

Werkzaamheid en veiligheid van hydralazine in combinatie met valproaat voor het behandelen van hypocretinedeficiëntie bij recent ontstane narcolepsie: een pilotstudie

Gepubliceerd: 13-01-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair doel: het meten van de effectiviteit van de combinatie van hydralazine en valproaat voor het verminderen van de symptomen van NT1. Secundaire doelen:- het meten van de veiligheid van de combinatie van hydralazine en valproaat bij NT1...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hydralazine en valproaat bij recent ontstane narcolepsie

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

hypersomnie, narcolepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hydralazine, hypocretine, narcolepsie, valproaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wekelijkse kataplexiefrequentie (compleet of partieel) gemeten met een dagboek voor en na behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in overmatige slaperigheid overdag (gemeten met de Epworth Sleepiness Scale).
- Verandering in de fragmentatieindex, slaapefficiëntie en REM-latentie op de polysomnografie.
- Verandering in gemiddelde slaaplatentie en/of sleep-onset REM periods tijdens de multiple sleep latency test.
- Bijwerkingen.
- Verandering in bloeddruk tijdens het onderzoek.
- Toename in hypocretine-1 concentratie in de liquor cerebrospinalis bij de patiënten die na behandeling een ESS < 12, een verbetering van de ESS met meer dan 4 punten en/of een afname in de wekelijkse kataplexiefrequentie hebben van meer dan 75%.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Narcolepsie met kataplexie (ook narcolepsie type 1 of NT1 genoemd) is een ernstige, en beperkende slaap-waakstoornis gekenmerkt door overmatige slaperigheid overdag en kataplexie (een verlies van dwarsgestreepte spierspanning uitgelokt door sterke emoties). De beste marker voor de ziekte is een hypocretine-deficiëntie. Hypocretine-1 kan in de liquor cerebrospinalis gemeten worden en is laag of afwezig bij NT1. Deze sterke afname van de hypocretineconcentratie in de liquor kan komen door het verdwijnen van de hypocretine-producerende neuronen of afwezigheid van hypocretineproductie in de verder nog intacte neuronen. Onze hypothese is dat de hypocretinedeficiëntie veroorzaakt wordt door epigenetische remming van de expressie van het gen dat codeert voor hypocretine. Om dit te testen, hebben we al eerder promotermethylering van het hypocretinegen aangetoond ex vivo. Onze resultaten ondersteunen de voornoemde hypothese. Vanwege het feit dat promotermethylering een reversibel proces is, zijn wij van plan een pilotstudie te verrichten om het effect van epigenetische medicatie op de klachten van NT1 patiënten te onderzoeken. De combinatie van hydralazine en valproaat heeft bij meerdere aandoeningen gekenmerkt door promotermethylering aangetoond werkzaam te zijn. Zodoende zijn wij van plan NT1 patiënten met de combinatie van deze twee medicamenten te behandelen.

Doel van het onderzoek

Primair doel: het meten van de effectiviteit van de combinatie van hydralazine en valproaat voor het verminderen van de symptomen van NT1.

Secundaire doelen:

- het meten van de veiligheid van de combinatie van hydralazine en valproaat bij NT1 patiënten;
- het uitzoeken of klinische effectiviteit van de combinatie van medicamenten ook gereflecteerd wordt in een toename van hypocretine-1 in de liquor cerebrospinalis.

Onderzoeksopzet

Open-label pilotonderzoek bij 8 patiënten met recent ontstane NT1 (<5 jaar na de eerste symptomen). Alle patiënten ontvangen een dagelijkse dosis oraal toegediende hydralazine en valproaat gedurende 6 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen 3dd 25-50mg hydralazine en 30mg/kg valproaat verdeeld over 2 toedieningsmomenten per dag gedurende 6 weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen potentieel direct voordeel hebben van deelname aan het onderzoek, in het geval onze hypothese bewaarheid wordt.

