

Onderzoek naar de geschiktheid van de testmethode NeuroKit in het meten van geneesmiddeleneffecten

Gepubliceerd: 03-02-2025 Laatste bijgewerkt: 22-05-2025

Primaire doelstellingen: Kwantificeer de PD-effecten van CZS-actieve verbindingen met verschillende werkingsmechanismen (lorazepam, modafinil en S-ketamine) met NeuroKit en NeuroCart bij gezonde mannelijke en vrouwelijke deelnemers. Beoordeel de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Geestelijke achterstandsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie-onderzoek eerder bij de mens toegepast

Samenvatting

ID

NL-OMON57507

Bron

Onderzoeksportaal

Verkorte titel

Medicijnrespons validatiestudie van NeuroKit

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Stoornissen in hersenen en zenuwen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Overige

Toelichting

N.a.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Saccadische oogbeweging (NeuroKit en NeuroCart)
- Vloeiende oogbeweging (NeuroKit en NeuroCart)
- Adaptieve tracking (NeuroKit en NeuroCart)
- Body sway
- N-Back (NeuroKit en NeuroCart)
- Finger Tapping (NeuroKit en NeuroCart)
- VAS Bowdle (NeuroKit en NeuroCart)
- VAS B&L (NeuroKit en NeuroCart)
- Het 90% betrouwbaarheidsinterval van de verhouding van effectgroottes van NeuroKit en NeuroCart, van elk PD-eindpunt per behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De functie van het centrale zenuwstelsel (CZS) bij mensen kan worden beoordeeld in groepen van neurofysiologische, neuro-endocriene en neuropsychologische effecten. Geneesmiddelen die op het CZS inwerken, beïnvloeden doorgaans meer dan één van deze groepen en beïnvloeden verschillende functionele domeinen binnen elke groep. Dit biedt talloze mogelijkheden om door geneesmiddelen veroorzaakte veranderingen in de CZS-activiteit te meten. Over het algemeen worden verschillende complementaire tests toegepast in vroeg CZS-geneesmiddelenonderzoek, met als doel alle relevante CZS-functionele domeinen te bestrijken die kunnen reageren op geneesmiddeleneffecten zoals sedatie, stimulatie of bewustzijn.

CHDR heeft een CZS-testbatterij ontwikkeld genaamd NeuroCart, bestaande uit gevalideerde neurofysiologische en neuropsychologische beoordelingen om de effecten van PD-geneesmiddelen te kwantificeren. De meest gevoelige beoordelingen omvatten (onder andere) saccadische oogbewegingen als maat voor opwindings, adaptieve tracking van visuomotorische coördinatie en aanhoudende aandacht, vingertikken van visuomotorische coördinatie, soepele volgbewegingen van de ogen en lichaamsbeweging van motorische coördinatie, visuele analoge schalen (VAS) voor subjectieve geneesmiddeleneffecten en N-Back voor werkgeheugen. Daarnaast kunnen er nog verschillende andere tests worden opgenomen, afhankelijk van de onderzoeksvraag en de studiebehandeling.

In eerdere CHDR-studies is aangetoond dat NeuroCart gevoelig is voor de acute effecten van het sedatieve lorazepam, het stimulerende middel modafinil en het dissociatieve S-ketamine, met significante dosis- en concentratieafhankelijke effecten op meerdere NeuroCart-eindpunten. Als zodanig is NeuroCart een nuttig niet-invasief hulpmiddel om het acute PD-profiel van verschillende actieve CZS-verbindingen met verschillende werkingsmechanismen te karakteriseren en deze te relateren aan het respectieve PK-profiel. Eén beperking van de NeuroCart is echter dat de huidige opstelling beperkt is tot de uitvoering van de studie bij CHDR en specifieke studieruimtes.

NeuroKit is door CHDR ontwikkeld als een draagbare en schaalbare versie van NeuroCart. Het omvat een subset van acht NeuroCart-tests, namelijk saccadische oogbewegingen, vloeiende volgbewegingen van de ogen, adaptieve tracking, body sway, N-Back, vingertikken, VAS Bond & Lader en VAS Bowdle. Om de draagbaarheid te vergemakkelijken, is de hardware-opstelling van NeuroKit aangepast, met respectievelijk een virtual reality-bril en een touchscreen-tablet die het computerscherm en toetsenbord van NeuroCart vervangen, en een accelerometer die de potentiometer vervangt bij de implementatie van body sway. De evaluatie van de technische prestaties van individuele NeuroKit-metingen in vergelijking met NeuroCart is afgerond door CHDR, en voorlopige analyses lieten positieve resultaten zien die de volgende stap in het validatieproces rechtvaardigen. Het blijft echter onzeker of en in welke mate de geïmplementeerde wijzigingen de prestaties van NeuroKit in vergelijking met NeuroCart kunnen beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Kwantificeer de PD-effecten van CZS-actieve verbindingen met verschillende werkingsmechanismen (lorazepam, modafinil en S-ketamine) met NeuroKit en NeuroCart bij gezonde mannelijke en vrouwelijke deelnemers.

