

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroep veiligheid- en doeltreffendheidstudie gedurende 12 maanden van Leuco-methylthioninum bis(hydromethaansulfonaat) bij patiënten met gedragsvariante van frontotemporale dementie (bvFTD)

Gepubliceerd: 09-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstelling: 1. De doeltreffendheid van LMTM aantonen die bepaald wordt door de verandering van de baseline op de: * Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) * Symptomatische effect zoals weergegeven door de functionele...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Geestelijke achterstandstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41446

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRx-237-007

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

De ziekte van Pick, Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TauRx Therapeutics Ltd

Overige ondersteuning: TauRx Therapeutics Ltd (industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Frontotemporale dementie Gedragssymptomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheid eindpunten:

* Verandering, vanaf baseline tot week 52, in de ACE-R

* Een van de twee volgende co - primaire eindpunten:

o Verandering, vanaf baseline tot week 52, in de FAQ

o Reductie in verval van totaal hersenvolume, van Baseline tot week 52

gemeten met de hersenen Boundary Shift Integral (BSI) middels MRI beeldvorming

Secundaire uitkomstmaten

*Gewijzigde CGIC

* FRS

* UPDRS delen II en III

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

bvFTD begint kenmerkend bij 50-plussers, maar het kan ook vroeger optreden bij

de leeftijd van 20 jaar of later rond de leeftijd van 80 jaar. De diagnose van bvFTD is in eerste instantie gebaseerd op de klinische tekenen en symptomen die worden aangetoond door beeldvorming van geselecteerde regio's in de hersenen. Karakterverandering en verstoord sociaal gedrag zijn de belangrijkste kenmerken in het begin en gedurende het verloop van de ziekte. Instrumentele waarnemingsfuncties, ruimtelijke vaardigheden, praktijk en geheugen blijven intact of relatief goed behouden. LMTM levert het werkzame gedeelte, MT, na dissociatie van de tegenionen. Het voorgestelde eerste werkingsmechanisme van MT om de onderliggende pathologie van bvFTD te verbeteren en te voorkomen, bestaat uit de ontbinding van tau aggregaten en uit de preventie van tau aggregatie door ontbinding van vroege tau oligomeren in de hersenen en door inhibitie van TDP-43 eiwitaggregatie, hoogstwaarschijnlijk door te binden met TDP-43 dimeren en oligomeren en ze te onderbreken waardoor de fibrilvorming wordt geïnhibeed. Niet-klinisch en klinisch bewijs ondersteunt de verdere studie van LMTM bij patiënten met bvFTD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

1. De doeltreffendheid van LMTM aantonen die bepaald wordt door de verandering van de baseline op de:

* Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)

* Symptomatische effect zoals weergegeven door de functionele activiteiten

Vragenlijst (FAQ)

* Ziekte - modifierend effect gemeten op basis van vermindering van de daling van het hersen

volume (WBV) , gemeten ten opzichte van de Baseline, gemeten met de hersenen

Boundary Shift Integral (BBSI) middels MRI beeldvorming

Secundaire doelstellingen:

Het effect van LMTM te evalueren zoals gemeten door volgende aanvullende

Globale- , ernst van de ziekte- , en motorische handicap schalen:

* Gewijzigde *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global

Impressie van Change* (Gewijzigde ADCS-CGIC) - onafhankelijk beoordeeld

* Frontotemporale demantie Rating Scale (FRS)

* Unified Parkinson 's Disease Rating Scale (UPDRS deel II en III)

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van LMTM evalueren

Experimentele doelstellingen:

4. Een vroeg effect evalueren op de gewijzigde ADCS-CGIC (na 8 weken behandeling)

5. Het effect van LMTM evalueren op de Mini-Mental Status Examination (MMSE)

6. Het effect van LMTM op bvFTD bepalen door vertraging te tonen van de verwachte achteruitgang in het volledige hersenvolume

Onderzoeksopzet

Multinationale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, parallelgroep, 52 weken durende studie bij poliklinische patiënten met zeven geplande postbaseline en on-treatment-bezoeken en een off-treatment follow-up bezoek voor patiënten die vroegtijdig stoppen met de studie of die de behandeling voltooien maar niet willen deelnemen aan een afzonderlijke open-label uitbreidingsstudie. Ongeplande bezoeken en opname kunnen voorkomen indien nodig voor de evaluatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd (gestratificeerd door het land) in één van de volgende orale behandelgroepen: > LMTM 200 mg/dag groep: LMTM 100 mg tweemaal daags (b.i.d.) (één 100-mg tablet >s morgens en één 100-mg tablet >s avonds) [n=90] > Placebogroep: Placebo tweemaal daags (b.i.d.) (één 4-mg LMTM-tablet >s morgens en één 4-mg LMTM-tablet >s avonds) [n=90] De placebogroep zal een lage dosis LMTM krijgen voor de verkleuring van de urine en de feces om de blinding te behouden. Alle tabletten zien er gelijkaardig uit.

Inschatting van belasting en risico

We hopen dat de behandelingen uw symptomen zullen verbeteren en dat u zich beter zult voelen. We kunnen dit echter niet garanderen. U zult helpen om een behandeling te testen die in de toekomst mensen met bvFTD zou kunnen helpen.

U zult hiervoor een beetje van uw tijd moeten opofferen en in totaal 10 maal naar het ziekenhuis moeten komen gedurende ongeveer (62 weken) 15 maanden. Dit kan hinderlijk zijn. U en uw mantelzorger zullen ook enkele persoonlijke vragen moeten beantwoorden.

Het studiegeneesmiddel zal een blauwe of groene verkleuring geven van uw urine en uw stoelgang. Dit kan hinderlijk zijn en een probleem worden als u niet kunt controleren wanneer u naar het toilet gaat. In dit geval krijgen uw kledij of andere voorwerpen die met uw urine of feces in contact komen vlekken. Uw studiearts of verpleegkundige zullen u en uw mantelzorger vertellen op welke manier u deze vlekken het beste kunt verwijderen van kledij, beddengoed, tapijten en sanitaire toestellen. U zult een wasadditief krijgen en de gebruiksaanwijzing hiervoor. U zult dit hebben ontvangen. Als u dit niet hebt gekregen, gelieve het te vragen. Lederen voorwerpen, bepaalde stoffen en meubelen kunnen moeilijk of onmogelijk gewassen worden. Daarom moet u voorzorgen nemen - zoals enkel kledij dragen waarvan u het niet erg vindt dat ze gevlekt is en voorwerpen of meubelen en tapijten beschermen met een beschermhoes of deze niet gebruiken. Het reinigingsproces is gelijkaardig aan een bleekproces en kan bijgevolg delicate voorwerpen of voorwerpen met een tekening beschadigen. Daarom moet u er zo veel mogelijk proberen voor te zorgen

dat u geen vlekken kunt maken op voorwerpen waarvan u dit erg zou vinden.

De binnenkant van uw mond of tanden zullen vlekken krijgen als u op de tabletten bijt of kauwt. Dit zou niet mogen gebeuren als u het studiegeneesmiddel inneemt zoals gezegd is.

Het is mogelijk dat u een beetje ongemakken en blauwe plekken hebt door bloedstalen te geven tijdens het onderzoek.

Als u een persoonlijke medische verzekering hebt, moet u nagaan of uw deelname aan dit onderzoek uw medische verzekering niet beïnvloedt.

U zult in totaal 4 MRI-scans moeten ondergaan. Dit betekent dat u tijdens elke scan gedurende 20 minuten moet stil liggen in een gesloten ruimte. Sommige mensen met claustrofobie (angst voor gesloten ruimten) kunnen hiermee problemen hebben. Als u denkt dat u het nodig hebt, kan uw studiearts u een geneesmiddel voorschrijven dat u ontspant tijdens de MRI.

Sommige MRI-scanners maken een luid lawaai als ze werken.

U kunt bijwerkingen hebben door de inname van het studiegeneesmiddel. Iedereen die aan dit onderzoek deelneemt, zal van nabij worden opgevolgd voor eventuele bijwerkingen. Om meer te weten over eventuele bijwerkingen moet het onderzoeksteam u en uw mantelzorger enkele persoonlijke vragen stellen. Het is mogelijk dat u het onaangenaam vindt om op bepaalde vragen te antwoorden, maar het is belangrijk dat u hierop zo eerlijk mogelijk antwoordt.

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Omdat LMTM een nieuw geneesmiddel is, zijn er slechts een klein aantal klinische studies over LMTM en is er een beperkte kennis over bijwerkingen van het geneesmiddel.

De risico's en bijwerkingen voor LMTM omvatten de volgende:

Vaak:

- * Maag-irritatie en ongemakken die kunnen bestaan uit dunne ontlasting of diarree, misselijkheid, of overgeven.
- * Plasproblemen die kunnen bestaan uit ongemak en pijn bij het plassen of vaker en met kleine beetjes tegelijk te plassen.
- * Kleurverandering of vlekken als u naar het toilet gaat: blauwgroene verkleuring van de urine of van de ontlasting.

Soms:

- * Bloedarmoede, een aandoening waarbij uw lichaam een laag aantal rode bloedcellen heeft of waarbij de rode bloedcellen minder goed dan normaal zuurstof in het lichaam transporteren. Dit kan vermoeidheid, zwakte en kortademigheid veroorzaken. Uw bloed zal op deze bijwerking gecontroleerd worden als er bloed wordt afgenomen tijdens de studiebezoeken.
- * Duizeligheid

- * Vallen
- * Hoofdpijn
- * Huiduitslag

Zeldzaam maar ernstig:

- * Methemoglobinemie, hierbij bevat uw bloed te veel methemoglobine (een abnormale vorm van hemoglobine die zuurstof niet efficiënt in uw lichaam kan vervoeren). Het gehalte aan normale hemoglobine kan ook dalen (bloedarmoede). Uw bloed zal hierop gecontroleerd worden. Meestal zal uw lichaam zichzelf aanpassen aan een kleine stijging van het methemoglobinegehalte en aan een kleine daling van het hemoglobinegehalte. Zelden, als de gehalten te veel veranderen, kunt u klachten krijgen. De klachten bestaan uit: blauwe verkleuring van de huid en de lippen, hoofdpijn, angst, vermoeidheid, kortademigheid, verwardheid en duizeligheid. In ernstige gevallen kan deze aandoening een onregelmatige hartslag, epileptische aanvallen, coma en de dood veroorzaken. Uw studiearts zal bloedtesten uitvoeren om de aandoening op te sporen.
- * Veranderingen in het aantal witte bloedcellen: uw studiearts zal door middel van een bloedtest tijdens de studiebezoeken controleren of dit bij u zo is.
- * Veranderingen in de leverwaarden: in andere studies zag men in de bloedtesten van patiënten die een gelijksoortig geneesmiddel innamen, veranderingen in de leverwaarden. Deze testresultaten werden weer normaal als gestopt werd met de inname van het studiegeneesmiddel. Als uw lever niet goed werkt, kunnen uw huid en uw ogen geel worden. Uw studiearts zal uw lever controleren door middel van bloedtesten tijdens de studiebezoeken om vroegtijdige tekenen of problemen op te sporen.
- * Plotse en ernstige allergische reactie: sommige patiënten kregen last van ademhalingsproblemen, een snelle hartslag en een lage bloeddruk nadat ze met een gelijksoortig geneesmiddel werden behandeld.
- * Overgevoeligheid voor zonlicht: LMTM kan een gevoeligheid voor zonlicht veroorzaken of voor sterk licht dat bij een dokter kan worden gebruikt. Dit kan roodheid van de huid veroorzaken die lijkt op zonnebrand.
- * Serotoninesyndroom: serotonine is een chemisch bestanddeel dat de zenuwcellen in uw hersenen en in uw lichaam met elkaar helpt communiceren. Sommige geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat het gehalte van dit bestanddeel te hoog wordt. LMTM kan in verband worden gebracht met het serotoninesyndroom, vooral als u andere geneesmiddelen inneemt die het gehalte van serotonine ook verhogen. Uw onderzoeksverpleegkundige of -dokter zullen nagaan welke geneesmiddelen u neemt en u en uw partner/begeleider leren op welke symptomen u moet letten. Deze aandoening kan levensbedreigend zijn en kan bestaan uit:
 - Angstig of onrustig gevoel, dingen zien die er niet zijn, coma of andere veranderingen van uw geestestoestand
 - Coördinatieproblemen of spiertrekkingen (overactieve reflexen)
 - Snelle hartslag, hoge of lage bloeddruk
 - Zweten of koorts
 - Misselijkheid, braken of diarree
 - Spierstijfheid

* Zelfmoordgedachten of -daden: Sommige geneesmiddelen die op de hersenen werken, kunnen het risico op zelfmoordgedachten en -daden verhogen. Omdat LMTM op de hersenen werkt, zal uw studiearts letten op nieuwe of plotse veranderingen van uw humeur, uw gedrag of uw daden. Vertel het uw studiearts als u zelfmoordgedachten hebt.

* Hartschade: In studies bij dieren veroorzaakten hoge doses van het studiegeneesmiddel hartschade. Deze bijwerking werd niet gezien bij mensen, maar het is mogelijk dat het optreedt. Uw studiearts zal uw hart met een ECG (hartfilmpje) controleren.

Er kunnen ook bijwerkingen van het geneesmiddel zijn die tot nu niet gekend zijn:

* Bloeding: bij een klein aantal patiënten die deelnamen aan studies met andere geneesmiddelen voor de ziekte van Alzheimer werd een kleine bloeding en/of zwelling van de hersenen gezien. Deze bloeding of zwelling was tijdelijk. Er bestaat een kans dat dit bij u kan gebeuren terwijl u aan deze studie deelneemt. Als dit gebeurt, kunt u verward raken of minder helder denken, dingen zien of horen die er niet zijn, hoofdpijn hebben, problemen hebben met lopen, braken of maagpijn hebben. Op de MRI-scans zullen we ook kijken of er tekenen zijn van een bloeding of zwelling in uw hersenen. Als we een bloeding of zwelling in uw hersenen zien, zult u met het studiegeneesmiddel moeten stoppen. Om uw toestand te controleren, zullen we MRI-scans blijven uitvoeren tot de bloeding en/of zwelling weg is.

* Laboratoriumstudies met cellen toonden dat LMTM erfelijk materiaal kan beschadigen. Dit soort beschadiging werd niet gezien in studies met levende dieren. Op basis van deze studies kan er bij toediening van LMTM aan mensen een risico bestaan op beschadiging van erfelijk materiaal in lichaamscellen.

* Sommige soorten kanker werden vaker dan verwacht bij muizen en ratten gezien nadat ze langdurig doses van het studiegeneesmiddel hadden gekregen. Op basis van deze studies kan LMTM het risico op bepaalde vormen van kanker verhogen als het aan mensen wordt toegediend.

Uw studiearts zal u tijdens het onderzoek vragen stellen over eventuele bijwerkingen. Als u vindt dat u een bijwerking hebt waarover u zich zorgen maakt, moet u onmiddellijk contact opnemen met de studiearts of verpleegkundige op het telefoonnummer 010-704 38 22. Het is mogelijk dat u naar het ziekenhuis moet komen voor een extra bezoek dat kan bestaan uit extra bloedmonsters of extra MRI-scans. Als uw studiearts of verpleegkundige niet bereikbaar is, moet u contact opnemen met uw huisarts.

Schade aan een ongeboren kind

Het is mogelijk dat deze rubriek niet van toepassing is op u. Als er een kans bestaat dat u of uw partner zwanger zouden kunnen worden, is het belangrijk dat u deze informatie kent.

Voor vrouwen:

Gelieve deze informatie met uw partner te delen, als het van toepassing is.

Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het feit of de inname van LMTM-tabletten uw ongeboren kind schade zou kunnen toebrengen. Uit voorzorgen zullen vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven niet mogen deelnemen aan deze studie.

Als u een vrouw bent die nog niet in de overgang is of als er geen andere redenen zijn waarom u niet zwanger zou kunnen worden, moet u geschikte voorbehoedsmiddelen gebruiken gedurende minstens 3 maanden vóór de start van de studie en tijdens uw deelname aan deze studie. De volgende methoden zijn doeltreffende vormen van voorbehoedsmiddelen voor deze studie:

- * Algehele onthouding (geslachtsgemeenschap volledig vermijden)
- * Afbinden van de eileiders (tubaire sterilisatie)
- * Sterilisatie van de partner
- * Spiraal (of intra-uterien device - IUD)
- * Hormonaal (combinatiepil, pleister, injecties, onderhuidse implantaten of vaginale ring)
- * Barrièremiddelen (condoom, pessarium of sponsje) altijd samen met een zaaddodend middel te gebruiken, een special schuim, crème, gel of zetpil die sperma doodt.

Besprek met uw studiearts welk soort voorbehoedsmiddelen u kunt gebruiken en hoe lang u dit moet gebruiken. Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden, zullen gedurende de volledige studie bij elk bezoek aan het ziekenhuis een zwangerschapstest moeten laten uitvoeren.

Als u tijdens de studie denkt dat u zwanger kunt zijn, moet u het onderzoekspersoneel hiervan onmiddellijk op de hoogte brengen. Mocht u tijdens het onderzoek zwanger worden, dan moet u stoppen met de inname van het studiegeneesmiddel en met de studie.

Voor mannen:

Het risico dat uw ongeboren kind kan oplopen door blootstelling aan het geneesmiddel is nog niet volledig bestudeerd. Daarom is het belangrijk dat u deze voorzorgen neemt als u beslist om aan dit onderzoek deel te nemen.

Als u een man bent die geslachtsgemeenschap heeft met een vrouw die zwanger kan worden, moet u zich tijdens studiedeelname van geslachtsgemeenschap onthouden of een voorbehoedsmiddel gebruiken waarmee u en de onderzoeker akkoord gaan.

Als u een man bent (met inbegrip van mannen die een gesteriliseerd zijn) van wie de partner zwanger is, moet u * zo lang uw partner zwanger is * tijdens uw deelname aan de studie en tot 4 dagen na de laatste inname van het studiegeneesmiddel condooms gebruiken. Dit is nodig om zeker te zijn dat uw ongeboren kind niet aan het studiegeneesmiddel wordt blootgesteld via de zaadlozing en vaginale absorptie.

Mogelijke risico's van de MRI:

Bij de MRI-scan die tijdens de screening vooraf aan studiedeelname wordt uitgevoerd, wordt een contrastmiddel, gadolinium, gebruikt om eventuele problemen in uw hersenen op te sporen. Dit middel zal bij u worden ingespoten voordat de testen starten. Het contrastmiddel dat in dit onderzoek wordt gebruikt, gadolinium, is in Nederland geregistreerd voor dit gebruik.

Uw studiearts kan ook beslissen dat dit middel voor u niet goed is. Het contrastmiddel gadolinium mag niet worden gebruikt bij mensen die overgevoelig (allergisch) zijn voor geneesmiddelen die gadolinium bevatten. Het mag niet worden gebruikt bij patiënten die een slechte nierfunctie hebben omwille van het risico op een aandoening die men nefrogene systemische fibrose (NSF) noemt. NSF veroorzaakt een verdikking van de huid en van de bindweefsels. Als u allergisch bent voor gadolinium of het is niet goed voor u, kan de MRI-scan worden uitgevoerd zonder contrastmiddel.

Het is normaal als u tijdens de inspuiting van gadolinium ongeveer twee minuten een koude voelt op de injectieplaats, gewoonlijk in de arm. Bijwerkingen door het gadolinium, zoals lichte hoofdpijn, misselijkheid of een brandend gevoel op de injectieplaats, kunnen optreden. Sommige mensen zijn allergisch voor gadolinium en krijgen zwellingen en jeukende ogen of zeer zeldzaam een ernstige allergische reactie van het bijensteek-type (anafylactische shock).

Het is mogelijk dat we op uw hersenscan iets afwijkends zien dat niets te maken heeft met dit onderzoek. Als dit gebeurt, zullen we u en uw huisarts hiervan op de hoogte brengen en indien nodig zullen meer testen worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

TauRx Therapeutics Ltd

3 Shenton Way, #21-04 Shenton House 07-01/02
Singapore 068805
SG

Wetenschappelijk

TauRx Therapeutics Ltd

3 Shenton Way, #21-04 Shenton House 07-01/02
Singapore 068805
SG

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. Diagnose van waarschijnlijke bvFTD in overeenstemming met de internationale consensuscriteria voor bvFTD ;2. Centrale frontotemporale atrofie met een score van 2 of meer, genomen als het maximum van de rechter of linker frontale kwab of van de voorste temporale kwabben op een kwalitatieve MRI van de hersenen tijdens de screening of binnen maximaal 42 dagen vóór de baseline, ongeacht er vooraf structureel of functioneel beeldvormingbewijs is dat de diagnose van bvFTD ondersteunt;3. MMSE $\geq$ 20 bij het screeningbezoek;4. Leeftijd $<$ 80 jaar bij het screeningbezoek;5. Gewijzigde Hachinski ischemische score $\geq$ 4 bij het screeningbezoek;6. Vrouwen moeten voldoen aan één van de volgende criteria:

- * Chirurgisch steriel (hysterectomie, bilaterale salpingectomie / ooforectomie) sinds minstens 6 maanden

- * Minstens 6 maanden geleden een bilaterale tubaligatie hebben ondergaan

- * Sinds minstens 1 jaar postmenopauzaal

- * Geschikte contraceptie gebruiken (een barrière anticonceptiemethode [zoals een condoom, diafragma of pessarium] met een zaaddodend schuim, gel, film, crème of zetpil; intra-uterien device [IUD] of systeem, of orale of langwerkende geïnjekteerde of geïmplanteerde hormonale contraceptiva gedurende minstens 3 maanden vóór de baseline; of een partner die een vasectomie heeft ondergaan [met de geschikte documentatie na de vasectomie dat er geen spermacellen meer aanwezig is in het ejaculaat]), of echte onthouding (als dit overeenstemt met de verkozen en gebruikelijke levenswijze van de patiënt); de patiënten moeten akkoord gaan en in staat zijn om gedurende hun deelname aan de studie een geschikte contraceptie te blijven gebruiken;7. De patiënt en/of, in geval van een verminderd vermogen om beslissingen te nemen, de wettelijke vertegenwoordiger(s) is/zijn in staat om een schriftelijke toestemming te lezen, te begrijpen en te geven in de taal van het studiecentrum;8. Heeft een of meer geïdentificeerde volwassen mantelzorgers die aan de volgende criteria voldoet:

- * De mantelzorger leeft bij de patiënt of ziet de patiënt gemiddeld $\geq$ 2 uur/dag $\geq$ 3 dagen/week of de hoeveelheid contact is volgens de onderzoeker voldoende om een betekenisvolle evaluatie te maken van veranderingen in het gedrag en het functioneren van de patiënt en om informatie te verstrekken over de veiligheid en de tolerantie

- * Is bereid om de toestemming te geven voor zijn/haar eigen deelname

- * Kan de taal van het studiecentrum lezen, begrijpen en spreken

- * Gaat akkoord om de patiënt naar elk studiebezoek te vergezellen

- * Kan dagelijks de therapietrouw met betrekking tot het studiegeneesmiddel controleren;9.

Als de patiënt momenteel een AChEI (d.w.z., donepezil, galantamine of rivastigmine) en/of

memantine neemt tijdens de screeningperiode:

- * De patiënt moet deze medicatie gedurende * 3 maanden hebben genomen
- * Het huidige doseringschema en de doseringvorm moeten behoren tot de lokaal goedgekeurde dosismarge en moeten gedurende * 6 weken stabiel zijn gebleven
- * Men moet gepland hebben dat het doseringschema stabiel zal blijven gedurende de deelname aan de studie

Patiënten die niet worden behandeld met een AChEI of memantine (gedurende * 6 weken vóór de screening) kunnen ook in de studie worden opgenomen als men niet van plan is om met een AChEI of memantine te starten gedurende de periode waarin de patiënt aan de studie zal deelnemen;10. In staat om te voldoen aan de studieprocedures in de ogen van de onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere duidelijke stoornis van het CZS dan bvFTD (d.w.z. de ziekte van Alzheimer, Lewy body dementie, de ziekte van Parkinson, multiple sclerose, progressieve supranucleaire paralyse, hydrocefalie, ziekte van Huntington);2. Andere duidelijke intracraniale pathologie die op de MRI-scan van de hersenen werd gezien en die zou kunnen leiden tot een andere diagnose dan waarschijnlijke bvFTD of waardoor de patiënt kans heeft op Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA), met inbegrip van:
 - * uitgebreide samenkomende hyperintense laesies van de witte stof (d.w.z. Fazekas* score van 3)
 - * andere focale hersenlaesies die volgens de onderzoeker klinisch relevant zijn
 - * Een enkelvoudige zone van oppervlakkige siderosis
 - * > 4 cerebrale microbloedingen (ongeacht hun anatomische locatie of diagnostische bepaling als *mogelijk* of *absoluut*)
- * Bewijs van een eerdere macrobloeding;3. Bewijs door biomarker van onderliggende AD-pathologie als etiologie of dementie;4. Duidelijke taalproblemen waardoor de patiënt teveel is achteruitgegaan om nog te kunnen testen bij de baseline;5. Voldoet aan de onderzoekscriteria (El Escorial) voor amyotrofe laterale sclerose of motorneuronziekte (Rubriek 24.2); bewijs van lichte motorneuronziekte tijdens het onderzoek is toegestaan als de onderzoeker niet denkt dat dit een rol kan spelen bij het voltooien van de studie door de patiënt, maar prominente bulbair symptomen die op een groot risico op respiratoire compromittering wijzen, zullen tot uitsluiting leiden;6. Voldoet aan de diagnostische criteria voor waarschijnlijke bvFTD maar heeft een bewezen mutatie die geen tau, geen TDP-43 pathologie veroorzaakt (bv. FUS CHMP2B);7. Klinisch bewijs of verleden van één van de volgende aandoeningen binnen de gespecificeerde periode:
 - * Cerebrovasculair accident (2 jaar)
 - * Transiënt ischemische aanval (6 maanden)
 - * Significant hoofdletsel met gecombineerd geheugenverlies, schedelbreuk of aanhoudende cognitieve achteruitgang (2 jaar)
 - * Ander onverklaard of terugkerend geheugenverlies * 15 minuten (2 jaar);8. Epilepsie (één aanval wordt aanvaard);9. Rapid eye movement slaap gedragsstoornis;10. Voldaan aan de DSM IV-TR criteria (en niet nadien herzien) voor één van de volgende aandoeningen binnen

de gespecificeerde periode:

- * Ernstige depressieve stoornis (momenteel)
- * Schizofrenie (levenslang)
- * Andere psychotische stoornissen, bipolaire stoornis (binnen de afgelopen 5 jaar), substantie- (inclusief alcohol) gerelateerde stoornissen (binnen de afgelopen 2 jaar);11. Metalen implantaten in het hoofd (behalve dentaal), pacemaker, cochleo-implantaten of andere niet-verwijderbare zaken die gecontra-indiceerd zijn voor MRI; MR compatibele prosthetica, clips, stents of andere medische hulpmiddelen die compatibel zijn, zullen worden toegelaten.;12. Verblijft in het ziekenhuis of in een matige tot hoge afhankelijkheidszorginstelling (verblijf in een woonzorgcentrum waar voldoende autonomie is om een geldige evaluatie van de dagelijkse activiteiten te maken, is toegelaten).;13. Verleden van slikproblemen (nota: het studiegeneesmiddel moet in zijn geheel worden ingeslikt en MAG NIET worden gebroken, fijngemalen of gekauwd);14. Zwangerschap of borstvoeding;15. Glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiëntie;16. Verleden van significante hematologische anomalie of huidige acute of chronische, klinisch significante anomalie, met inbegrip van:
 - * Verleden van erfelijke of verworven methemoglobinemie of meting van MetHb aan de baseline > 2,0 % (bevestigd bij herhaling)
 - * Verleden van hemoglobinopathie, myelodysplastisch syndroom, hemolytische anemie of splenectomie
 - * Waarde bij de screening (bevestigd door herhaling) onder de gepaste onderste grens volgens de leeftijd / het geslacht van de normale centrale laboratoriumwaarden voor één van de volgende substanties:
 - o Hemoglobine (de patiënt mag worden behandeld en opnieuw gescreend)
 - o Vitamine B12 of folaat (zie Rubriek 4.7.7: de patiënt mag worden behandeld en opnieuw gescreend na 3 maanden);17. Abnormale serum chemie laboratoriumwaarden bij de screening die volgens de onderzoeker klinisch relevant zijn (bv., zij die worden beschouwd om het risico geassocieerd met de deelname aan de studie of met de toediening van het studiegeneesmiddel te verhogen waardoor de patiënt volgens de onderzoeker niet geschikt is om aan deze studie deel te nemen). Bijkomend moeten patiënten met één van de volgende anomalieën worden uitgesloten:
 - * Creatinineklaring < 50 ml/min bij de screening, bepaald door het centrale laboratorium volgens de formule van Cockcroft en Gault
 - * Thyroïd stimulerend hormoon (TSH) boven de normale laboratoriumwaarden (patiënt mag worden behandeld en opnieuw gescreend na 3 maanden);18. Klinisch significante (volgens de onderzoeker) cardiovasculaire aandoening of abnormale bepalingen zoals:
 - * Hospitalisatie voor acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct of onstabiele angina) of symptomen die samenhangen met angina pectoris, binnen 12 maanden vóór de baseline
 - * Teken of symptomen van klinisch hartfalen binnen 12 maanden vóór de baseline
 - * Bewijs van ongecontroleerde voorkamerfibrillatie op ECGscreening of verleden van voorkamerfibrillatie die momenteel niet onder controle is of waar het QT interval niet door triplicate ECGs kan worden beoordeeld
 - * QTcF bij de screening > 460 msec bij mannen of > 470 msec bij vrouwen of lage of vlakke T-golven waardoor het meten van het QT-interval onbetrouwbaar is
 - * Recent verleden van slecht gecontroleerde hypertensie, systolische bloeddruk > 160 mmHg, of diastolische bloeddruk > 100 mmHg, na 5 minuten in zittende houding tijdens de screening

