

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 2-way cross-over studie om de farmacologische omkering van door biperiden geïnduceerde cognitieve effecten door donepezil bij gezonde oudere proefpersonen te karakteriseren

Gepubliceerd: 20-11-2024 Laatste bijgewerkt: 22-12-2024

Primaire doelstelling • Beoordelen van het vermogen van donepezil om biperiden-geïnduceerde effecten op adaptieve tracking op tijdstip 4 uur om te keren
Secundaire doelstellingen • Evalueren van de PK van donepezil en biperiden • Onderzoek naar...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Geestelijke achterstandstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57117

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biperiden-challenge teruggedraaid door donepezil

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

Cognitieve beperking, dementie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR-funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biperiden, Cognitie, Donepezil, Ouderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Adaptieve tracking:

- Gemiddelde adaptieve tracking performance (%)

Secundaire uitkomstmaten

Plasma-PK-parameters afgeleid door niet-compartmentele analyse:

- Donepezil: C_{max}, AUC₀₋₂₄, t_{max}
- Biperiden: C_{max}, AUC_{0-laatste}, t_{max}

Adaptieve tracking:

- Gemiddelde adaptieve tracking performance (%)

Statische pupilmeting:

- Linker- en rechterpupil:iris-verhoudingen

N-Back-taak (0-, 1- en 2-back):

- Gemiddelde reactietijd (msec)
- Nauwkeurigheid ([aantal correct * aantal incorrect] / totaal)

Beoordeling van de speekselstroom

- (g/3 minuten)

Adaptieve tracking:

- Gemiddelde adaptieve tracking performance (%)

Statische pupilmeting:

- Linker- en rechterpupil:iris-verhoudingen

N-Back-taak (0-, 1- en 2-back):

- Gemiddelde reactietijd (msec)
- Nauwkeurigheid ($[\text{aantal correct} * \text{aantal incorrect}] / \text{totaal}$)

Beoordeling van de speekselstroom

- (g/3 minuten)

Adaptieve tracking:

- Gemiddelde adaptieve tracking performance (%)

Saccadische oogbewegingen:

- Saccadische pieksnelheid (graden/seconde)
- Saccadische onnauwkeurigheid (%)
- Saccadische reactietijd (sec)

Vloeiende achtervolgingsoogbeweging:

- Percentage van de tijd dat de ogen van het onderwerp het doel soepel

achtervolgen

Statische pupilmeting:

- Linker- en rechterpupil: irisverhoudingen

Lichaamszwaai:

- Antero-posterieure zwaai (mm)

N-Back-taak (0-, 1- en 2-back):

- Gemiddelde reactietijd (msec)
- Nauwkeurigheid ([aantal correct * aantal onjuist] / totaal)

Visuele verbale leertest (VVLT):

- Onmiddellijke herinnering (aantal correct)
- Vertraagde herinnering (aantal correct)
- Vertraagde herkenning (aantal correct en reactietijd)

Kwantitatieve elektro-encefalografie (qEEG):

- Vermogen in alfa frequentiebanden [dB]
- Vermogen in bètafrequentiebanden [dB]
- Vermogen in gammafrequentiebanden [dB]
- Vermogen in deltafrequentiebanden [dB]
- Vermogen in thetafrequentiebanden [dB]

Auditieve gebeurtenisgerelateerde potentialen (ERP's):

- MMN (amplitude [μ V2]; latentie [msec])
- P300, P3a (amplitude [μ V2]; latentie [msec])
- P300, P3b (amplitude [μ V2]; latentie [msec])
- ASSR (amplitude [μ V2]; fasevergrendelingsfactor)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acetylcholine (ACh) is een belangrijke neurotransmitter die een cruciale fysiologische rol speelt in cognitieve processen zoals geheugen en aanhoudende aandacht. Het is betrokken bij de pathofysiologie van neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer (AD) en neuropsychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie. Anticholinerge farmacologische uitdagingen zijn gebruikt om op betrouwbare wijze symptomen van cognitieve stoornissen te

induceren bij gezonde proefpersonen, waarbij de klinische symptomen van deze aandoeningen worden nagebootst. Deze challenges induceren tijdelijke, omkeerbare cognitieve tekorten door de neurotransmissie van ACh te beïnvloeden, waardoor ze waardevolle hulpmiddelen zijn voor het onderzoeken van de farmacodynamische (PD) effecten van nieuwe procholinerge verbindingen die momenteel in ontwikkeling zijn.

De muscarine-1 (M1) acetylcholine receptor (mAChR) wordt wijdverbreid tot expressie gebracht in het menselijke centrale zenuwstelsel (CZS) en is betrokken bij neurocognitieve functies. De selectieve M1 mAChR antagonist biperideen is aangetoond het episodisch en werkgeheugen, selectieve aandacht en post-error processing te verstoren. Verbindingen die de bloed-hersenbarrière kunnen passeren en specifiek gericht zijn op M1-AChR, zijn in ontwikkeling om cognitieve stoornissen te behandelen. Een farmacologische challenge-studie met een anticholinerg middel zou kunnen dienen als een methode om in de vroege stadia van de ontwikkeling van nieuwe M1-AChR-agonisten het eerste bewijs van het mechanisme (PoM) te leveren [Bakker et al., 2021]. Het CHDR heeft eerder de effectiviteit bevestigd van een farmacologische challenge-methode met behulp van de oraal (PO) toegediende, relatief selectieve M1-AChR-antagonist biperideen. De belangrijkste beperking van dit challenge-model was echter de variabele plasmafarmacokinetiek (PK) [Bakker et al., 2021]. In een daaropvolgende studie werd intraveneuze (IV) toediening van biperideen onderzocht als alternatief voor orale biperideen voor de farmacologische challenge, waarbij een verminderde PK-variabiliteit bij gezonde oudere proefpersonen werd onthuld (gegevens in het dossier). Bovendien konden significante verschillen tussen 2,6 mg IV biperiden en placebo direct na het beëindigen van de 60 minuten durende infusie worden waargenomen bij verschillende PD-metingen.

In deze studie willen we de gevalideerde IV-toegediende biperiden gebruiken als een farmacologische challenge en onderzoeken of de waargenomen PD-effecten kunnen worden teruggedraaid door de acetylcholinesteraseremmer donepezil. Deze aanpak zal worden geëvalueerd voordat het model wordt gebruikt in een PoM-studie met nieuwe selectieve M1 mAChR-agonisten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Beoordelen van het vermogen van donepezil om biperiden-geïnduceerde effecten op adaptieve tracking op tijdstip 4 uur om te keren

Secundaire doelstellingen

- Evalueren van de PK van donepezil en biperiden
- Onderzoek naar procholinerge effecten van donepezil op een selectie van PD-beoordelingen op tijdstip 2,5 uur.
- Beoordelen van het vermogen van donepezil om biperiden-geïnduceerde effecten

op PD-beoordelingen uitgevoerd op tijdstip 4 uur en 24 uur om te keren.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 2-way crossover onderzoek in één centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

• IV biperideenlactaat (Akineton®) 2,6 mg • Donepezilhydrochloride 10 mg (Navazil®) • Placebo

Inschatting van belasting en risico

Biperiden is een selectieve en competitieve antagonist van M1 mAChR's, bekend om het produceren van voorspelbare en meetbare concentratieafhankelijke centrale anticholinerge effecten bij mensen. Het primaire doel van deze studie is om tijdelijke cognitieve tekorten in geheugen, aandacht, visuomotorische coördinatie en fijne motoriek te induceren door selectief centrale M1 mAChR's te antagoniseren met 2,6 mg IV biperiden en deze effecten om te keren met 10 mg orale donepezil. Zowel biperiden- als donepezildoseringen worden op de markt gebracht, regelmatig gebruikt in klinische settings en zijn eerder gebruikt bij CHDR, waar ze veilig en goed verdragen bleken te zijn. Als gevolg hiervan wordt het risico op ernstige of zware bijwerkingen gerelateerd aan biperiden of donepezil als zeer laag beschouwd.

Hoewel de primaire focus ligt op centraal gemedieerde M1 mAChR cognitieve effecten, zijn perifere M1 mAChR-gemedieerde anticholinerge effecten ook mogelijk, maar deze zullen naar verwachting minimaal zijn en zullen nauwlettend worden gecontroleerd tot 24 uur na toediening. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van cognitieve stoornissen, psychiatrische stoornissen, middelenmisbruik, delirium of personen die gelijktijdig anticholinerge medicatie gebruiken, worden uitgesloten. Aangezien anticholinerge effecten naar verwachting binnen 8 uur na het stoppen van de IV-infusie zullen verdwijnen en biperiden waarschijnlijk binnen 24 uur zal verdwijnen, blijven de proefpersonen ten minste 24 uur na toediening in de klinische onderzoeksafdeling en worden ze nauwlettend gevolgd tijdens de follow-up periode.

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

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van ≥ 65 tot 80 jaar, inclusief bij screening
- 2) Proefpersonen moeten een body mass index (BMI) hebben van 18,0 tot 32,0 kg/m², inclusief. Proefpersonen moeten minimaal 50 kilogram wegen.
- 3) Proefpersonen moeten voldoen aan de hartslagvereisten: 45 - 100 slagen per minuut, gemeten bij screening in rust (nadat de proefpersoon ≥ 5 minuten op zijn rug heeft gelegen).
- 4) Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen om geen sperma te doneren vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
- 5) Proefpersonen moeten ermee instemmen om geen bloed of bloedproducten te doneren tijdens de studie en tot 3 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
- 6) Proefpersonen moeten de verplichtingen van de studie kunnen begrijpen en effectief kunnen communiceren met de onderzoeker en het personeel van de locatie.

7) Proefpersonen moeten in staat zijn om deel te nemen, bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereid zijn om alle studieprocedures en -beperkingen na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarvan de behandeling de uitvoering zou kunnen verstoren, of die een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon naar het oordeel van de onderzoeker (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, ademhalingsfrequentie, lichaamstemperatuur) en 12-leads elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker oordeelt dat ze geen klinische relevantie hebben.
- 2) Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemisch panel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.
- 3) Proefpersonen hebben een huidige of voorgeschiedenis van een klinisch relevante psychiatrische stoornis zoals geclassificeerd volgens DSMIV of DSM 5 (bijv. psychotische stoornis, bijv. schizofrenie/schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis type I of type II, persoonlijkheidsstoornis, ernstige depressieve stoornis/aanhoudende depressieve stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, paniekstoornis, anorexia nervosa, boulimia nervosa, gegeneraliseerde angststoornis (GAS), posttraumatische stressstoornis (PTSS), autismespectrumstoornis (ASS), slaapstoornissen en eerdere delirium).
- 4) Proefpersonen hebben een voorgeschiedenis of klinisch bewijs van een ziekte en/of het bestaan ^{**}van een chirurgische of medische aandoening (bijv. maagbypass) die de ADME van de studiebehandeling zou kunnen verstoren.
- 5) Proefpersonen hebben een persoonlijke of familiegeschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom (QT-interval gecorrigeerd voor HR met behulp van de formule van Friderica [QTcF] van >450 milliseconden voor mannelijke proefpersonen of >470 milliseconden voor vrouwelijke proefpersonen tijdens rust-ECG bij screening) of plotselinge dood.
- 6) Proefpersonen hebben een Mini Mental State Examination (MMSE)-score <25 bij screening
- 7) Proefpersonen hebben een ziekte die verband houdt met cognitieve stoornissen.
- 8) Proefpersonen hebben een voorgeschiedenis van ernstige allergieën of een voorgeschiedenis van een anafylactische reactie op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicijnen of voedsel (niet-actieve hooikoorts is acceptabel; actieve, medisch onbehandelde hooikoorts is toegestaan, indien

acceptabel geacht door de onderzoeker).

9) Proefpersonen hebben een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor biperideen of voor de hulpstoffen die worden gebruikt in de biperideenformulering.

10) Proefpersonen hebben een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor donepezil en piperidinederivaten of voor de hulpstoffen die in de donepezilformulering worden gebruikt.

11) Proefpersonen hebben een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere acetylcholinesteraseremmers.

12) Proefpersonen hebben een positieve test op Hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), Hepatitis C-antilichaam (HCV-antilichaam) of humaan immunodeficiëntievirusantilichaam (HIV-antilichaam) bij screening.

13) Proefpersonen hebben een positieve urinedrugtest (UDS) of alcoholtest bij screening of opname op de afdeling voor klinische opname, bevestigd door herhaalde tests.

14) Proefpersonen consumeren gemiddeld meer dan 2 alcoholische dranken per dag of meer dan 14 alcoholische dranken per week binnen ≤ 7 dagen na dag *1 of consumeren alcohol binnen 24 uur na dag *1.

15) Proefpersonen roken >5 sigaretten (of equivalent) per dag of gebruiken tabak of nicotinehoudende producten (inclusief e-sigaretten en pleisters) voorafgaand aan de screening. Roken is verboden vanaf 14 dagen voor de dosering tot EOS.

16) Proefpersonen hebben een overmatige cafeïneconsumptie, gedefinieerd als >800 mg per dag vanaf 7 dagen voor elke toediening van het onderzoeksgeneesmiddel tot 24 uur voor de dosering. Proefpersonen onthouden zich van cafeïnehoudende producten gedurende 24 uur voorafgaand aan elke dosering en tijdens de studie tot ontslag uit de klinische eenheid. Op andere momenten tijdens de studie mogen proefpersonen niet meer dan 800 mg cafeïne per dag consumeren. Cafeïnehoeveelheden worden als volgt gedefinieerd: één kop koffie bevat 100 mg cafeïne; één kop thee, of één glas cola, of een drankje chocolade (puur: 100 g, melk 200 g) bevat ongeveer 40 mg cafeïne; één fles Red Bull bevat ongeveer 80 mg cafeïne.

17) Proefpersonen hebben voorgeschreven of OTC-medicijnen gebruikt zoals uiteengezet in sectie 4.4.2, met uitzondering van paracetamol (tot 4 g/dag) en ibuprofen (tot 1200 mg/dag), ≤ 14 dagen of <5 t_{1/2} (afhankelijk van welke langer is) vóór dag 1. Andere uitzonderingen kunnen worden gemaakt naar goeddunken van de onderzoeker.

18) Proefpersonen hebben alternatieve/complementaire geneesmiddelenproducten (bijv. kruidensupplementen, creatine, sportsupplementen) gebruikt ≤ 7 dagen vóór dag 1.

19) Proefpersonen hebben een andere gelijktijdige ziekte of aandoening die de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren of waarvoor de gelijktijdige behandeling de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren, of die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon in deze studie.

20) Proefpersonen hebben deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel binnen 90 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling of

meer dan 4 keer per jaar.

21) Proefpersonen hebben meer dan 500 ml bloed gedoneerd of verloren binnen 90 dagen vóór de screening.

22) Een proefpersoon heeft, naar de mening van de onderzoeker, een aandoening die erop kan wijzen dat de proefpersoon ongeschikt is voor het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	06-01-2025
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2024
Soort:	Eerste indiening
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL87598.056.24