON	NL-OMON20195