

Een gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd, placebo-gecontroleerde, enkele dosis, 3-maal cross over onderzoek in gezonde ouderen om een anti-cholinerg farmacologisch testmodel met biperideen te ontwikkelen

Gepubliceerd: 14-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

- om de CNS effecten op verschillende tijdstippen na toediening van 2 mg en 4 mg biperiden in gezonde ouderen in kaart te brengen en dit te vergelijken met de CNS effecten in gezonde ouderen die placebo toegediend krijgen. - Onderzoek naar de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46604

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biperideen testmodel studie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biperideen, cognitie, farmacodynamiek, testmodel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verdraagbaarheid en veiligheid:

- Behandelingsgerelateerde (serieuze) adverse events ((S)AEs) tot aan de nakeuring (EOS).
- Gelijktijdige medicatie
- Behandelingsgerelateerde gemarkeerde laboratorische abnormaliteiten tot aan de nakeuring
- Behandelingsgerelateerde abnormaliteiten in de vitale tekenen (zoals bloeddruk en hartslag) tot aan de nakeuring (EOS).
- Electrocardiogram (ECG)

Farmacokinetiek

Farmacodynamiek:

- Saccadische oogbewegingen
- Oog volgbewegingen
- Pupillometrie
- Body sway
- Adaptive tracking

- Visual Analogue Scales volgens Bond en Lader (alertheid, stemming, kalmheid)

en voor misselijkheid.

- N-Back test
- Visual Verbal Learning test (VVL)
- Elektro-encefalogram (EEG): 21-lead EEG opnames; standaard power spectrum analyse
- Event-gerelateerde mogelijkheden (ERPs) (mismatch-negativity (MMN) taken)

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In neurodegeneratieve en neuropsychiatrische aandoeningen wordt een tekortkoming in het cholinerge systeem gezien. In het verleden zijn anti-cholinerge middelen gebruikt in tetstmodellen om verminderde cognitieve functie te veroorzaken, zoals die gezien worden in neurodegeneratieve ziekten zoals de ziekte van Alzheimer.

Biperideen is een selective M1 receptor antagonist. Toediening van biperideen veroorzaakt verslechtering van het episodische en werk geheugen, aandacht en post-error processing. Omdat biperideen een selectief aangrijpingspunt heeft, kan het gebruikt worden om farmacologische effecten van nieuwe specifieke muscarine receptor agonisten te onderzoeken. Een cognitief challenge model met biperideen is eerder onderzocht in verschillende groepen waaronder gezonde jongeren, gezonde ouderen en schizofrenie patienten. Ook in dieren (voornamelijk knaagdieren) zijn cognitief verslechterende effecten gezien na muscarine receptor blokkade door biperideen. Echter, deze studies hebben beperkingen in het design; post dose werd er 1 testronde uitgevoerd, meestal rond Tmax (ongeveer 1 u post dose). Het is niet altijd goed beschreven of de PD testen ook werden uitgevoerd voor dosering. Daarbij werd de relatie tussen cognitieve pharmacodynamische effecten (PD) en pharmacokinetic (PK) niet onderzocht. In de meeste studies werd de PK niet bepaald.

In deze studie willen we graag het testmodel met biperideen opzetten zodat het gebruikt kan worden voor toekomstige studies waarin selectieve M1 agonisten getest worden. We zullen 2 verschillende doseersterktes onderzoeken in gezonde

ouderen en we zullen PD testen uitvoeren op verschillende tijdstippen middels de Neurocart (test batterij). Hiermee kunnen we de duur van de pharmacodynamische effecten bestuderen en observeren wanneer het maximale PD effect is bereikt.

Doel van het onderzoek

- om de CNS effecten op verschillende tijdstippen na toediening van 2 mg en 4 mg biperiden in gezonde ouderen in kaart te brengen en dit te vergelijken met de CNS effecten in gezonde ouderen die placebo toegediend krijgen.
- Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van biperiden bij gezonde ouderen.
- Farmacokinetiek van biperiden in gezonde ouderen.

Exploratief:

- de verhouding tussen plasma concentratie en PD effect van biperideen onderzoeken middels een PK/PD model

