

Clemastine fumaraat als remyeliniserende therapie in internucleaire oftalmoplegie en multiple sclerose

Gepubliceerd: 16-12-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513099-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het onderzoeken van de (lange termijn) werkzaamheid van clemastine fumaraat in het verbeteren van dysconjugatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neuromusculaire oogaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52129

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESTORE

Aandoening

- Neuromusculaire oogaandoeningen
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Multiple sclerose (MS); internucleaire ophthalmoplegie (oogbewegingsstoornis)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Stichting VUmc fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Clemastine, Internucleaire oftalmoplegie, Multiple sclerose, Remyelinisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de verandering in de "versional dysconjugacy index" (VDI) van de oppervlakte onder de curve (AUC) gemeten met infrarood oculografie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten omvatten veranderingen in andere VDI-metingen (pieksnelheid per amplitude (PV/Am) en pieksnelheid (PV)), veranderingen in VDI na een eenmalige dosis fampridine, andere oculografische parameters (bijv. saccadische latentie, anti-saccades), (perifere) retinale zenuwvezel laag (pRNFL) en (maculaire) ganglioncel binnenste plexiforme laag (mGCIPL) dikte gemeten door Optical Coherence Tomography (OCT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Expanded Disability Status Scale (EDSS), hoog en laag contrast visus, subjectief visueel functioneren (NEI-VFQ-25 en NOV-AU vragenlijsten), kwaliteit van leven (EQ5D-5L) en vermoeidheid (CIS20R en NFI-MS vragenlijsten).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn op dit moment geen goede remyeliniserende behandelingen beschikbaar voor multiple sclerose (MS). In vitro, dierproeven en twee kleine gerandomiseerde trials is aangetoond dat clemastine fumaraat potentieel remyeliniserende effecten heeft. De remyeliniserende effecten van clemastine op

de lange termijn, het effect na een langer behandelperiode en het effect in andere klinische modellen dan opticus neuropathie zijn nog onbekend. Internucleaire oftalmoplegie (INO) kan een geschikt klinisch model zijn om remyeliniserende behandelingen te onderzoeken. INO wordt veroorzaakt door dysfunctie van enkele (gedemyeliniseerde) axonen, waarvan de functie gekwantificeerd kan worden door het meten van horizontale oogbewegingen met infrarood oculografie.

Het is nog onbekend of alle MS patiënten baat hebben bij een remyeliniserende behandeling. Axonale schade kan in sommige patiënten te groot zijn om nog effect van een remyeliniserende behandeling te verwachten. Een eerdere studie toonde aan dat fampridine tijdelijk INO kan verbeteren. Verbetering van INO na fampridine kan mogelijk het verwachte effect van een remyeliniserende behandeling als clemastine voorspellen. Deze single-center gerandomiseerd placebo-controlled trial heeft als doel om de (lange-termijn) effecten van clemastine fumaraat op de dysconjugatie van horizontale oogbewegingen gemeten door infrarood oculografie te onderzoeken in patiënten met INO en MS. Daarnaast zal onderzocht worden of het effect van behandeling met clemastine voorspelt kan worden aan de hand van de respons op een eenmalige dosis fampridine.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513099-17-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het onderzoeken van de (lange termijn) werkzaamheid van clemastine fumaraat in het verbeteren van dysconjugatie van oogbewegingen bij patiënten met internucleaire oftalmoplegie en multiple sclerose. Ten tweede, om te beoordelen of een respons op een enkele dosis fampridine de effecten van behandeling met clemastine kan voorspellen.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek in één centrum bestaande uit een behandelingsperiode van 6 maanden gevolgd door een follow-up periode van 30 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiegroep krijgt gedurende 6 maanden tweemaal daags 4 mg clemastine fumaraat (8 mg/dag), de controlegroep krijgt een equivalente hoeveelheid placebo. Bij het baseline bezoek krijgen alle deelnemers een enkele 10mg dosis fampridine.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek bestaat uit in totaal 7 studiebezoeken, inclusief screening, baseline en 5 follow-up bezoeken na 3, 6, 12, 24 en 36 maanden.

Studiebezoeken omvatten lichamelijk/neurologisch onderzoek, infrarood oculografie, OCT, gezichtsscherptetests, een cognitietest (SDMT), 5 vragenlijsten en in totaal viermaal bloedafname voor veiligheidslaboratoriumtests. Deelnemers krijgen gedurende 6 maanden tweemaal daags clemastine of een gelijkwaardige placebo.