Behandeling

Zowel hydralazine als valproaat zijn geregistreerde medicamenten voor de behandeling van respectievelijk hypertensie en epilepsie. Er is uitgebreide ervaring met beide middelen en de risico's zijn beperkt en uitgebreid beschreven (zie ook de SmPC van beide middelen). De onderzoekers hebben ervaring met het voorschrijven van valproaat voor de behandeling van epilepsie. Daarnaast wordt hydralazine in lagere doseringen gegeven dan gebruikelijk is voor de behandeling van hypertensie. Belangrijke bijwerkingen van hydralazine zijn een op lupus erythematosus lijkend syndroom en hypotensie. Acetyleringsonderzoek wordt verricht om de kans op een van deze bijwerkingen te verkleinen. Ernstig, maar zeldzame bijwerkingen van valproaat zijn lever- en pancreasfalen (met name bij mitochondriële enzymdeficiënties bij kinderen onder de 2 jaar) en teratogeniciteit. Bij volwassenen komen deze bijwerkingen echter heel zelden voor. Laboratoriumonderzoek en zwangerschapstesten worden verricht om leverfunctie te monitoren en zwangerschappen uit te sluiten.

Laboratoriumonderzoek

Bloedafname kan pijn en/of een blauwe plek veroorzaken. Ook flauwvallen is mogelijk. In dat geval wordt de deelnemer gevraagd direct te gaan liggen.

PSG en MSLT

Deze slaaponderzoeken, die grofweg een dag duren, vormen een tijdsinvestering voor de patiënt. Daarnaast zijn deze niet-invasieve methoden over het algemeen niet vervelend voor patiënten.

Lumbaalpunctie

Alleen bij de vooraf gedefinieerde subgroep van de deelnemers zal een lumbaalpunctie worden verricht. Pijn is de belangrijkste belasting voor de patiënt. Flauwvallen is zeldzaam, omdat patiënten reeds liggen. Een frequent voorkomende bijwerking van de procedure is hoofdpijn die verdwijnt bij plat liggen. Vaak verdwijnt die hoofdpijn spontaan, maar soms moet de opening van de punctie die de hoofdpijn veroorzaakt middels een zogenaamde blood patch gedicht worden tijdens een tweede punctie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300RC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Voldoen aan de ICSD3 criteria voor narcolepsie type 1, o.a. een hypocretin-1 concentratie in de liquor van $<110\text{pg/mL}$ (slaapdeprivatie moet uitgesloten zijn);
- Recente (<5 jaar geleden) start van narcolepsiesymptomen.
- Epworth Sleepiness Score bij het begin van het onderzoek ≥ 14 .
- >7 kataplexieaanvallen per week.
- Regulier slaap-waakritme.
- BMI tussen de 18 en 35 kg/m^2 .
- Voor vrouwen: het gebruik van een medisch geaccepteerde anticonceptiemethode vanaf minstens 2 maanden voor de eerste dosering van studiemedicatie en geen intentie om tijdens de duur van het onderzoek of binnen 30 dagen daarna de anticonceptie te discontinueren. Geen zwangerschap gepland voor het jaar na

inclusie.

- Intentie en mogelijkheid om het onderzoeksprotocol te doorlopen.
- Intentie en mogelijkheid om geschreven informed consent te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van psychotrope medicatie gedurende de 6 weken voor deelname aan het onderzoek, met uitzondering van stimulantia: in dat geval geen gebruik gedurende de week voor deelname aan het onderzoek.
- Farmacologische behandeling voor hypertensie of epilepsie.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Werk dat nachtdiensten vereist.
- Andere door een arts gediagnosticeerde klinisch relevante ernstige medische, gedrags- of psychiatrische stoornissen, met name hartfalen door aortastenose en posturele hypotensie.
- Een contraindicatie voor het gebruik van hydralazine of valproaat.
- Klinisch relevante afwijkingen in het laboratoriumonderzoek dat wordt verricht bij de baseline-visite.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	27-07-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2019-003671-19-NL
CCMO	NL71534.058.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-06-2024
Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely