

De Nederlandse Trial met Ambroxol bij Parkinson patiënten met een GBA mutatie (DUPARG-AMBROXOL): Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, single-center trial met Ambroxol bij Parkinson patiënten met een GBA mutatie.

Gepubliceerd: 13-03-2023 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het primaire doel is om de werkzaamheid van Ambroxol versus placebo te vergelijken op de MDS-UPDRS deel III, als motorische subscore in de "praktische gedefinieerde OFF-medicatie toestand" bij patiënten met ziekte van Parkinson en een GBA...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52316

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nederlandse Trial met Ambroxol bij Parkinson patiënten met een GBA mutatie

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Parkinson, ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Two private gifts.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ambroxol, Fysiologische effect van geneesmiddelen, GBA variaties, ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil tussen de MDS-UPDRS deel III motorische subschaal in de praktisch gedefinieerde OFF medicatiestaat na 60 weken, na een wash-out periode van 12 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen zijn:

Bepalen van het verschil na 60 weken tussen de Ambroxol en placebo behandelde groep in:

- veiligheid en verdraagzaamheid in de bestudeerde populatie
- Voorspelling van de deelnemer van hun behandeling (ambroxol of placebo) om adequate verblindings te beoordelen
- de GCase-activiteit van patiënten met ZvP met een GBA mutatie
- striatale F-DOPA opname gemeten met [18]F-DOPA PET-scan
- Relatie tussen functionele en structurele connectiviteit in rusttoestand zoals gemeten door MR-beeldvorming en dopaminerge innervatie (PET-scan)
- Integriteit van de nigrostriatale vezels, die de substantia nigra en het

putamen verbinden, met behulp van diffusie tensor imaging (DTI) tractografie

- kwaliteit van leven (PDQ-39 vragenlijst)
- non-motor symptomen (NMSS schaal)
- Cognitie (MoCA)
- Levodopa equivalente dosering (LED)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De pathologische oorzaak van de ziekte van Parkinson (ZvP) wordt veroorzaakt door aggregatie van het eiwit alfa-synucleïne (aSyn) in het zenuwstelsel. Momenteel zijn er geen therapieën beschikbaar die de progressie van de ziekte vertragen of kunnen afremmen. Dit is misschien wel de belangrijkste on vervulde behoefte in de behandeling van ZvP. De meest voorkomende genetische risicofactor voor ZvP is een heterozygote mutatie van het GBA1 (GBA)-gen, dat codeert voor de lysosomale enzym glucocerebrosidase (GCase). Verminderde GCase-activiteit in de hersenen, is geassocieerd met verhoogde niveaus van aSyn. Ambroxol is een mucolytisch molecuul met chaperon eigenschappen die fungeert als een potentiële ziekte-modificerende strategie die de GBA-gemedieerde route of aSyn-degradatie verbetert. Niet-klinische studies ondersteunen het potentieel voor het gebruik van Ambroxol als een eerste ziekte-modificerende behandeling voor synucleinopathieën zoals de ZvP. Pilot studies bij de mens hebben hogere doses van Ambroxol onderzocht en toonden aan dat Ambroxol veilig kan worden gegeven. Ons doel is om het effect van Ambroxol te bepalen als een potentiële nieuwe behandeling voor patiënten met de ZvP die drager zijn van een GBA-mutatie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de werkzaamheid van Ambroxol versus placebo te vergelijken op de MDS-UPDRS deel III, als motorische subscore in de "praktische gedefinieerde OFF-medicatie toestand" bij patiënten ziekte van Parkinson en een GBA-mutatie. De hypothese is dat Ambroxol geassocieerd zal zijn met verminderde MDS-UPDRS III scores op het tijdstip van 60 weken na een wash-out periode van 12 weken.