- * Hypotensie: systolische bloeddruk < 100 mmHg na 5 minuten in zittende houding tijdens de screening
- * Hartritme < 48 spm of > 96 spm door het meten van de vitale tekenen (na 5 minuten in zittende houding) of door ECG tijdens de screening;19. Vroegere of huidige tekenen of symptomen van respiratoir falen (bv. veroorzaakt door chronisch obstructieve longaandoening, bronchiale astma, longfibrose of andere ziekte)
- * Patiënten met een vroegere diagnose van matige tot ernstige slaapapneu die onvoldoende onder controle is, moeten worden uitgesloten;20. Gelijktijdig acute of chronische, klinisch significante (volgens de onderzoeker) immunologische, hepatische (zoals de aanwezigheid van encefalopathie of ascites) of endocriene ziekte (onvoldoende behandeld) en/of een andere onstabiele of ernstige ziekte dan de ziekte van bvFTD
- * Patiënten met hepatitis of primaire galcirrose moeten worden uitgesloten
- * HTLV-III, LAV (incl. mutaties/afwijkingen), elke aandoening geassocieerd met Acquired Immunodeficiency Syndrome;21. Diagnose van kanker binnen 2 jaar vóór de baseline (ander dan basaal cel- of plaveiselcelcarcinoom of stadium 1 van prostaatkanker) tenzij de behandeling heeft geleid tot volledige genezing gedurende minstens 2 jaar ;22. Vroegere intolerantie of overgevoeligheid voor MT-bevattende geneesmiddelen, gelijkaardige organische middelen of voor één van de hulpstoffen;23. Huidige behandeling of behandeling gedurende 3 maand vóór de baseline met één van de volgende geneesmiddelen (tenzij anders vermeld):
 - * Tacrine
 - **Amphetamine or dexamphetamine
 - * Antipsychotica
 - o Clozapine, olanzepine (en men is niet van plan om met deze behandeling te starten tijdens de volledige studie)
 - o Andere antipsychotica zijn toegelaten op voorwaarde dat men er niet binnen 3 maanden vóór de baseline mee gestart is en dat ze volgens een stabiele dosis en schema worden gebruikt
 - * Carbamazepine, primidone
- * Geneesmiddelen geassocieerd met methemoglobinemie (bv. dapson, lokale anaesthetica zoals benzocaïne chronisch gebruikt, primaquine en gerelateerde middelen tegen malaria, sulfonamiden);24. Huidige of eerdere deelname in een klinische studie als volgt:
 - * Een klinische studie van een product voor de cognitie gedurende 3 maanden vóór de screening (tenzij bevestigd is dat de patiënt gerandomiseerd was tot placebo)
 - * Een klinische studie van een geneesmiddel, biologica, hulpmiddel of medische voeding waarvan de laatste dosis binnen 28 dagen vóór de baseline was toegediend

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-05-2014
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Leuco-methylthioninium-bis(hydromethaansulfonaat)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2011-005529-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01626378
CCMO	NL41019.078.12