

Het effect van lamotrigine op cognitive problemen bij Neurofibromatose type 1: een gerandomiseerde gecontroleerde multi-centre trial (NF1-EXCEL)

Gepubliceerd: 20-09-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van het effect van Lamotrigine op het cognitieve functioneren en neurofysiologie bij adolescenten met NF1.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47363

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NF1-EXCEL Effect van lamotrigine op cognitie bij NF1

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Neurofibromatose type 1, Ziekte van Von Recklinghausen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw Priorities Medicine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Cognitiestoornissen, Lamotrigine, Neurofibromatose type 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Performale intelligentie (Wechsler Scales for Intelligence: 12 - 16 jaar:

WISC-III_NL; 17-18 jaar: WAIS)

Secundaire uitkomstmaten

Visueel-spatieel leer efficiency:

- Paired Associate Learning (uit de CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test

Automated Battery)

Aandacht:

- Sustained Attention Dots (SADOTS van de ANT, Amsterdam Neuropsychological Tasks)

Fijne motoriek

- Grooved Pegboard Test

Beery Visual Motor Intergration/ motor coordination tast (Beery-VMI-6)

Aandachtsproblemen

- Parent reported ADHD-questionnaire (AVL, ADHD Vragenlijst)

Executieve functies

- Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-vragenlijst)

Intracorticale inhibitie

- Short-interval Intracortical Inhibition (SICI), gemeten met paired pulse stimulatie

Cortical plasticity

- LTP-like plasticity, gemeten met paired associative stimulation (PAS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurofibromatose type 1 is een van de meest voorkomende monogenetische oorzaken van leerproblematiek. Het betreft een autosomaal dominante aandoening, veroorzaakt door mutaties in het NF1-gen. NF1 gaat gepaard met een grote verscheidenheid aan complicaties zoals typerende huidkenmerken, neurofibromen en cognitieve, sociale en emotionele problemen. Er is geen werkzame behandeling voor de cognitieve problemen in NF1. In het ENCORE-laboratorium is onlangs aangetoond dat de cognitieve problemen van NF1-muizen worden veroorzaakt door een verminderde werking van HCN-kanalen. Lamotrigine, een agonist van deze kanalen, herstelt de plasticiteit van de hersen in muizen met NF1 en bovendien voorkomt het de leerproblemen. Lamotrigine is een geregistreerd medicijn voor de behandeling van epilepsie en wordt al vaak gebruikt bij kinderen met NF1 en epilepsie. Dit onderzoek test de hypothese dat Lamotrigine de plasticiteit bij adolescenten met NF1 herstelt en het cognitieve presteren verbetert.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van het effect van Lamotrigine op het cognitieve functioneren en neurofysiologie bij adolescenten met NF1.

Onderzoeksopzet

Een fase II gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallele groep, multi-center klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Lamotrigine of placebo tabletten, doeldosering 200 mg/d in twee giften.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: deelnemers nemen Lamotrigine of placebo tabletten twee maal per dag gedurende 28 weken. De totale studieduur, van inclusiemeting tot laatste meting duurt 53 weken. Ze houden een logboek bij. Neuropsychologische testen worden gemeten op baseline en na 6 maanden (T=26). Non-invasieve neurofysiologische maten worden gemeten op T=0 en T=10. Deelnemers bezoeken de polikliniek vier maal: op T= -1 weken, T=0 weken, T=10 weken en T=26 weken. Bezoek T=-1 weken en T=26 weken kunnen ook bij de patiënt thuis uitgevoerd worden. Op T=18 weken

vindt in alle gevallen een huisbezoek plaats om de compliantie en adverse events te monitoren. Tussen de bezoeken door worden de ouders en deelnemers per telefoon benaderd om adverse events te monitoren en/of vragenlijsten in te vullen op tijdstippen 4, 8, 14, 22 en 52 weken. Na T=26 is er een afbouwfase van 2 weken. Een extra telefonisch contact vindt plaats op T= 28 weken. Op T=52 weken krijgen de deelnemers een vragenlijst om de adverse events te registreren na afloop van de medicatie. Een vingerprik ter verkrijging van bloed is noodzakelijk op het eerste bezoek T=-1 om de nierfunctie, leverwaarden en het bloedbeeld te bepalen. Ook op T=10 weken wordt er een venapunctie verricht om lamotrigine plasmaspiegel, de leverwaarden en het bloedbeeld te bepalen. Op T=18 en T=26 zal er beiden een vingerprik verricht worden op de lamotrigine plasmaspiegel te bepalen. Totale tijdsinvestering door de deelnemers is ongeveer 13 uur (exclusief reistijd).

Risico: bijwerkingen die met het gebruik van Lamotrigine zijn geassocieerd zijn bekend en behandelbaar (zie SPC). Speciale aandacht gaat uit naar het voorkomen van huiduitslag, die zal resulteren in onmiddellijk stopzetten van de studiemedicatie. Er zijn geen specifieke risico's verbonden aan de non-invasieve neurofysiologische metingen.

Voordeel: als Lamotrigine een positief effect heeft op cognitie bij adolescenten met NF1, dan hebben de deelnemers direct voordeel van deelname aan deze studie. Bovendien kunnen we met dit onderzoek hoge kwaliteit van bewijs vinden voor een behandeling van cognitieve problemen in een kwetsbare populatie.

Groep gerelateerdheid: dit onderzoek dient uitgevoerd te worden bij de beoogde groep proefpersonen, in plaats van bij volwassenen vanwege de volgende redenen. Deze redenen zijn van eenzelfde aard als die voor eerdere trials die de METC heeft goedgekeurd in deze populatie (MEC-2005-281 and MEC-2009-086). We verwachten dat de hersenen van kinderen/adolescenten plastische is dan die van volwassenen. De problemen met cognitie en gedrag komen met name voor op de schoolgaande leeftijd.

Het voordeel zou dan ook direct toepasbaar zijn op deze populatie.

Adolescenten met NF1 hebben een karakteristiek neuropsychologisch profiel. Op volwassen leeftijd verwaterd dit profiel tot een breed scala aan cognitieve problemen die moeilijker te kwantificeren zijn, waarschijnlijk door het aanpassen van alternatieve probleem-oplossings strategieën.

Praktisch gezien zijn sommige uitkomstmaten alleen geschikt voor het testen in adolescenten. Bovendien zijn er geen specifieke poliklinieken voor volwassen NF1 patiënten, en zijn de patiënten die beschikbaar zijn vaak getroffen door complexe somatische complicaties van NF1 die de generaliseerbaarheid van het onderzoek verminderen. De ENCORE - NF1 polikliniek, net als de Belgische, Duitse, Engelse en Italiaanse partners, hebben een brede en relatief ongeselecteerde populatie van kinderen met NF1 in follow-up.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015GE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr. Molewaterplein 50
Rotterdam 3015GE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * NF1 patiënten met een genetisch bevestigde diagnose
- * Leeftijd 12-17,5 jaar bij inclusie
- * Mondeline en schriftelijke informed consent door ouders en assent door deelnemers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- * Segmentele NF1
- * Ernstige gehoorsproblemen of doofheid
- * Ernstige visuele beperking of blindheid
- * Gebruik van de volgende medicatie: fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon, rifampicine, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, oxcarbazepine, topiramaat, orale anticonceptiva, valproaat
- * Eerder gebruik van Lamotrigine
- * Eerdere allergische reactie op antiepileptica
- * Epilepsie of epilepsie in het verleden
- * Zelfmoordgedachten of neigingen
- * Nierfunctiestoornissen
- * Leverfunctiestoornissen
- * Zwangerschap
- * Hersen tumoren of andere hersen pathologie die mogelijk van invloed is op de uitkomstmaten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-10-2014
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
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	EUCTR2013-003405-26-NL
CCMO	NL44912.078.13