Secundaire doelstellingen zijn:

Bepalen van het verschil na 60 weken tussen de Ambroxol en placebo behandelde groep in:

- veiligheid en verdraagzaamheid in de bestudeerde populatie
- de GCase-activiteit van patiënten met ZvP met een GBA mutatie
- striatale F-DOPA opname gemeten met [18]F-DOPA PET-scan tussen de Ambroxol behandelde groep en placebo behandelde groep.
- Resting-state functionele en structurele connectiviteit gemeten middels MRI
- de integriteit van de nigrostriatale vezels die de substantia Nigra en Putamen verbinden door diffusie-tensor beeldvorming (DTI) -tractografie
- kwaliteit van leven middels de Parkinson's disease 39 item Quality of Life questionnaire (PDQ-39)
- non-motor symptomen middels Non Motor symptoms scale (NMSS)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Levodopa equivalente dosering (LED)

Onderzoeksopzet

Deze studie is ontworpen als een prospectieve placebo-gecontroleerde studie met een wash-out design bij patiënten met de ZvP die drager zijn van een GBA-mutatie. Tijdens een blootstellingsperiode van 48 weken zullen patiënten Ambroxol of placebo zelf via orale weg innemen, gevolgd door eindbeoordeling 12 weken later. Tussen 48 en 60 weken zullen de patiënten placebo medicatie innemen. Patiënten zullen beginnen met orale tabletten van Ambroxol of placebo, die zal toenemen met 600mg per week, tot een maximum van 3 keer 600mg per dag gedurende een periode van 48 weken. Metingen bij de baseline en na 60 weken zullen zijn: motorische beoordeling (MDS-UPDRS deel 3) in dopaminerge OFF-medicatie staat, niet-motorbeoordelingen; waaronder neuropsychologische beoordeling en een zelfbeoordeling over het kwaliteit van leven, bepaling van GCase-activiteit in perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC's), F-DOPA PET en MRI. Motorische beoordelingen (MDS-UPDRS deel 3) vinden daarnaast plaats na 12, 24, 36, 48 en 72 weken in een gedefinieerde dopaminergische OFF-medicatie staat. GCase-activiteit meting zal bij baseline, 48 en 60 weken worden gemeten. De potentiële bijwerkingen van Ambroxol worden nauwkeurig geregistreerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten beginnen met het oraal innemen van tabletten Ambroxol 600mg of placebo, dit zal toenemen met 600mg per week tot maximaal 3 maal 600mg per dag gedurende een periode van 48 weken. Na 48 weken zullen alle deelnemers gedurende de laatste 12 weken overschakelen op placebo.

Inschatting van belasting en risico

Voordat deelnemers worden geïncludeerd en na 48 weken zal een elektrocardiogram (ECG) en een laboratoriumbloedtest worden uitgevoerd tijdens een bezoek aan het UMCG. Deelnemers zullen in een tijdsperiode van 72 weken 8 onderzoeksmetingen ondergaan. Bij baseline en na 60 weken omvatten de metingen een F-DOPA PET-scan, MRI, een bloedafname (40 mL), motorische beoordeling (MDS-UPDRS III),

één cognitieve beoordeling (MoCA) en twee vragenlijsten. Op 12, 24, 36, 48 en 72 weken zal follow-up van motorische beoordeling (MDS-UPDRS III) worden uitgevoerd in het UMCG. Bij 48 weken zal een extra bloedafname (40 mL) plaatsvinden. De stralingsbelasting is gerelateerd aan de stralingslast van PET-scans, d.w.z. F-Dopa PET, met een totale stralingslast van 2x 5,2mSv (met 200 MBQ-injectie) en een 2x extra low-dosis CT van 1,5 mSv. De totale stralingsbelasting is daarom in 72 weken 13.4mSv. Het verwachte risico dat is geassocieerd met de onderzoeksbehandeling is laag. Ambroxol is beschikbaar voor volwassenen en kinderen in lage doses in meer dan 50 landen gedurende al meer dan 30 jaar. Studies met mensen hebben in een langere periode hogere doses onderzocht en hebben aangetoond dat Ambroxol veilig kan worden gegeven. Potentiële bijwerkingen van Ambroxol worden echter nauwkeurig bijgehouden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Diagnose ziekte van Parkinson volgens de Movement Disorders Society (MDS) criteria <10 jaar.
- Patiënten met de ziekte van Parkinson en een GBA mutatie
- Bereid zijn om mee te werken en informed consent te tekenen
- Bereid en geschikt om de medicatie zelf in te nemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet geïnformeerd willen worden over onvoorziene klinische bevindingen
- Zwangerschap en borstvoeding gevende vrouwen,
- Implantatie van diepe hersen stimulatie (DBS) systeem
- MRI incompatibele implantaten in het lichaam

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2023
Aantal proefpersonen:	80

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ambroxol
Generieke naam: Ambroxol
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2021-001833-38-NL
CCMO	NL77347.042.22