

Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, dubbel-dummy, vier-weg cross-over studie met mecamylamine en scopolamine (eenmalige dosering), voor het opzetten van anti-cholinerge challenge modellen in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De specifieke doelstellingen voor deze studie zijn:- Zoeken welke dosering mecamylamine leidt tot een vermindering van aandacht en geheugen - Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van mecamylamine- In beeld brengen van het farmacokinetisch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mecamylamine challenge in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Alzheimer, dementie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Trial funded by the CHDR foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aandacht, geheugen, mecamlamine, nicotinerge ACh receptor antagonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetische parameters: Concentraties mecamlamine en scopolamine in het bloed. De volgende parameters zullen worden berekend - c_{max} , t_{max} , $t_{1/2el}$. Ook andere parameters kunnen berekend worden wanneer nodig geacht. Er zal een computer model gemaakt worden die de relatie tussen bloedspiegels en effecten op aandacht en geheugen beschrijft.

Farmacodynamische parameters: De volgende parameters zullen worden gemeten volgens het Time and Events schema van het protocol:

- Adaptive tracking
- Neuro-endocrine parameters (LH, prolactin, cortisol etc.)
- Pharmaco-EEG
- Pupil size
- Saccadic eye movements
- Smooth pursuit eye movement
- Body sway
- Finger tapping

- Simple reaction time task
- Stroop test
- VAS Bond & Lader (mood, alertness and calmness)
- Visual n-back test
- Visual verbal learning test (30 words).

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheid van de stoffen wordt geevalueerd middels de rapportage van bijwerkingen, het gebruik van comedicaatie, en alle routinematige testen voor het vaststellen van de algemene gezondheidsstatus, zoals het lichamelijk onderzoek, bloeddrukmeting, ECG, bloed- en urinewaarden etc.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dementie is een veel voorkomende ziekte die steeds vaker voorkomt doordat we steeds ouder worden. Er wordt veel onderzoek gedaan om geneesmiddelen te ontwikkelen die de symptomen van geheugenverlies en aandachtstekort verminderen. Het is soms lastig om in een vroeg stadium van ontwikkeling van potentiële nieuwe medicijnen de werkzaamheid aan te tonen. Dit kan gedaan worden door bij gezonde vrijwilligers tijdelijk symptomen van geheugenverlies en aandachtstekort op te wekken met medicijnen. In dit onderzoek worden twee middelen die op verschillende manieren deze symptomen opwekken. Met behulp van dit model kan de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen aangetoond worden, die de geïnduceerde symptomen moeten kunnen tegengaan.

Het ene middel dat in dit onderzoek wordt onderzocht, is mecamlamine, een geneesmiddel dit al veel gebruikt is voor de behandeling van hoge bloeddruk. Mecamlamine was langer dan 50 jaar op de markt maar werd recent om economische redenen van de markt gehaald. Eerder onderzoek liet een vermindering van het aandachtsvermogen en het geheugen zien, gedurende een aantal uren, tot mogelijk een hele dag na inname van mecamlamine. Het tweede geneesmiddel dat wordt onderzocht, is scopolamine. Scopolamine is op de markt beschikbaar als geneesmiddel tegen misselijkheid (reisziekte) en, net als mecamlamine, zorgt het gedurende enkele uren voor een verstoring van de aandacht en geheugen.

Scopolamine is een muscarinerge acetylcholine (ACh) receptor antagonist, veel gebruikt voor het aantonen van de werking van cholinesterase remmers (CEI). Tegenwoordig gaat de aandacht vooral uit naar de ontwikkeling van selectieve nicotinerge receptor agonisten. Het is dan niet zo voor de hand liggend een muscarinerge antagonist te gebruiken voor het aantonen van de werking van een nicotinerge agonist (al kunnen nicotinerge agonisten wel enigszins de werking van scopolamine antagoneren wat betreft cognitieve functies).

Het doel van deze studie is het opzetten van een anti-nicotinerge challenge methode waarmee de werking van selectieve nicotinerge receptor agonisten bestudeerd kan worden. Hiervoor wordt mecamlamine gebruikt, een nicotinerge ACh receptor antagonist, dat actief is in de perifere autonome ganglia, maar wat ook bindt aan nicotinerge ACh receptoren in de hersenen. Het cholinerge systeem in de hersenen speelt een belangrijke rol in het regelen van aandacht, reactietijd en geheugen. Toediening van mecamlamine leidt tot een tijdelijke, en reversibele, verstoring van deze processen in gezonde vrijwilligers.

Doel van het onderzoek

De specifieke doelstellingen voor deze studie zijn:

- Zoeken welke dosering mecamlamine leidt tot een vermindering van aandacht en geheugen
- Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van mecamlamine
- In beeld brengen van het farmacokinetisch profiel van mecamlamine na orale toediening
- In beeld brengen van de effecten van mecamlamine op de aandacht en het geheugen in relatie tot de concentraties die in het bloed aanwezig zijn (farmacokinetiek-farmacodynamiekrelatie).
- Vergelijken van de effecten van mecamlamine, een nicotinerge ACh receptor antagonist, op de aandacht en het geheugen, met de effecten van scopolamine, een muscarinerge ACh receptor antagonist.

