

Efedrine als toegevoegde behandeling voor patiënten met myasthenia gravis

Gepubliceerd: 14-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek betreft het effect van efedrine behandeling als toevoeging aan bestaande behandeling bij geïncludeerde patiënten met myasthenia gravis. Secundaire doelen zijn het effect in individuele patiënten, uitvoerbaarheid...

| | |
|-----------------------------|-----------------------|
| Ethische beoordeling | Goedgekeurd WMO |
| Status | Werving gestopt |
| Type aandoening | Auto-immuunziekten |
| Onderzoekstype | Interventie onderzoek |

Samenvatting

ID

NL-OMON39601

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Efedrine voor MG

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

myasthenia gravis, myasthenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: add-on therapie, efedrine, myasthenia gravis, n=1 trial

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De werkzaamheid van toegevoegde behandeling met efedrine voor alle geïnccludeerde patiënten, gebaseerd op individuele resultaten op de QMG (*Quantified Myasthenia Gravis") test gedurende de dubbelblinde, multi-pele cross-over fase van de studie.

Secundaire uitkomstmaten

- a) Het effect van efedrine voor individuele patiënten geïnccludeerd in deze studie, gebaseerd op de QMG test.
- b) Uitvoerbaarheid van een grotere serie n=1-trials. Dit zal als uitvoerbaar worden beschouwd indien per patiënt gemiddeld minstens twee cycli van de multi-pele cross-over fase worden afgerond.
- c) Veranderingen in de secundaire uitkomstmaten tijdens de cross-over fase: MG Composite en MG-ADL (vragenlijst). Subjectieve uitkomstmaten betreffen voorkeur voor een behandeltak en een VAS score voor spierkracht in een door de patiënt gekozen spiergroep.
- d) Patiënten die de cross-over fase van de studie hebben afgerond en besluiten door te gaan met efedrine, worden gevraagd deel te nemen aan de open label extensie fase. Het lange-termijn effect van efedrine zal worden bepaald en vergeleken met zowel baseline als het korte-termijn effect.
- e) Ervaringen van patiënten met n=1-trials middels een telefonisch semigestructureerd interview. Evaluatie van ervaringen van deelnemende

professionals (artsen, apothekers en statistici).

f) Complicaties van behandeling met efedrine zoals gemeten middels ECG, bloedonderzoek (hematologie, nier- en leverfunctie) en een vragenlijst ontwikkeld voor dit doel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myasthenia gravis is een zeldzame neuromusculaire aandoening, welke initieel vaak goed behandelbaar is met acetylcholinesteraseremmers (m.n. pyridostigmine). Tweedelijns behandeling bestaat uit vaak hoge dosering corticosteroiden en andere immunosuppressiva. Deze behandelingen gaan frequent gepaard met ernstige bijwerkingen.

Een mogelijk alternatief is het kortwerkende medicament efedrine. Dit middel kan - samen met acetylcholinesteraseremmers of lage dosis prednison - de noodzaak voor hoge dosis corticosteroiden of andere immunosuppressieve therapie uitstellen of zelfs overbodig maken.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek betreft het effect van efedrine behandeling als toevoeging aan bestaande behandeling bij geïncludeerde patiënten met myasthenia gravis. Secundaire doelen zijn het effect in individuele patiënten, uitvoerbaarheid van grotere seriële n=1-trials voor toegevoegde behandeling bij myasthenia gravis en complicaties van behandeling met efedrine. Daarnaast evalueren we de ervaringen van patiënten en zorgverleners met de studie opzet.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit een inclusie fase en 4 n=1-trials, gevolgd door een evaluatiefase en een optionele open label extensie fase.

N=1-trials zijn dubbelblinde, gerandomiseerde multi-pele cross-over trials in 1 patiënt, waarin de volgorde van behandeling is gerandomiseerd over de meerdere cycli van de studie. Patiënten kunnen aan de hand van de eigen resultaten besluiten of ze de behandeling met efedrine willen continueren. Indien dit het geval is, vragen we ze deel te nemen aan de open label extensie fase om de lange-termijn werkzaamheid van efedrine te bepalen. Ervaringen van patiënten met de opzet en belasting worden geëvalueerd met hulp van een telefonische interview.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de gerandomiseerde, dubbelblinde multi-pele cross-over fase wordt toegevoegde behandeling met efedrine tweemaal daags 25mg vergeleken met tweemaal daags placebo. Het effect van de behandeling wordt zowel objectief ("Quantitative Myasthenia Gravis" (QMG) score, MG Composite) als subjectief (Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) vragenlijst en VAS score van spierkracht) beoordeeld. Complicaties van behandeling worden onderzocht middels een gerichte vragenlijst.

Inschatting van belasting en risico

Elke n=1-trial duurt 10 weken. In week 1 en 2 worden patiënten op dag 1 een gehele dag opgenomen om de veiligheid te beoordelen. VAS score van spierkracht, complicaties en vitale functies worden gemeten 30, 60 en 120 minuten na toediening van efedrine of placebo. Aanvullend wordt 60 minuten na toediening een ECG verricht.

Tijdens de dubbelblinde multi-pele cross-over fase (duur: 6 weken) worden patiënten gedurende 3 weken met efedrine en 3 weken met placebo behandeld. De volgorde van behandeling wordt gerandomiseerd per cyclus (bijv. AB-BA-BA). Patiënten vullen tweemaal per week een bijwerkingen vragenlijst in (totaal 13 incl. baseline), bezoeken eenmaal per week de neuroloog (totaal 7 incl. baseline), beantwoorden een ADL vragenlijst (totaal 7) en bepalen eenmaal per week een VAS score van spierkracht (totaal 7).

In week 8 worden de individuele resultaten besproken met de neuroloog. Op basis van de resultaten en ervaringen kunnen patiënten samen met de behandelend neuroloog vaststellen of ze de behandeling willen doorzetten. Tijdens de evaluatie fase (week 9-10) wordt eenmalig een telefonisch interview afgenomen om de ervaringen met de studie en opzet te bespreken.

Indien de patiënt besluit de behandeling te continueren vragen we hem/haar deel te nemen aan de open label extensie fase. Dit bestaat uit 3 bezoeken na 2,4 en 6 maanden.

Een n=1-trial geeft een direct oordeel van de voor- en nadelen van een nieuwe behandeling voor individuele patiënten. Hiermee kan een behandelbeslissing direct gebaseerd worden op de individuele resultaten van de betreffende patiënt. Indien efedrine effect heeft voor een patiënt kan dit symptomen verlichten, kwaliteit van leven verbeteren en evt. agressieve tweedelijns behandeling overbodig maken.

Bijwerkingen van efedrine zijn o.a. palpitations, angst, misselijkheid, rusteloosheid en slapeloosheid. Deze complicaties zullen gedurende de gehele trial worden bijgehouden.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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. Volwassen patiënt met de diagnose gegeneraliseerde myasthenia gravis, gebaseerd op:
a) klinische verschijnselen suggestief voor gegeneraliseerde myasthenie (bijvoorbeeld langzaam progressieve, fluctuerende spierzwakte in specifieke spiergroepen); en
b) Aanwezigheid van antistoffen tegen de acetylcholinereceptor (AChR) ;2. Behandeling met pyridostigmine en/of lage dosis (max. 15mg/dag) prednison en/of andere immunosuppressiva biedt onvoldoende verlichting van symptomen passend bij myasthenia gravis.
De dosering van pyridostigmine, prednison en andere immunosuppressiva moeten minimaal 6 weken stabiel zijn vooraf aan inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Pure oculaire myasthenia gravis (d.w.z. symptomen beperkt tot de extra-oculaire spieren, zoals ptosis en diplopie)
2. Behandeling met efedrine is gecontra-indiceerd of werd eerder niet verdragen. Contra-indicaties zijn: myocardische (angina pectoris en/of myocardinfarct), cardiale aritmie, nauwe-kamerhoekhoek glaucoom, huidige behandeling bij psycholoog of psychiater, huidige hypertensie (gedefinieerd als 2 metingen $\geq 140 / 90$ mm Hg), slecht ingestelde diabetes mellitus, aangeboren QT syndroom / verlengd QT interval (op ECG, verricht vooraf aan inclusie), prostaathypertrofie, thyrotoxicose. Patiënten met relevante interacties met andere medicatie (MAO remmers, alfa en beta blokkers) worden ook ge-excludeerd.
3. Afhankelijkheid van matig-hoge dosering prednison (> 15 mg/dag) en recente (< 3 maanden) of periodieke behandeling met intraveneuze immunoglobuline (ivIG) of plasmaferese. Hier valt dus niet onder: andere steroid-sparende immunosuppressiva zoals azathioprine, begeleidende behandeling zoals fysiotherapie.
NB: dit zijn geen exclusie criteria voor de open label extensiefase
4. Myasthene crise in de laatste 3 maanden
5. Thymectomie in de laatste 6 maanden of tijdens het onderzoek
6. De patiënt is niet in staat om de vragenlijsten in te vullen, een interview of benodigde onderzoeken te ondergaan in het Nederlands; of is niet in staat (geïnformeerde) toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek
7. De onderzoeker kan patiënten excluderen voor dit onderzoek indien ze - om welke reden dan ook - ongeschikt worden geacht

Onderzoeksopzet

Opzet

| | |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek: | 2 |
| Type: | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over |
| Toewijzing: | Gerandomiseerd |
| Blinding: | Dubbelblind |
| Controle: | Placebo |
| Doel: | Behandeling / therapie |

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 07-10-2014
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: efedrine
Generieke naam: efedrine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-05-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2014
Soort: Eerste indiening
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 | EUCTR2014-001355-23-NL |
| CCMO | NL40960.058.14 |