Clemastine is een geregistreerd, bekend en relatief veilige geneesmiddel met vermoeidheid en/of slaperigheid als belangrijkste bijwerking. Clemastine werd in een eerdere studie met MS-patiënten in een hogere dosering gebruikt dan de huidige studie zonder ernstige bijwerkingen. Het is deelnemers wettelijk verboden om auto te rijden terwijl zij het onderzoeksmiddel (clemastine of placebo) gebruiken (6 maanden). Bij baseline krijgen de deelnemers een eenmalige 10mg dosis fampridine. Fampridine is een geregistreerd geneesmiddel, dat in een eerder onderzoek bij MS-patiënten met INO is gebruikt. Voorbijgaande duizeligheid was de meest voorkomende bijwerking. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

De risico's van de huidige studie komen voornamelijk voort uit het gebruik van geneesmiddelen in de studie. Aangezien beide geneesmiddelen zijn geregistreerd en in de klinische praktijk zijn gebruikt, wordt het risico op onverwachte bijwerkingen laag geacht. Door zorgvuldige selectie van deelnemers te gebruiken om bekende risico's te verminderen, resulteert dit in een acceptabel niveau van risico voor studiedeelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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. Een definitieve klinische diagnose van multiple sclerose.
2. Diagnose van internucleaire oftalmoplegie bepaald door de eerste infrarood oculografie tijdens screening met een "versional dysconjugacy index" (VDI) van de oppervlakte onder de curve (VDI-AUC) bij 15° saccaden boven de 1.174 óf met een "versional dysconjugacy index" van de piek snelheid/saccadische amplitude (VDI-PV/Am) bij 15° saccaden boven de 1.180.
3. Leeftijd 18 t/m 70 jaar.
4. Gebruik van ziektemodulerende therapie voor MS is géén contraindicatie.
5. Deelnemer is in staat het doel en de risico's van de studie te begrijpen en kan getekende en gedateerde informed consent verlenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

MS-gerelateerde exclusie criteria:

1. Veranderingen in ziektemodulerende therapie voor multiple sclerose binnen 6 maanden voor inclusie in de studie.
2. Multiple sclerose schub of behandeling met hoge dosis corticosteroiden binnen 30 voor inclusie in de studie.

IMP en medicatie gerelateerde exclusiecriteria:

3. Contra-indicaties voor het gebruik van clemastine, zoals bekende porfyrie en overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere antihistaminica met een vergelijkbare chemische structuur of voor een van de hulpstoffen.
4. Contra-indicaties voor het gebruik van fampridine, zoals overgevoeligheid voor fampridine of de hulpstoffen, een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, significante nierfunctiestoornis (GFR <50 ml/min is absolute contraindicatie, GFR 50-80ml/min is relatieve contraindicaties), gebruik van "Organic Cation Transporter 2" (OCT-2) remmers of een voorgeschiedenis van

significante cardiale ritme- of geleidingstoornissen.

5. Gebruik van fampridine of andere geneesmiddelen die 4-aminopyridine bevatten indien dit niet tijdelijk gestopt kan worden voorafgaand aan elk studie bezoek.

6. Veranderingen in gebruik van medicatie die momenteel wordt onderzocht in remylelinisatie trials in de afgelopen 6 maanden inclusief, maar niet beperkt tot domperidon, liothyronine, quetiapine, testosteron en bazedoxifeen.

7. Niet-incidenteel gebruik van medicatie met een dempende werking op het centrale zenuwstelsel inclusief, maar niet beperkt tot hypnotica, anxiolytica, monoamine-oxidase (MAO) remmers, tricyclische antidepressiva (TCA's), opioïden en andere antihistamines met sederende effecten (e.g. promethazine).

Medische voorgeschiedenis gerelateerde exclusie criteria:

8. Voorgeschiedenis van significante cardiale geleidingsstoornis.

9. Voorgeschiedenis van maligniteit van een orgaansysteem (anders dan gelokaliseerd plaveisel- of basaalcelcarcinoom van de huid of adequaat behandelde baarmoederhalskanker), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 3 jaar, ongeacht of er aanwijzingen zijn voor lokaal recidief of metastasen.

10. Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 50 ml/min/1.73 m²) of leverfunctiestoornis (ASAT, ALAT of alkalisch fosfatase > 3 maal de bovenste referentiewaarde).

11. Een oogheelkundige aandoening die accurate meting met infrarood oculografie niet toe laat.

12. Suicidale gedachten of gedrag in de afgelopen 6 maanden.

13. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar.

14. Klinisch significante cardiale, metabole, hematologische, hepatische, immunologische, urologische, endocrinologische, neurologische, pulmonaire, psychiatrische, dermatologische, allergische, renale of andere belangrijke medische aandoening die in de mening van de onderzoeker de interpretatie van studie resultaten of patiëntveiligheid in gevaar brengt.

15. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante medische aandoeningen of laboratoriumafwijkingen die in de mening van de onderzoeker deelname aan de studie niet toelaten.

Algemene exclusie criteria:

16. Actuele zwangerschap op het moment van inclusie in de studie of van plan zijn om borstvoeding te geven binnen 7 maanden na inclusie in de studie.

17. Betrokkenheid in een ander onderzoek zonder voorgaande toestemming van de onderzoeker.

18. Onvoldoende nederlandse of engelse leesvaardigheid.

19. Onvermogen of onwil om het rijden gedurende 6 maanden stop te zetten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-08-2022
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Clemastine
Generieke naam:	Clemastine fumaraat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fampyra
Generieke naam:	Fampridine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CTIS	CTIS2024-513099-17-00
EudraCT	EUCTR2021-003677-66-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT05338450

NL78363.029.21