

Gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebogecontroleerde 4-way cross-over studie om de farmacodynamiek en farmacokinetiek van orale en intraveneuze S-ketamine bij gezonde vrijwilligers te beoordelen

Gepubliceerd: 11-06-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelen* Om de effecten van PO en IV S-ketamine en de metaboliet S-norketamine op functionele CNS-tests te onderzoeken tot 6 uur (acute effecten) en 24 uur (vertraagde effecten) na toediening met NeuroCart-testbatterij bij gezonde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55261

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PKPD van Orale vs IV S-Ketamine in HV

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Depressie, depressieve stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, S-Ketamine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid / veiligheidseindpunten

- tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (AE's) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's)
- bijwerkingen die leiden tot vroegtijdige stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel
- epileptische aanvallen als gevolg van TMS
- laboratoriumveiligheid, vitale functies en ECG

Farmacokinetische eindpunten

Farmacokinetische variabelen (inclusief maar niet beperkt tot C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, klaring (CL), V_{ss} , terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$)) voor de verschillende verbindingen en metabolieten zullen worden geëvalueerd indien dit nodig wordt geacht. Voor analyse zullen concentraties van S-ketamine, S-norketamine en S-hydroxynorketamine worden verkregen in plasma, volgens het schema in tabel 1. Gegevens kunnen worden gebruikt voor PK- of PK-PD-modellering.

Farmacodynamische eindpunten

NeuroCart

- Saccadische oogbewegingen
- Soepele oogbewegingen
- Lichaamszwaai
- Adaptieve tracking
- Visual Analog Scales (VAS) Bond en Lader
- Bow met visuele analoge schaal (VAS)
- Digit Symbol Substitution Test (DSST)

TMS-EMG

- rMT gemeten met TMS met enkele puls
- Piek-tot-pek amplitude van de MEP verkregen met enkele puls TMS
(stimulatie-intensiteit: 120% rMT)
- Korte intracorticale remming (SICI) gemeten met gepaarde puls TMS bij een
interstimulus
- Interval (ISI) van 2 ms (stimulatie-intensiteit: conditioneringspuls 80% rMT,
testpuls: 120% rMT)
- Lange intracorticale remming (LICI) gemeten met gepaarde puls-TMS bij ISI's
50, 100 en 300 ms (stimulatie-intensiteit: conditionering en testpuls 120% rMT).

TMS-EEG

- Amplitude van het door TMS opgewekte potentieel (TEP) gemeten met TMS met
enkele puls en TMS met gepaarde puls bij ISI's 2, 50, 100 en 300 ms

EEG

- EEG in rusttoestand
- P300 / actieve auditieve oddball
- 40Hz auditieve steady-state respons (ASSR)
- Auditieve sensorische poort (ASG)

Secundaire uitkomstmaten

Oxford ETB

- Facial Expression Recognition Task (FERT) - perceptie van sociale signalen
- Emotionele categoriseringstaak (ECAT) - aandacht voor affectieve informatie
- Faces Dot Probe Task (FDOT) - aandacht voor affectieve informatie
- Emotional Recall Task (EREC) - geheugen voor affectieve informatie
- Emotional Recognition Memory Task (EMEM) - geheugen voor affectieve informatie

MEQ30

- score op *mystiek* (subdomein)
- score op *positieve stemming* (subdomein)
- score op *ruimte / tijd* (subdomein)
- score op *onuitsprekelijkheid* (subdomein)

Verkennde doelstelling

* De relatie tussen persoonlijkheidskenmerken en individuele respons op

S-ketamine beoordelen met behulp van de Nederlandse Persoonlijkheidsvragenlijst

(NPV), Cloninger Temperament and Character Inventory (TCI) en Spielberger

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandelingsresistente depressieve stoornis (TR-MDD) is een ernstige en mogelijk dodelijke psychiatrische aandoening met een levenslange prevalentie tot 2%. De niet-competitieve glutamaat N-Methyl-D-aspartaatreceptor (NMDAR)-antagonist ketamine vertoont een snelle antidepressieve werkzaamheid 24 uur na toediening aan TR-MDD-patiënten. Het is daarom een **unieke verbinding wat betreft het ontstaan **van antidepressieve effecten in vergelijking met de conventionele monoaminerge antidepressiva, en wordt daarom momenteel onderzocht als een mogelijke behandeling voor TR-MDD bij klinische praktijk.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- * Om de effecten van PO en IV S-ketamine en de metaboliet S-norketamine op functionele CNS-tests te onderzoeken tot 6 uur (acute effecten) en 24 uur (vertraagde effecten) na toediening met NeuroCart-testbatterij bij gezonde proefpersonen
- * Om de effecten van PO en IV S-ketamine en de metaboliet S-norketamine op de corticale prikkelbaarheid te onderzoeken tot 6 uur (acute effecten) en 24 uur (vertraagde effecten) na toediening met TMS-EEG en TMS-elektromyografie (EMG) bij gezonde proefpersonen

Secundaire doelstellingen

- * Onderzoeken van effecten van PO en IV S-ketamine en de metaboliet S-norketamine op emotionele verwerking met ETB 24 uur na toediening (vertraagde effecten) bij gezonde vrijwilligers
- * Onderzoeken van de effecten van PO en IV S-ketamine en de metaboliet S-norketamine op hersenactiviteit tot 6 uur (acute effecten) en 24 uur (vertraagde effecten) na toediening met EEG bij gezonde proefpersonen
- * De farmacokinetiek en farmacodynamiek van IV versus oraal S-ketamine en de metaboliet S-norketamine verder karakteriseren
- * De subjectieve dissociatieve effecten van S-ketamine en de metaboliet S-norketamine retrospectief karakteriseren met behulp van de Mystical Experiences Questionnaire (MEQ30)