Beoordeel de verhouding van PD-effecten tussen NeuroKit en NeuroCart voor CZS-actieve verbindingen met verschillende werkingsmechanismen (lorazepam, modafinil en S-ketamine) bij gezonde mannelijke en vrouwelijke deelnemers.

Secundaire doelstellingen:

Kwantificeer de farmacokinetische profielen van lorazepam, modafinil en S-ketamine tijdens PD-metingen op NeuroKit en NeuroCart bij gezonde mannelijke en vrouwelijke deelnemers.

Evalueer de haalbaarheid van Virtual Reality (VR) om NeuroKit saccadische oogbewegingen, soepele volgoogbewegingen en adaptieve trackingbeoordeling uit te voeren onder invloed van een verbinding met dissociatieve effecten (S-ketamine) bij gezonde mannelijke en vrouwelijke deelnemers.

Onderzoeksopzet

Dit is een enkelvoudig centrum, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, placebogecontroleerd, vierweg cross-over farmacologisch validatieonderzoek om het vermogen van de nieuw ontwikkelde CNS-testbatterij NeuroKit te onderzoeken om de farmacodynamische effecten (PD) van CZS-penetrerende geneesmiddelen betrouwbaar te kwantificeren door PD-effecten van geneesmiddelen met duidelijk verschillende werkingsmechanismen te vergelijken met NeuroCart bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Het onderzoek bestaat uit een medische screeningperiode (vanaf 42 dagen voorafgaand aan bezoek 1) om ervoor te zorgen dat proefpersonen voldoen aan de geschiktheidscriteria, inclusief een training over NeuroCart en NeuroKit in een periode tot 21 dagen vóór de eerste toediening van het geneesmiddel, gevolgd door vier gelegenheden van elk drie dagen in de kliniek, gescheiden door een uitwasperiode van 7 tot 10 dagen. Een laatste vervolgbezoek vindt plaats 7-10 dagen na de laatste dosis, wat resulteert in een totale onderzoeksduur van 82-94 dagen voor elk onderwerp. Met dit onderzoeksontwerp kunnen we de PD van beide CZS-testbatterijen adequaat beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Drie onderzoeksmedicijnen of placebo worden aan de proefpersonen toegediend. S-ketamine 0,475 mg/kg gedurende 75 min + 0,275 mg/kg gedurende 75 min IV, modafinil 200 mg PO en lorazepam 2 mg PO worden bereid met bijpassende placeboformuleringen, inclusief capsules en een NaCl 0,9% oplossing. Voor modafinil worden twee tabletten van 100 mg ingekapseld voor blinding, wat resulteert in twee toegediende capsules voor de totale dosis van 200 mg. Voor lorazepam worden twee tabletten van 1 mg ingekapseld voor blinding, wat resulteert in twee toegediende capsules voor de totale dosis van 2 mg. De toediening vindt plaats op een double-dummy manier, dus proefpersonen ontvangen elke keer vier capsules PO en één IV toediening. IV S-ketamine of placebo wordt gedurende 150 minuten toegediend met twee verschillende infusiesnelheden. Onderwerpen spoelen en slikken alle oraal toegediende capsules door met in totaal 240 ml water.

Bijpassende placebo bestaat uit een zoutoplossing of een ingekapselde placebocapsule. De dosering van S-ketamine wordt individueel bereid op basis van het gewicht van het onderwerp bij de screening. Voorafgaand aan elke dosering wordt het onderwerp opnieuw gewogen. Als de verandering in gewicht 15% of meer is ten opzichte van het gewicht bij de screening, moet de dosis worden aangepast aan het nieuwe gewicht.

Inschatting van belasting en risico

Secundaire eindpunten:

- Lorazepam, modafinil en S-ketamine concentratie in plasma
- Plasma PK eindpunten
- Aandeel volledig uitgevoerde VR metingen in %
- CADSS vragenlijst

Contactpersonen

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research
G.E. Jacobs
Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
Netherlands
0715246400

Publiek

Centre for Human Drug Research
G.E. Jacobs
Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
Netherlands
0715246400

Locaties

Deelnemende studiecentra in Nederland

Centre for Human Drug Research
Aantal proefpersonen: 16

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gezonde vrouwelijke of mannelijke deelnemers, van 18 tot en met 45 jaar oud. Een gezonde

status wordt gedefinieerd door de afwezigheid van bewijs van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische, chirurgische en psychiatrische voorgeschiedenis, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-lead ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek.

- Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m², inclusief, met een minimumgewicht van 50 kg.
- Een zelfgerapporteerd normaal of gecorrigeerd zicht.
- Het gebruik van elke vorm van anticonceptie is vereist voor heteroseksuele deelnemers die zwanger kunnen worden en seksueel actief zijn tijdens de studie, hetzij gebruikt door de deelnemer of hun seksuele partner.
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve urine β -hCG-test hebben bij de keuring en vóór de dosis.
- Deelnemers zijn bereid om een schriftelijke geïnformeerde toestemming (ICF) in het Nederlands te geven en zich te houden aan de levensstijlbeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch significante afwijkingen in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemisch panel en urineonderzoek).
- Klinisch significante afwijkingen op ECG, zoals beoordeeld door de onderzoeker, inclusief bewijs van atriumfibrillatie, hartritmestoornissen, atriumflutter, volledig takblok, Wolf-Parkinson-White-syndroom of pacemaker.
- Onbehandelde hypertensie gedefinieerd als SBP groter dan 140 mmHg of DBP groter dan 90 mmHg bij keuring. De meting kan worden herhaald vóór randomisatie om geschiktheid te bevestigen of kan worden beoordeeld als klinisch irrelevant voor gezonde deelnemers.
- Klinisch significante ademhalingsinsufficiëntie, problemen met vrije luchtwegen (zoals slaapapneu) of spieraandoeningen die de ademhaling beperken (zoals myasthenia gravis).
- (Geschiedenis van) verhoogde intracraniële druk.
- Geschiedenis van actieve maligniteit in de laatste 5 jaar voor screening, met uitzondering van gelokaliseerd of in situ carcinoom (bijv. basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid).
- Positief Hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), Hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirusantilichaam (HIV Ab) bij keuring.
- Huidige diagnose, persoonlijke voorgeschiedenis of familiegeschiedenis van een klinisch

significante psychiatrische stoornis, waaronder middelenmisbruik of suïcidaliteit, bij keuring.

- Een zelfgerapporteerde voorgeschiedenis van symptomen die duiden op een klinisch significante stoornis, waaronder neurologische, cognitieve of psychiatrische aandoeningen bij keuring.

- Geschiedenis van alcoholmisbruik of huidig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week. Consumptie van alcoholische dranken binnen 24 uur voorafgaand aan de keuring of vóór de dosis. Positieve alcoholademtest bij keuring of vóór de dosis.

- Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen of huidig misbruik, regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, tranquillizers of andere verslavende middelen; en/of recreatief gebruik van ketamine op 2 of meer gelegenheden binnen 12 maanden na keuring.

- Consumptie van illegale drugs binnen 7 dagen (binnen 6 weken voor cannabis of THC) vóór screening of pre-dosis. Positieve urinetest op drugsmisbruik (bijv. barbituraten, fencyclidine, cocaïne, opiaten of amfetaminen) bij keuring of vóór de dosis.

- Gebruik van medicatie (op recept, inclusief psychoactieve verbindingen, of vrij verkrijgbaar [OTC]), vitamines, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 14 dagen, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke het langst is), van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

- Roken van meer dan 5 sigaretten per dag binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of onvermogen om af te zien van het gebruik van nicotineproducten vanaf 24 uur vóór de dosis tot ontslag uit de kliniek.

- Zware fysieke inspanning verrichten binnen 48 uur voorafgaand aan elke opname in de klinische onderzoekseenheid.

- Overmatig cafeïnegebruik, gedefinieerd als >800 mg per dag vanaf 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot 24 uur voorafgaand aan de dosering en tijdens wash-outperiodes tussen de gelegenheden, naast cafeïnegebruik vanaf 24 uur voorafgaand aan de start van de dosering tot ontslag uit de onderzoekseenheid. Cafeïnehoeveelheden gedefinieerd als: 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.

- Bevestigde significante eerdere allergische reactie (urticaria of anafylaxie) op een (voorgeschreven) medicijn, of meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).

- Elke bloeddonatie of ander bloedverlies van meer dan 500 ml binnen 3 maanden na keuring of plasmadonatie binnen 2 weken na keuring.

- Deelname aan een experimenteel medicijn- of apparaatonderzoek, meer dan vier keer per jaar, en de laatste dosering van het vorige onderzoek was binnen 90 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langst is) voorafgaand aan de eerste dosering van

dit onderzoek.

- Onwil of onvermogen om het onderzoeksprotocol en de levensstijlbeperkingen te begrijpen of na te leven.
- Juridisch onvermogen of onvermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	N.V.T.
Type:	Interventie-onderzoek eerder bij de mens toegepast
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-04-2025
Aantal proefpersonen:	16
Duur:	3 maanden (per patient)
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	N.v.t.
--------	--------

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Ja

Toelichting

N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2025

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Stg BEBO

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
Onderzoeksportaal	NL-009162