

Memantine als additie bij clozapine

Gepubliceerd: 29-01-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Dit projectplan is een voorstel voor een proof-of-concept studie naar de neuropsychologische effecten van memantine als additie bij voortgezette behandeling met clozapine bij therapieresistente patiënten met schizofrenie in de vorm van een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39302

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAC

Aandoening

- Overige aandoening
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

clozapine resistente schizofrenie - therapie resistente schizofrenie

Aandoening

in het bijzonder therapieresistente schizofrenie (langer dan 6 maanden ingesteld op clozapine)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GGZ NHN

Overige ondersteuning: GGZ NHN financiert alle kosten; die verbonden zijn aan het

onderzoek. De memantine- en placebotabletten zullen gratis worden geleverd door de farmaceut Lundbeck.,Lundbeck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Clozapine, Glutamaat, Memantine, Schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

a. Cognitief functioneren zal worden onderzocht met behulp van de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), een uitstekend sensitieve en uitvoerig gevalideerde cognitieve testbatterij. De testen zijn geautomatiseerd, Windowsgebaseerd, nonlinguïstisch, cultureel blind en omvatten tal van non-verbale functies. Deze CANTAB bestaat uit 9 testonderdelen:

1. Motor screening (MOT) (inductie) (3 minuten);
2. Verbal Recognition Memory (VRM)-immediate (semantisch / verbaal geheugen) (20 minuten);
3. Rapid Visual Information Processing (RVP) (aandacht) (7 minuten);
4. Intra/ Extradimensional Set Shifting (IED) (executieve functie) (7 minuten);
5. Reaction Time: Simple and 5 Choice (RTI) (aandacht) (5 minuten);
6. Verbal Recognition Memory (VRM)- delayed (sematisch / verbaal geheugen);
7. One Touch Stockings of Cambridge (OTS) (executieve functie) (10 minuten);
8. Paired Associates Learning (PAL) (visueel geheugen) (7 minuten);
9. Spatial Working Memory (SWM) (executieve functie) (8 minuten).

b. Ernst van psychopathologie en behandelrespons:

1. Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S), een 7-puntsschaal waarbij de onderzoeker de ernst van de symptomen van de psychiatrische ziekte scoort op basis van ervaring met patiënten met deze psychiatrische stoornis.
2. Subschalen van positieve symptomen van de Positive And Negative Syndrome Scale, gebaseerd op een semigestructureerd interview (SCI-PANSS) met een afname duur van circa 30 tot 40 minuten. De PANSS is een gevalideerd meetinstrument en is wereldwijd de meest toegepaste methode voor het inventariseren van de symptomen van schizofrenie.
3. Subschaal van negatieve symptomen van SCI-PANSS.

Secundaire uitkomstmaten

a. Ernst van depressieve symptomen:

1. Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS); een semigestructureerd interview, speciaal ontworpen om onderscheid te maken tussen depressieve symptomen, negatieve symptomen en extrapiramidale symptomen bij patiënten met schizofrenie. De afname duur is ongeveer 10 tot 15 minuten.

b. Sociale cognitie zal worden onderzocht met behulp van 2 verschillende geautomatiseerde testen:

1. Lees-de-ogen test (LOT) (theory of mind ontwikkeling) (10 minuten);
2. Emotion Recognition Task van de CANTAB (herkenning gezichtsemoities) (15 minuten).

c. Obsessief-compulsieve symptomen:

1. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), gebaseerd op informatie, verkregen in een semigestructureerd interview van 10 items. De afname duur is ongeveer 10 tot 15 minuten.

d. Psychosociaal functioneren:

1. Health of the National Outcome Scales (HoNOS), een eenvoudig, betrouwbaar en valide meetinstrument, waarbij de geestelijke gezondheidstoestand en het sociaal functioneren van psychiatrische patiënten routinematig in kaart worden gebracht. De HoNOS bestaat uit 12 items met vier subschalen, te weten gedragsproblemen, beperkingen, symptomatologie en sociale problemen. Alle items worden op een vijfpunts Likertschaal door de onderzoeker ingevuld. De afname duur bedraagt ongeveer 5 tot 15 minuten.

e. Kwaliteit van leven:

1. Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA), een betrouwbare, valide vragenlijst, waarbij de tevredenheid van de patiënt met verschillende levensdomeinen wordt geïnventariseerd. Naast een aantal demografische kenmerken bestaat de MANSA uit 16 items, waarvan 4 objectieve vragen en 12 subjectieve vragen met een 7-puntsschaal. De afname duur bedraagt ongeveer 5 minuten.

f. Parameters in het kader van veiligheid:

1. Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) is een zelfinvulvragenlijst met 51 items om bijwerkingen, geïnduceerd door

antipsychotica te meten (Day et al., 1995). De afname duur bedraagt ongeveer 15 minuten.

2. Mogelijke bijwerkingen van memantine, die niet worden vermeld in de LUNSERS (trombose, kortademigheid en schimmelinfecties) worden specifiek in informatieve bepalingen vermeld.

3. Bloedbepaling (nuchter glucose, triglyceriden, LDL, HDL en totaal cholesterol, leverenzymen, nierfunctie, leucocyten en differentiatie vanwege het risico op clozapine geïnduceerde agranulocytose en clozapinespiegel).

4. Bloeddruk en middelomtrek.

g. Uitval percentage.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige strategie voor het ontwikkelen van nieuwe indicaties voor psychotrope medicijnen op basis van DSM IV diagnose is te duur, tijdrovend en vaak niet valide. Wij stellen een alternatieve, meer efficiënte strategie voor, gebaseerd op de principes van functionele psychofarmacologie. Deze strategie houdt in: a) selectie van medicijnen, specifiek gericht zijn op belangrijke psychologische functies op basis van farmacologische kenmerken, b) het verrichten van proof-of-concept studies voor de introductie van deze medicijnen. Memantine is een NMDA receptor antagonist, waarvan wordt verwacht dat het in combinatie met clozapine verbetering geeft van het cognitieve en sociale functioneren, alsmede negatieve en positieve symptomen bij patiënten met therapieresistente schizofrenie. Dit projectplan is een voorstel om de klinische werkzaamheid, de verdraagbaarheid en de veiligheid te onderzoeken van memantine versus een placebo in combinatie met voortgezette behandeling met clozapine bij patiënten met persisterende psychopathologie in het kader van schizofrenie.

Lucena et al. (2009) behandelden 21 ambulante patiënten met therapieresistente schizofrenie met overwegend negatieve symptomen met ofwel dagelijks 20 mg

memantine of placebo als additie bij clozapine gedurende 12 weken. Een opmerkelijke verbetering werd vastgesteld van de totale BPRS score (effect size = - 2,75), de subschalen voor positieve symptomen (effect size = - 1.38), negatieve symptomen (effect size = - 3.33), de CGI score (effect size = -1.56) en de MMSE (Mini-Mental State Examination) score (effect size = 1.32). Geen significante veranderingen werden geobserveerd in gewicht, noch extrapiramidale symptomen, geobjectiveerd met de Simpson-Angus Scale (SAS). In een 6 weken durende open-label studie door Krivoy et al. (2008) ontvingen 7 patiënten met therapieresistente schizofrenie memantine, wekelijks opgebouwd met 5 mg (5, 10, 15, 20 mg) als additie bij gecontinueerde antipsychotische behandeling. Alle patiënten ontvingen klassieke antipsychotica in depotvorm en een patiënt ontving een combinatie van zuclopentixol en clozapine. Een significante verbetering werd vastgesteld van de PANSS score, waarbij het meest prominente gunstige effect werd gevonden op negatieve symptomen, resulterend in een totale afname van 21 % tussen de eind- en beginscore. Verbeteringen van de positieve subschaal van de PANSS score (15.6%) en de BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (18%) weerspiegelden zich in de score van de clinical global impression of change (CGI) (19%). Cognitief functioneren vertoonde geen verbetering, maar het ontbreken van een gunstig effect op de cognitie is vermoedelijk gerelateerd aan de relatief korte duur van de interventie met memantine (maximale dosis gedurende 3 weken).