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel dummy, placebogecontroleerd, 4-way crossover-onderzoek bij 16 gezonde proefpersonen. De studie bestaat uit een

medische screening (vanaf 6 weken voorafgaand aan bezoek 1) en een trainingsperiode (vanaf 3 weken voorafgaand aan bezoek 1) om ervoor te zorgen dat proefpersonen voldoen aan de criteria om in aanmerking te komen, gevolgd door 4 perioden in de kliniek (van ongeveer 2 dagen) met een wash-out periode van 14 tot 21 dagen, waarin proefpersonen terugkeren voor een kort bezoek waarbij PD-metingen worden uitgevoerd op dag 7 na toediening. Een laatste vervolfbezoek vindt minimaal 14 dagen na de laatste dosis plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

S-ketamine 0,2 mg / kg drank in enkelvoudige dosis S-ketamine 0,45 mg / kg drank in enkelvoudige dosis S-ketamine 0,4 mg / kg IV gedurende 40 minuten Placebo: intraveneuze zoutoplossing, orale oplossing (dubbele dummy)

Inschatting van belasting en risico

Intranasal S-ketamine is door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van TR-MDD en intraveneuze S-ketamine is goedgekeurd voor anesthesie en/of pijnbehandeling in verschillende EU-landen, waaronder Nederland. S-ketamine wordt in de huidige studie echter in lagere (antidepressiva/subanesthetische) doseringen toegediend. S-ketamine heeft acute psychomimetische effecten bij de geplande dosisniveaus in deze studie die eerder goed gekarakteriseerd zijn. In hogere doseringen is het een verdovend middel met een gunstig veiligheidsprofiel. Psychomimetische symptomen zoals hierboven beschreven, zullen na verloop van tijd afnemen en verdwijnen 4 tot 6 uur na toediening. Desalniettemin blijven de proefpersonen 24 uur na toediening onder toezicht in de kliniek en worden ze alleen door een arts ontslagen als hun medische toestand dit toelaat. De proefpersonen zullen tijdens de verschillende behandelingen nauwkeurig worden gecontroleerd op eventuele nadelige symptomen. Bovendien mogen proefpersonen geen auto besturen en mogen ze zich niet bezighouden met activiteiten waarvoor voertuigen of gevaarlijke machines nodig zijn na toediening van S-ketamine. Daarom, mits het protocol wordt nageleefd, zullen zorgvuldige observatie en medisch beheer het bijbehorende risico in deze studie minimaliseren.

Preklinische gegevens kunnen van minder belang zijn omdat er uitgebreide klinische ervaring bestaat voor zowel racemisch ketamine als S-ketamine. Klinisch gebruik is echter vaak van korte duur. Daarom zijn langetermijneffecten bij mensen meestal waargenomen door meldingen van recreatief misbruik. In het huidige onderzoek worden er telkens slechts enkele doses toegediend.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde vrouwelijke of mannelijke proefpersonen van 18 tot 45 jaar oud. Een gezonde status wordt gedefinieerd door het ontbreken van bewijs van actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische, chirurgische en psychiatrische voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen electrocardiogram (ECG), hematologie, bloedchemie en urineonderzoek.
2. In staat om deel te nemen en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studiebeperkingen.
3. Het gebruik van elke vorm van anticonceptie is vereist voor heteroseksuele proefpersonen die zwanger kunnen worden en die tijdens het onderzoek seksueel actief zijn, hetzij gebruikt door de proefpersoon, hetzij door hun seksuele partner.

4. Bekwaam om Engels te lezen en te begrijpen op een voldoende hoog niveau om deel te nemen aan de ETB.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positieve test voor misbruik van drugs bij screening of pre-dosis.
2. De proefpersoon heeft een positieve zwangerschapstest.
3. Voorgeschiedenis (binnen 3 maanden voor screening) van alcoholgebruik dat gemiddeld meer dan 2 standaard drankjes per dag overschrijdt.
4. Geschiedenis of symptomen van een significante ziekte, inclusief (maar niet beperkt tot), neurologische, endocriene, cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, lever- of nieraandoeningen.
5. De proefpersoon heeft een eerdere of huidige, of een familiegeschiedenis van, een klinisch significante psychiatrische stoornis, waaronder een stoornis in het middelengebruik.
6. Een geschiedenis of familiegeschiedenis van epilepsie, toevallen of convulsies.
7. Heeft metalen voorwerpen in de hersenen of schedel.
8. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van intracraniële massa-laesie, hydrocephalus en/of hoofdletsel of trauma.
9. Heeft een cochleair implantaat of een geïmplanteerde diepe hersenstimulator.
10. Abnormaal slaappatroon (bijv. nachtdiensten werken).
11. Rustende motorische drempel (rMT) van meer dan 75% van de maximale output van de stimulator, gemeten met TMS-EMG tijdens screening.
12. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 mmHg tijdens screening. De meting kan vóór randomisatie worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of kan als klinisch irrelevant worden beschouwd voor gezonde proefpersonen.
13. Gebruik van medicijnen binnen 14 dagen na toediening van onderzoeksgeneesmiddelen of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is).
14. Gebruik van meer dan 5 sigaretten (of andere tabaks- of nicotineproducten met een equivalente nicotinedosis) dagelijks in de voorgaande maand vóór de eerste dosis, en/of niet in staat of niet bereid om niet te roken tijdens de interne periodes.
15. Regelmatig recreatief gebruik van illegale drugs (met name ketamine) binnen 12 maanden na screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-08-2021
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ketanest-S®
Generieke naam:	Esketamine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2021
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: 28424

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-002083-31-NL
CCMO	NL73916.056.20
OMON	NL-OMON28424