

Pharmacokinetiek en -dynamiek van intrathecale baclofen therapie bij patiënten met spasticiteit

Gepubliceerd: 06-08-2008 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Het primaire doel: Het bestuderen van het fenomeen tolerantie door het verzamelen van farmacokinetische en -dynamische parameters in patiënten met intrathecale baclofen therapie. Secundaire doelen: 1-De intrathecale farmacokinetiek en -dynamiek van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37169

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pharmacokinetiek en -dynamiek van ITB

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

muscle spasms, spasticiteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Beurs van de medische faculteit van de RuG voor een MD/PhD project

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: baclofen, ITB, spasticiteit, tolerantie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het optreden van tolerantie bij patiënten met ITB therapie, door baclofen dosering en spasticiteit (MAS) te analyseren van pompimplantatie tot 1 jaar hierna.

Secundaire uitkomstmaten

- Liquorconcentraties van baclofen bij de patiënten en het opstellen van een PK/PD model voor ITB.
- individuele patiënt eigenschappen, zoals deze in het protocol staan omschreven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Intrathecale Baclofen (ITB) therapie wordt al jaren gebruikt om spasticiteit te behandelen die niet goed (meer) reageert op orale therapie. De behandeling blijkt veilig en effectief. Een deel van de patienten krijgt echter te maken met tolerantie. Dit houdt in dat bij deze patienten de dosis baclofen oploopt, terwijl het effect verminderd. Na verloop van tijd keert hierdoor de spasticiteit terug. Op dit moment is niet bekend hoe tolerantie ontstaat, hoe het moet worden behandeld, en wie er last van krijgen.

Met dit onderzoek willen we meer inzicht krijgen in dit fenomeen van tolerantie. Door farmacokinetische en dynamische gegevens te verzamelen van patienten die ITB toegediend krijgen tijdens een proef-infusie, en dit te combineren met de dosis baclofen en het klinisch effect hopen we meer inzicht te krijgen in het fenomeen van tolerantie. Hierdoor wordt het in de toekomst misschien mogelijk om patienten met tolerantie beter te behandelen of tolerantie in zijn geheel te voorkomen.

Tevens kan door de vorming van een farmacokinetisch en -dynamisch model de

bepaling van de optimale bolus tijdens de proefinfusie voor toekomstige patiënten korter en nauwkeuriger worden gemaakt, waardoor patiënten korter kunnen worden opgenomen en na pompimplantatie nauwkeurig op de therapie kunnen worden ingesteld.

De normale procedure voor pompimplantatie is als volgt:

Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met ITB worden voor pompimplantatie een paar dagen opgenomen voor een test-infusie met baclofen (0,05 mg /ml) . Dit is een opname waarbij wordt getest of de ITB-therapie werkt bij de patient, door via een externe lumbale catheter een bolus baclofen toe te dienen. Er wordt gestart met een bolus van 25 mcg en elke dag wordt deze bolus met 25 mcg verhoogd (dag 2: 50, dag 3: 75, dag 4: 100). Indien de patient tevreden is met een bepaalde dosis dan kan de proefinfusie worden beëindigd en wordt de patient op de wachtlijst geplaatst voor de implantatie van een permanente ITB-pomp. De meest effectieve bolus baclofen tijdens de proefinfusie, wordt gebruikt om de dagelijkse dosis na pompimplantatie te bepalen. (dosis per uur = (optimale bolus dosis x 2) / 24). Indien er na de bolus van 100 mcg (dag 4) nog steeds geen effect is dan is de patient geen goede kandidaat voor ITB-therapie en wordt de patient niet op de lijst geplaatst.

Na pompimplantatie wordt de pomp gevuld met baclofen (0,5 mg / ml) en komt de patient elke 3 maanden voor controle. De dosis wordt naar behoefte van de patient hoger of lager gezet of gelijk gehouden. Tevens wordt op 4 tijdstippen verspreid over het eerste jaar het effect van een vaste dosis baclofen gevolgd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel:

Het bestuderen van het fenomeen tolerantie door het verzamelen van farmacokinetische en -dynamische parameters in patiënten met intrathecale baclofen therapie.

Secundaire doelen:

- 1-De intrathecale farmacokinetiek en -dynamiek van baclofen beschrijven
- 2-Het creëren van een model om de optimale dosis baclofen van ITB patiënten sneller en nauwkeuriger te bepalen door middel van een eenmalige bolus baclofen in combinatie met liquorsampling, met als gevolg een kortere opnameduur.
- 3-Mogelijke veranderingen in effect van een vast bolusdosis baclofen bepalen gedurende het eerste jaar na pompimplantatie.
- 4-Inzicht verwerven in predictieve factoren voor tolerantie, door het bestuderen van klinische, farmacokinetische en -dynamische gegevens van patiënten met tolerantie.