Doel van het onderzoek

Dit projectplan is een voorstel voor een proof-of-concept studie naar de neuropsychologische effecten van memantine als additie bij voortgezette behandeling met clozapine bij therapieresistente patiënten met schizofrenie in de vorm van een gerandomiseerde placebogecontroleerde cross-over studie. Een secundair doel is het aantonen van klinische en biologische effecten en het beoordelen van de verdraagbaarheid. De geselecteerde neuropsychologische parameters zijn voorspellers van gunstige effecten op de ernst van de klinische psychopathologie, de cognitieve en de sociale beperkingen bij patiënten met deze ernstige psychiatrische stoornis. Negatieve symptomen van schizofrenie voorspellen slechte sociale resultaten. Naast negatieve symptomen, dragen resterende positieve symptomen, invaliderend cognitief verval, beperkte sociale cognitieve, depressieve en obsessief-compulsieve symptomen tot disfunctioneren en een verminderde levenskwaliteit bij. Deze parameters worden geacht de zorgbehoefte in het dagelijks leven en de levenskwaliteit te weerspiegelen bij deze patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis. De behandeling van patiënten met therapieresistente schizofrenie met een slechte prognose is een grote kostenpost in de GGZ en vormt een uitdaging. Indien deze proof-of-concept studie naar de additie van de NMDA receptor antagonist memantine relevante klinische verbetering aantoonde bij clozapineresistente patiënten met schizofrenie, dan zou verder klinisch onderzoek moeten volgen naar deze augmentatiestrategie. Het volledige project bestaat derhalve uit een proof-of-concept studie, gevolgd door een monitored release project als eerste vereiste voor financiële ondersteuning. Dit voorstel is beperkt tot het eerste

deel van dit project.

Het project heeft hiernaast nog twee doelstellingen: a) volgens functionele psychofarmacologische principes, het ontwikkelen van een procedure om medicatie met psychofarmacologische kenmerken te identificeren, die aangrijpen op specifieke psychofarmacologische disfuncties en b) het aantonen van het nut van deze onderzoeksbenadering in de behandeling van therapieresistente patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis, namelijk clozapine-resistente schizofrenie.

Primaire onderzoeksvragen:

1. Is memantine een effectieve clozapine augmentatiestrategie bij therapieresistente schizofrenie om cognitieve disfuncties te verbeteren?
2. Heeft de combinatiebehandeling van memantine en clozapine een gunstig effect op de ernst van de psychopathologie, negatieve en positieve symptomen van schizofrenie?

Secundaire onderzoeksvragen:

1. Heeft memantine een gunstig effect op depressieve symptomen?
2. Heeft de additie van memantine aan clozapine een gunstig effect op sociale cognitie?
3. Verbetert memantine obsessief-compulsieve symptomen?
4. Bestaan verschillen in de werkzaamheid en verdraagbaarheid van clozapinebehandeling gecombineerd met memantine, vergeleken met clozapinebehandeling met placebo, betreffende andere klinische uitkomstmaten, zoals psychosociaal functioneren, kwaliteit van leven en uitvalspercentage uit de studie?

Onderzoekopzet

Studie opzet

Een proof-of-concept, cross-over, placebogecontroleerde studie, die de farmacologische werkzaamheid onderzoekt van memantine versus placebo als additietherapie bij gecontinueerde clozapinebehandeling bij patiënten met therapieresistente schizofrenie.

Studie setting

Ambulante patiënten, zowel mannen als vrouwen, die voldoen aan de DSM-IV criteria voor schizofrenie met persisterende psychopathologie, gebaseerd op de definities van het Mini International Neuropsychiatric Interview Plus (MINI-Plus), waarbij niet wordt voldaan aan de remissie criteria na minimaal 6 maanden adequate behandeling met clozapine. Voorafgaande aan de start van de studie is de clozapine plasma concentratie minimaal 350 ng/ml geweest gedurende 12 weken of is onder deze grenswaarde gebleven vanwege onverdraagbaarheid. Remissie criteria zijn gedefinieerd als een gelijktijdige score van licht of minder, d.w.z. PANSS-score 3 of minder bij alle 8 PANSS-items, die de kernsymptomen van schizofrenie omvatten. Patiënten zijn in behandeling bij de

langdurende zorg van GGZ NHN.

Studieduur

Na randomisatie volgt 1 week titratiefase, 11 weken behandelfase één, 2 weken wash-out periode, na cross-over 1 week tweede titratiefase, 11 weken behandelfase twee. De totale studieduur is 26 weken.

Omvang studie:

Gebaseerd op de studie van Lucena et al. (Effect size = 0.55, α = 0.05, Power = 0.80) is de sample size voor een niet-cross-over gerandomiseerde gecontroleerde studie 84 participanten.

t tests - Means: Difference between two independent means (two groups)

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail(s) = One

Effect size d = 0.8

α err prob = 0.05

Power (1- β err prob) = 0.80

Allocation ratio N2/N1 = 1

Output: Noncentrality parameter δ = 2.5204166

Critical t = 1.6636492

Df = 82

Sample size group 1 = 42

Sample size group 2 = 42

Total sample size = 84

Actual power = 0.8036357

Om een meer nauwkeurige analyse van de werkzaamheid en verdraagbaarheid van memantine additie bij clozapine te verrichten, zal deze proof-of-concept studie een placebogecontroleerde cross-over trial zijn, waarbij elke patiënt als diens eigen controle dient. Vanwege de cross-over studieopzet, is de helft van het hierboven berekende aantal patiënten noodzakelijk om voldoende bewijskracht te leveren. Derhalve zijn 42 patiënten noodzakelijk om de studie te doorlopen. Vanwege uitval (geschat op 20%) zullen 52 patiënten worden geïnccludeerd. Cross-over effecten kunnen worden verwaarloosd met een wash-out periode van 2 weken.