Onderzoeksopzet

Single center, dubbel-blinde, dubbel-dummy, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde 4-weg crossover studie met mecamlamine en scopolamine in gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Medicaties en doseringen: Actieve stof: Mecamlamine hydrochloride Doseringsvorm: Harde gelatine capsules met 12,2 mg mecamlamine HCl (equivalent aan 10 mg mecamlamine vrije base) en microcrystalline cellulose als vulmiddel Dosering: 10 mg (1 capsule + placebo), 20 mg (2 capsules) Placebo: Gelatine capsule met alleen microcrystalline cellulose Actieve stof: Scopolamine Hydrobromide Doseringsvorm: Oplossing voor intraveneuze toediening

(i.v.) via infuus Dosering: 0,1 mg/mL Placebo: Fysiologisch-zoutoplossing Scopolamine hydrobromide (5 mL) wordt toegediend d.m.v. een 15-minuten durende i.v. infuus (i.e. 0,33 mL/min). De totale dosis is 0,5 mg scopolamine hydrobromide equivalent aan 0,35 mg scopolamine als vrije base.

Inschatting van belasting en risico

Mecamylamine:

Mecamylamine is meer dan 50 jaar op de markt geweest in de V.S. Een bijwerking die kan optreden is orthostatische hypotensie. Wanneer het gebruikt wordt als een eenmalige dosering in challenge studies zijn enkel lichte verdoving en 'feeling fuzzy' gerapporteerd als ongewenste, reversibele voorvallen. Andere anti-cholinerge bijwerkingen zijn niet gemeld.

Scopolamine:

Scopolamine is bekend vanwege zijn anti-cholinerge werking. Echter, vanwege zijn korte halfwaardetijd, goed-gedefinieerde farmacokinetiek, en ervaring van het CHDR in scopolamine-challenge studies met deze dosering en doseringsvorm is het risico dat er iets onverwachts gebeurd minimaal. De volgende milde, ongewenste voorvallen zijn in het CHDR gerapporteerd: anticholinerge symptomen (97%), misselijkheid (8%), duizeligheid (7%) and hartkloppingen (6%). Over het algemeen werd de scopolamine behandeling zeer goed verdragen door alle proefpersonen. Alle symptom waren mild en transient.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
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)

1. Getekend informed consent formulier
2. Gezonde, mannelijke vrijwilligers 18-45 jaar oud
3. Geen overgewicht (BMI 18-32 kg/m²)
4. Minimaal 1 jaar niet meer hebben gerookt
5. Bereid zijn zich te houden aan de studieprocedures en -voorwaarden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante voorgeschiedenis van afwijkende fysieke of mentale gezondheid die met de studie interfereert, zoals bepaald door anamnese en lichamelijk onderzoek bij de medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;
2. Klinisch relevante abnormale laboratoriumwaarden, ECG en vitale functies, of bevindingen bij lichamelijk onderzoek bij medische keuring en/of aan het begin van de eerste studiedag, zoals beoordeeld door de onderzoeker;
3. Orthostatische hypertensie bij het opstaan; bloeddruk daling van ≥ 10 mm Hg systolisch of ≥ 20 mm Hg diastolisch gemeten 2 min na opstaan
4. Positieve testuitslag voor hepatitis B, C of HIV;
5. Voorgeschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik in de drie jaar voorafgaand aan de medische keuring;
6. Proefpersoon is niet in staat zich te onthouden van alcohol vanaf 24 uur voor de start van de dosering op dag 1 van periode 1-5;
7. Gebruik van tabak en/of nicotinehoudende producten binnen 90 dagen voor dosering op dag 1 van periode 1;
8. Aanwijzingen voor verhoogde bloeddruk bij keuring of een bloeddruk van >140 mmHg

- systolisch of >90 mmHg diastolisch op baseline;
9. De proefpersoon is een forse gebruiker van drankjes met cafeïne (meer dan 6 koppen koffie of equivalent/dag) tijdens de studie en/of is niet in staat geen (methyl)xanthines (zoals koffie, thee, cola, chocolade) vanaf 12 uur voorafgaand aan doseren tot het einde van de studiedag;
10. Positieve testuitslag voor drugs, alcohol of cotinine bij medische keuring en/of dag -1 van elke studieperiode;
11. Proefpersoon is niet in staat af te zien van het gebruik van medicijnen die naar mening van de onderzoeker interfereren met de mogelijkheid mee te doen in de studie, vanaf 7 dagen voor de dosering op dag 1 van periode 1 tot de follow-up visit;
12. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met ernstige allergieën of heeft een anafylactische reactie gehad op voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicatie of voedsel;
13. Voorgeschiedenis of klinische aanwijzingen voor een ziekte en/of bestaan van een chirurgische of medische toestand die kan interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van de studiemedicatie;
14. Momenteel gebruiker van nicotine vervangingsmiddelen.
15. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosering van de studiemedicatie of vaker dan 4 keer per jaar;
16. Donatie van bloed/plasma buiten de richtlijnen van de Sanquin Bloedbank van ongeveer 500 ml of significant bloedverlies;
17. Voorgeschiedenis van een allergische reactie op nicotine bevattende producten;
18. Proefpersoon heeft niet op beide armen geschikte venen voor plaatsing van een canule;
19. Elke andere factor die naar beoordeling van de onderzoeker de uitvoering van de studie zou compliceren of concessies zou doen aan het welbevinden van de proefpersoon.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart

Aantal proefpersonen: 12
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Inversine
Generieke naam: Mecamylamine hydrochloride
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Scopolamine Cooper
Generieke naam: Scopolamine hydrobromide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2012-001392-36-NL
CCMO	NL40218.058.12