Onderzoeksopzet

20 kandidaten voor ITB-therapie worden opgenomen voor een test-infusie met baclofen. Alle patiënten krijgen 2 externe lumbale catheters (1 extra dan normaal), aangebracht onder doorlichting. Eén catheter (op niveau Th12) zal worden gebruikt om baclofen toe te dienen. De andere (op niveau Th10) om liquorsamples af te nemen. Nadat een bolus is toegediend zal het klinische effect worden bepaald door middel van de Modified Ashworth Score (MAS), een spasticiteitsschaal en de H-reflex, een neurofysiologisch EMG-onderzoek. Tevens zullen liquorsamples worden afgenomen op vaste tijden na elke bolus om de concentratie baclofen in de liquor te bepalen. Hierdoor kan een farmacokinetisch en -dynamisch model van intrathecale baclofen worden opgesteld. Dit model zal via kruisvalidatie voor iedere patient worden gevalideerd.

Alle patienten worden 5 dagen opgenomen. De eerste dag is gereserveerd voor het inbrengen van de beide catheters, op deze dag krijgt de patient dus geen baclofen toegediend. De volgende 4 dagen (dag 2-5), krijgt de patient elke dag een bolus baclofen. De bolusdosis (25,50,75 microgram baclofen en één dag geen baclofen (negatieve controle)) wordt dubbelblind gerandomiseert in de apotheek, de arts noch de patient krijgt dus te weten welke dosis op welke dag wordt toegediend. Er wordt tijdens deze proefinfusiefase steeds baclofen gebruikt met een concentratie van 0,05 mg / ml (indentiek aan de normale situatie). Tijdens deze 4 dagen wordt bepaald wat de optimale bolus is, dit wil zeggen de laagste bolus waarmee de patiënt een optimaal spasmolytisch effect behaalt. Het klinisch effect wordt gemeten met behulp van de MAS (Modified Ashworth Scale, een spasticiteitsschaal) en de H-reflex (Hoffmanns reflex, een neurofysiologische EMG-test voor spasticiteit). Alle data (bolusdosis, klinische effect en de liquorconcentratie) zullen vervolgens worden gecombineerd om een model op te stellen voor de farmaco-kinetiek en -dynamiek (PK/PD) van intrathecale baclofen, dat in de toekomst gebruikt kan worden om de proefinfusie met ITB sneller en nauwkeuriger te laten plaatsvinden.

Na een succesvolle test-infusie krijgen de patiënten een permanente subcutane ITB-pomp geïmplant, volgens de normale procedure. De eerste dosisinstelling zal gebeuren op basis van de optimale bolus dosis tijdens de proefinfusie. Er wordt net als tijdens de normale situatie na pomp-implantatie baclofen gebruikt met een concentratie van 0,5 mg / ml. Het jaar na pompimplantatie zal het dosisverloop en het klinisch effect uitgebreid worden gevolgd tijdens 3-maandelijke controleafspraken op de polikliniek neurologie. Tijdens deze afspraken kan de dosis naar wens van de patient eventueel verhoogd of verlaagd worden.

Het effect van een vaste bolus dosis baclofen zal bestudeerd worden door de patiënten vier keer verspreid over het jaar op te nemen (1 week, 4 weken, 12 weken en 1 jaar na pompimplantatie). Tijdens deze dagopnames (12-24 uur) zal de pomp in minimale infusiemodus gezet worden (onder zorgvuldig toezicht) waardoor de spasticiteit tijdelijk terugkeert. Vervolgens wordt tijdens alle 4 de opnames de optimale bolus dosis baclofen toegediend die tijdens de proefinfusie

is bepaald. (De patient krijgt dus tijdens alle 4 de opnames dezelfde bolus.) Na elke bolus wordt het klinisch effect bepaald. Hierdoor kan worden nagegaan of het effect van een vaste bolusdosis baclofen in de loop van het jaar verandert.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn verschillende interventies in vergelijking met de normale behandeling: Tijdens de baclofen test-infusie: -Patiënten krijgen een extra intrathecale catheter. -De bolusdoseringen baclofen zullen nagenoeg hetzelfde zijn (25µg / 50µg / 75µg tov 25µg /50µg /75µg /100µg) als tijdens de normale proef-infusie. Tijdens de standaardprocedure worden de doseringen in oplopende volgorde toegediend, dus de dosis wordt elke dag 25 µg verhoogd. Indien een patient voldoende effect behaalt op een bepaalde dosis dan wordt dit als optimale bolus beschouwd en kan de patient naar huis. Tijdens het onderzoek zal de volgorde van toediening (die plaatsvindt van dag 2-5) dubbelblind worden gerandomiseerd door de apotheek, hierbij zal één dag geen bolus worden toegediend, dit zal de negatieve-controle zijn. Elke patient krijgt dus alle doseringen. Aan het eind van de 5 dagen wordt bepaald wat de optimale bolusdosis is, dit is de laagste dosis baclofen met een voldoende spasmolytisch effect. -Na elke bolus zullen tien (10 min, 20 min, 40 min, 1 u, 1> u, 2u, 4u, 8u, 12u and 24u) liquorsamples van 1 ml worden afgenomen. Voor de eerste bolus zal ook een sample worden afgenomen. Dit is de negatieve controle. -Na elke bolus zal het klinisch effect worden gemeten na 1,2,4 en 8u (dit is één keer meer dan volgens de normale procedure, waar het effect maar 3 keer wordt gemeten na elke bolus). In vergelijking met de normale setting wordt naast de Ashworth ook de H-reflex (een neurofysiologische test mbv een EMG-apparaat) bepaald. Follow-up: -Het jaar na implantatie van de permanente baclofen-pomp, komen de patiënten elke 3 maanden op de poli voor een controlebezoek, hetzelfde aantal als bij de reguliere behandeling. -Het effect van een vaste bolus dosis baclofen zal bestudeerd worden door de patiënten vier keer verspreid over het jaar op te nemen (1 week, 4 weken, 12 weken en 1 jaar na pompimplantatie). Tijdens deze dagopnames (12-24 uur) zal de pomp in minimale infusiemodus gezet worden (onder zorgvuldig toezicht) waardoor de spasticiteit tijdelijk terugkeert. Vervolgens wordt tijdens alle 4 de opnames de optimale bolus dosis baclofen toegediend die tijdens de proefinfusie is bepaald. (De patient krijgt dus tijdens alle 4 de opnames dezelfde bolus.) Na elke bolus wordt het klinisch effect bepaald. Hierdoor kan worden nagegaan of het effect van een vaste bolusdosis baclofen in de loop van het jaar verandert.