Onderzoeksprocedures:

1. Sessie waarin de onderzoeker informatie verschaft;
2. Sessie waarin informed consent wordt verkregen door de onderzoeker;
3. Baseline evaluatie voor alle geïnccludeerde patiënten.
4. Randomisatie en dosis titratie gedurende 1 week volgens protocol: gerandomiseerde toewijzing van ofwel memantine, ofwel placebobehandeling. De dosering memantine wordt versneld opgehoogd in een week naar 20 mg. Patiënten ontvangen tenslotte ofwel 20 mg memantine (2 ebixa 10 mg tabletten), of 2 matchende placebotabletten;
5. Fase 1 behandeling: 11 weken behandeling met een combinatie van clozapine en

ebixa of clozapine en placebo;

6. Wash-out periode gedurende 2 weken (1 dd 1 placebotablet in verumgroep en controlegroep);

7. Fase 2: patiënten die behandeld zijn met ebixa worden overgeschakeld op placebo en vice versa gedurende 12 weken (titratiefase wederom 1 week, gevolgd door behandelfase met de maximale dosering 20 mg memantine gedurende 11 weken);

8. Evaluatie van resultaten bij baseline (bij aanvang voorafgaande aan interventie), na 12 weken (fase 1), na 14 weken (na wash-out periode), na 26 weken (fase 2) of na uitval van de studie.

Tijdschema en evaluatie van resultaten:

Evaluatie vindt plaats bij aanvang van de studie ($t=0$), na 12 weken (fase 1), na 14 weken (na wash-out periode), na 26 weken (fase 2) of na uitval uit de studie. De resultaten zal worden geïnventariseerd op een dag, beginnend met een venapunctie (metabole screening en clozapinespiegel), meting van de bloeddruk en buikomtrek, gevolgd door de PANSS, CANTAB, de Lees-de-ogen-test en overige vragenlijsten.

Gebruik van overige psychotrope medicatie:

Om de haalbaarheid van de studie te vergroten, wordt comedicaatie toegestaan, maar de dagelijkse doseringen van alle medicatie dient gedurende de studie gedocumenteerd te worden en zo stabiel mogelijk gehandhaafd blijven. Indien medicatiewijzigingen toch plaatsvinden (behalve benzodiazepines; de maximale dosering lorazepam 2.5 mg drie maal daags of diens equivalent is toegestaan), zullen wij de dubbelblinde studie voor deze patiënt beëindigen, maar de patiënt zullen we blijven vervolgen voor verdere analyse. Om potentiële confounders te inventariseren, worden comedicaatie en psychotherapeutische interventies aan het begin van de studie (baseline) en bij de evaluatie van resultaten onderzocht. Verder dienen geen leefgewoontes te wijzigen gedurende de duur van de studie (gebruik van nicotine, alcohol en drugs).

Beschrijving, wijze van toediening en dosering:

Om goed met andere studies te kunnen vergelijken, wordt de dosering memantine gekozen, die in de klinische praktijk wordt toegepast bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en in de recente Braziliaanse studie (Lucena et al, 2009). Het titratieschema is versneld, waarbij wordt gestart met 10 mg ebixa en na een week ophoging plaatsvindt naar 20 mg. Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer wordt gestart met 5 mg dagelijks in week 1 (1/2 tablet), 10 mg dagelijks in week 2 (1 tablet), 15 mg dagelijks in week 3 (1,5 tablet) en 20 mg dagelijks in week 4 (2 tabletten). Het principe bij oudere patiënten *start low, go slow, but go* is niet van toepassing op de patiëntenpopulatie van deze studie. Om een langere behandelduur en een eenvoudig distributieschema van verum- en placebotabletten te verkrijgen bij deze dubbel-blinde proof-of-concept studie van een half jaar, is voor dit versnelde titratieschema gekozen. Het risico op uitval als gevolg van bijwerkingen is klein, gezien het feit dat de bijwerkingen van ebixa vergelijkbaar zijn met placebo. Vanuit de apotheek van het VUMC zal distributie plaatsvinden van tabletten van 10 mg, die of placebo