Onderzoeksopzet

Single-center, gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo-gecontroleerde, 3-way cross-over studie in gezonde mannelijke en vrouwelijke ouderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Biperideen 2mg en biperideen 4mg en placebo.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoeksopzet is eerder in veel entry-in-man studies gebruikt en wordt door wetenschappers en regelgevende instanties geaccepteerd. Alle geneesmiddelenadministraties zullen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. De patiënten die een studiemedicijn krijgen, blijven ten minste 22 uur na elke toediening van het studiegeneesmiddel in de kliniek. Zo kunnen de personen tijdens de verschillende behandelingen nauwlettend worden gevolgd op eventuele nadelige symptomen. Zorgvuldige observatie en medisch management minimaliseert elk risico in dit onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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. Oudere mannelijke of vrouwelijke proefpersonen met een leeftijd tussen de 65 en 80 (inclusief) jaar oud.
2. Gezonde personen; geen actieve of chronische ziekte na gedetailleerd medisch en chirurgisch overzicht van de geschiedenis en een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineanalyse;
3. BMI tussen 18 en 34 kg / m², inclusief;
4. Vrouwelijke proefpersonen moeten postmenopauzaal zijn. Postmenopauzaal; geen menstruatie voor 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak. Een hoog follikelstimulerend hormoon (FSH) -niveau bij screening (> 40 IE / L of mIU / ml) kan worden gebruikt om een postmenopauzale toestand bij vrouwen te bevestigen.
5. In staat zijn om de eisen van de studie te begrijpen en om te kunnen communiceren met de onderzoeker en het personeel van de kliniek.
6. Het ontbreken van cognitieve stoornissen; beoordeeld aan de hand van het Mini Mental State Examination (MMSE) met een score van 28 of hoger.
7. In staat zijn om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming

te geven en om te voldoen aan de studie eisen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevante geschiedenis van abnormale fysieke of mentale gezondheid die interfereert met de studie bepaald aan de hand van de medische geschiedenis en de lichamelijke onderzoeken uitgevoerd tijdens het screeningsbezoek en / of aan het begin van de eerste studiedag voor elke periode zoals beoordeeld door de onderzoeker (inclusief (maar niet beperkt tot), neurologisch, psychiatrisch, endocrien, cardiovasculair (inclusief recent myocardiaal infarct), respiratoire, gastro-intestinale, hepatische, nier stoornis of aanwezigheid van nauwe-kamerhoekglaucoom).
2. Geschiedenis of klinisch bewijs van enige ziekte en / of bestaan van een chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van de studiemedicatie zou kunnen verstoren.
3. Elke ziekte geassocieerd met cognitieve stoornissen, inclusief maar niet beperkt tot schizofrenie en dementie.
4. Voorgeschiedenis van ernstige allergieën of een voorgeschiedenis van een anafylactische reactie op recept plichtige of niet-voorgeschreven medicijnen of voedsel.
5. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor biperideen of voor de hulpstoffen gebruikt in de biperideenformulering (maïszetmeel, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaat, copovidon, talk, magnesiumstearaat, aardappelzetmeel).
6. Positieve test op Hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening.
7. Positieve urine drugtest, of alcoholtest bij screening en / of pre-dosis.
8. Aanwezigheid of geschiedenis (binnen 3 maanden na screening) van alcoholmisbruik bevestigd door medische geschiedenis, of dagelijks alcoholgebruik van meer dan 2 standaarddranken per dag gemiddeld voor vrouwen of meer dan 3 standaarddranken per dag gemiddeld voor mannen (1 standaarddrankje = 10 gram van alcohol), en het onvermogen om geen alcohol te drinken tijdens de bezoeken tot ontslag uit de CRU (alcoholconsumptie is verboden tijdens de studieopsluiting).
9. Gebruik van tabak en / of nicotine houdende producten binnen 90 dagen na toediening en tot en met het einde van de studie.
10. Overmatig gebruik van cafeïne, gedefinieerd als > 800 mg per dag vanaf 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel tot 24 uur voorafgaand aan de dosering. Proefpersonen onthouden zich van cafeïne houdende producten gedurende 24 uur voorafgaand aan elke dosering tot aan ontslag van de CRU. Hoeveelheden cafeïne worden gedefinieerd als: één kopje koffie bevat 100 mg cafeïne; een kopje thee, of een glas cola, of een drankje met chocolade (donker: 100 g, melk 200 g) bevat ongeveer 40 mg cafeïne; één fles Red Bull bevat ongeveer 80 mg cafeïne.
11. Elke andere ziekte of aandoening die kan interfereren met, of waarbij de behandeling kan interfereren met, het uitvoeren van het onderzoek, of die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon in dit onderzoek vormt.
12. Deelname aan een experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen in de 3 maanden voorafgaand aan toediening van de initiële dosis van het onderzoeksmiddel of meer dan 4

keer per jaar.

13. Donatie of verlies van bloed van meer dan 500 ml binnen 3 maanden (mannelijke vrijwilligers) of 4 maanden (vrouwelijke vrijwilligers) voorafgaand aan screening.

14. Gebruik van medicatie binnen 14 dagen vóór de toediening van het geneesmiddeltabelt of binnen 5 halfwaardetijden (wat langer is).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-09-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (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	EUCTR2017-004672-65-NL
CCMO	NL64171.058.17