Inschatting van belasting en risico

Dit studie protocol komt in grote mate overeen met het protocol voor de normale test-infusie. De grootste extra belasting voor patiënten is het plaatsen van een extra externe lumbale catheter. De kleine kans op infectie van de catheter zal hierdoor verdubbeld zijn voor patiënten in de studie. De ervaringen in de kliniek leren echter dat de kansen op infectie minimaal zijn, wanneer de catheter binnen 5 dagen na plaatsing wordt verwijderd. Dit is in deze studie het geval. Als extra controle zal de tip van beide catheters na verwijdering op kweek worden gezet. Beide catheters worden onder doorlichting op het juiste

spinale niveau aangebracht, waarbij de patient aan een stralingsdosis van 2 mSv wordt blootgesteld.

De liquorsampling zal via de externe lumbale catheter gebeuren, waardoor de patiënt hier geen extra ongemakken door ondervindt. Wel zal de patient na elke bolus een keer extra worden onderzocht (4x ipv 3x / bolus). Omdat de patienten alle 4 de doseringen (0, 25, 50 en 75 microgram) gerandomiseerd toegediend krijgen, worden ze altijd 5 dagen opgenomen (incl. 1 dag voor catheterplaatsing). Dit is 1-2 dagen meer dan normaal en dientengevolge krijgen ze ook 1-2 bolussen meer dan normaal.

Tijdens de follow-up fase krijgen patiënten hetzelfde aantal controle-afspraken als bij de reguliere behandeling. Tevens zullen ze viermaal 12-24 uur worden opgenomen om het effect van een vaste bolus baclofen te beoordelen.

Deze studie zal in grote mate bijdragen aan het inzicht in tolerantie, een groot probleem dat bij alle ITB patiënten (waaronder patiënten in de studie) kan ontstaan. Door mee te doen aan deze studie zullen patiënten bijdragen aan een mogelijk beter inzicht en een betere behandeling van dit probleem. Tevens werken ze mee aan het opstellen van een farmacokinetisch- en dynamisch model waardoor de optimale baclofen bolus bij ITB-patienten sneller en nauwkeuriger bepaald kan worden.

Concluderend betekent dit dat de kleine risico*s die aan deze studie verbonden zitten in verhouding staan tot de grote potentiële waarde die de resultaten van deze studie kunnen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
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)

- Patienten moeten voldoen aan de criteria voor implantatie van een ITB-pomp
- Patienten kunnen na pompimplantatie op regelmatige basis (minimaal eens per 6 weken) worden teruggezien op een controle afspraak
- Individuele patienten gegevens kunnen worden bepaald
 - o Geslacht, geboortedatum
 - o Lengte, gewicht, bloeddruk
 - o Medicatie
 - o Onderliggende aandoening, jaar van aanvang van de aandoening
 - o Dagelijkse dosis orale baclofen en duur van de behandeling met orale baclofen
- Vrouwelijke patienten op vruchtbare leeftijd moeten adequate anti-conceptie kunnen garanderen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten met contra-indicaties voor het plaatsen van een intrathecale catheter:
 - o Bloedverdunners
 - o Lage trombocyten aantallen in het bloed
 - o Verhoogde intracraniele druk
 - o Aanwezigheid van een ander electronisch apparaat in het lichaam
- Patienten die geen acceptabel spasmolytischeffect verkrijgen tijdens de proef-infusie fase
- Patienten die problemen met de pomp ondervinden tijdens de studieduur
- Patienten onder de leeftijd van 18 jaar
- Zwangerschap of vrouwelijke patienten op vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptie kunnen garanderen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2008
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	baclofen intrathecaal 0,05 mg / ml
Generieke naam:	baclofen intrathecaal 0,05 mg / ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	baclofen intrathecaal 0,5 mg / ml
Generieke naam:	baclofen intrathecaal 0,5 mg / ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2011
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	EUCTR2008-004934-26-NL
CCMO	NL24409.042.08