

# Richmond Pharmacology Limited

12.12.2014 - 09:02 Uhr

## Herzverträglichkeitsstudien in der frühen Phase von SAD/MAD-Studien: Ein intelligenter Ansatz von Richmond Pharmacology

London (ots/PRNewswire) -

Die jüngsten Vorschläge der FDA zur Überprüfung der ICH E14-Richtlinien enthält den Vorschlag, dass die Anforderung für eine gründliche QTc-Studie (TQT) erlassen oder durch Daten von erstmals an Menschen durchgeführten, klinischen SAD/MAD-Studien (SAD - Single Ascending Dose; MAD - Multiple Ascending Dose) ersetzt werden können. Dies ist eines der Themen bei einem in Washington bevorstehenden CSRC-Treffen. Geprüfte Fachartikel legen nahe, dass kleine Studien eine Wirkung zeigen können, wenn eine besteht. Die Herausforderung besteht darin, zu zeigen, wenn kein Effekt besteht. Daher wird üblicherweise ein Medikament mit einem bekannten QTc verlängernden Effekt vergeben, um die (Assay-)Sensitivität bei jeder Studie zu testen.

Als Teil der SAD/MAD-Studien wird üblicherweise keine pharmakologische Kontrolle durchgeführt, um die EKG-Untersuchungsempfindlichkeit zu bestätigen. Dies ist eine grosse Einschränkung bei der Benutzung ihrer Daten, um einen Effekt auszuschliessen, da ein systematischer Fehler aufgetreten sein könnte, der die Empfindlichkeit einer Studie einschränken würde, wodurch ein falsch positives Ergebnis entstünde. Entgegen Zufallsfehlern, die zu sehr grossen Konfidenzintervallen führen, womit eine QTc-Änderung von 10 ms nicht ausgeschlossen werden kann, können systematische Fehler nicht zuverlässig entdeckt werden, was bei der Nutzung von positiven Kontrollen durchaus möglich wäre. Die Nutzung eines positiven Kontrollprobe ist ein allgemein akzeptiertes Prinzip in der biologischen Forschung.

Wir haben bereits vorher gezeigt,[1] dass die Analyse eines EKGs, dass ein bis vier Stunden nach der Einnahme einer Mahlzeit durchgeführt wurde, die Möglichkeit bietet, den physiologischen QTc-Verkürzungseffekt aufzuzeigen, der normalerweise nach jeder Mahlzeit auftritt; Dies korreliert mit der Freigabe von C-Peptid in den Kreislauf. Dieser Effekt ist ausreichend klein, sodass damit zuverlässig nachgewiesen werden kann?-- wenn er nachgewiesen werden konnte?-- dass die Studie ausreichend sensitiv ist, um einen Effekt an QTc zu zeigen, falls er auftrat.

Diese Methode ist weithin bekannt, weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf, ist selbst bei kleinen Populationen belastbar und ist über unsere veröffentlichten Arbeiten hinweg konsistent.[1, 2] Zu den Hauptfaktoren, die die Analyse des Effekts von Nahrungsaufnahme auf QTc ermöglichen, gehören die folgenden:

(1) Zwei bis drei EKG-Stichproben werden 1,5 bis 4 Stunden nach einer Mahlzeit durchgeführt; (2) Die Mahlzeit sollte kohlenhydratreich sein, um die C-Peptid Freigabe anzuregen; (3) die Studienteilnehmer sollten nicht an einen C-Peptid-Mangel leiden, z.B. Typ-1-Diabetes, und (4) in Fällen, in denen mehr als eine Mahlzeit eingenommen wird, sollten die Teilnehmer für mindestens vier Stunden vor der zur Analyse genutzten Mahlzeit nichts essen; dies dient dazu, eine falsch-negative (eine noch anhaltende Verkürzung nach einer vorherigen Mahlzeit) QTc-Basislinie zu vermeiden. Diese letzte Empfehlung ist eine Reaktion auf den jüngst veröffentlichten Artikel (2014) von Hnatkova et al. mit dem Titel "QTc Changes after Meal Intake: Sex Differences and Correlates", dass im Journal of Electrocardiology [3], worauf wir als Reaktion einen Brief an den Herausgeber veröffentlicht haben, um scheinbar unklar Ergebnisse bezüglich der Verlängerung der QTc anzusprechen, die von den Autoren berichtet wurden.

Öffentlich zugänglichen Artikel ansehen [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022073614004452> ]

Weitere Veröffentlichungen von Richmond Pharmacology finden Sie auf ResearchGate

### Referenzen

- 1) Taubel J, Lorch U, Ferber G, Singh J, Batchvarov VN, Savelieva I, Camm AJ. Insulin at normal physiological levels does not prolong QTc interval in thorough QT studies performed in healthy volunteers. *Brit J Clin Pharmacol.* 2012; 75: 392-403.
- 2) Taubel J, Wong AH, Naseem A et al. Shortening of the QT interval after food can be used to demonstrate assay sensitivity in thorough QT studies. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1558-1565.
- 3) Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, Van Gelderen EM, Malik M. QTc Changes after Meal Intake: Sex Differences and Correlates. *J Electrocardiol.* 2014. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.07.026>
- 4) Taubel Jorg, Ferber Georg, The reproducibility of QTc changes after meal intake, *Journal of Electrocardiology* (2014), doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.11.006 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.11.006> ]

### Kontakt:

(nur Presse) Dr. Jörg Täubel MD FFPM, Chief Executive Officer,  
+44 (0) 208 664 5200, [j.taubel@richmondpharmacology.com](mailto:j.taubel@richmondpharmacology.com)

Diese Meldung kann unter <https://www.presseportal.ch/de/pm/100057097/100766037> abgerufen werden.