of memantine bevatten. De tabletten zijn identiek en zullen volgens de instructies van de apotheek van het VUMC door de sociaal psychiatrisch verpleegkundige worden uitgezet in weekdozen en wekelijks worden verstrekt aan de patiënten van het wijkteam.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met clozapine wordt voortgezet en gecombineerd met de interventie Ebixa (memantine) (start met 10 mg gedurende de eerste week, vervolgens opgebouwd met 10 mg tot dagelijks 20 mg vanaf week één).

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Patiënten krijgen willekeurig memantine of placebotabletten toegewezen als additie bij gecontinueerde clozapine (duur van clozapine behandeling minimaal 6 maanden). Een sessie is noodzakelijk om de patiënt te informeren van de studieopzet en de procedure. Na de informatiesessie dient de patiënt goedkeuring te geven voor deelname. Bij aanvang, na 12 weken en 26 weken zijn twee sessies noodzakelijk om de resultaten te inventariseren, eventueel twee extra sessies bij uitval. Voor de aanvang van de behandeling zal de clozapine plasma spiegel (12 +/- 0,5 uur na inname) worden bepaald. Deze meting zal worden herhaald na 12 weken en 26 weken. Deze bepaling zal geen extra venapuncties vergen, gezien de maandelijkse reguliere controle van leucocyten en differentiatie. Tijdens deze drie meetmomenten wordt bovendien een metabole screening gedaan (bepaling van nuchter glucose, triglyceriden, LDL, HDL en totaal cholesterol alsmede de bloeddruk en middelomtrek).

Risico bestaat op bijwerkingen, gerelateerd aan de behandeling met clozapine. Dit risico is niet specifiek gerelateerd aan het onderzoek, aangezien de patiënt voorafgaande aan het onderzoek reeds langer dan 6 maanden ingesteld was op clozapine. Speciale risico's van dit onderzoek zijn gerelateerd aan memantine. Memantine is een medicijn, geregistreerd voor matig ernstige tot ernstige ziekte van Alzheimer met een gunstig profiel, betreffende veiligheid en verdraagbaarheid (Farmacotherapeutisch Rapport memantine (ebixa®) 2006). Memantine is al bijna twintig jaar op de markt verkrijgbaar in Europa. Geen grote verschillen in ernstige bijwerkingen zijn bekend tussen memantine en placebo. De meerderheid van de ernstige bijwerkingen blijkt niet gerelateerd aan studie medicatie. De veiligheid en verdraagbaarheid van memantine in combinatie met clozapine bij patiënten met schizofrenie is onbekend, hoewel het placebogecontroleerde onderzoek van Lucena et al. geen verschil in bijwerkingen, noch verandering in gewicht of extrapiramidale symptomen aantoonde. In de studie van Lieberman et al. was de additie van memantine geassocieerd met een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen, vergeleken met de placebogroep (8.7 versus 6.0%). Uitval als gevolg van ernstige bijwerkingen was hoger in de memantine groep dan in de placebogroep (11.6

versus 3.0%). De meest frequente bijwerkingen in de memantine groep waren hoofdpijn, slapeloosheid, obstipatie, vermoeidheid en duizeligheid (Lieberman et al, 2009). Zorgvuldige klinische procedures zullen worden uitgevoerd om bijwerkingen vroegtijdig op te sporen middels wekelijkse Likert schalen en indien noodzakelijk hier naar te handelen. Volgens het clozapine protocol zullen maandelijks leucocyten en differentiatie worden bepaald in verband met het risico op agranulocytose bij behandeling met clozapine. Memantine zal gedurende een week worden opgebouwd naar de maximale, gebruikelijke dosering van 20 mg per dag. Deze dosering wordt tevens voorgeschreven bij de ziekte van Alzheimer en bij de overige onderzoeken naar de werkzaamheid en verdraagbaarheid van memantine bij andere indicaties dan de ziekte van Alzheimer. Het titratieschema is versneld, maar hierbij worden geen ernstige bijwerkingen verwacht, gezien het feit dat de bijwerkingen van memantine vergelijkbaar zijn met placebo. De behandelend psychiater wordt verzocht om de dosering clozapine en comedicaatie zoveel mogelijk te handhaven. Hoewel geen farmacokinetische interactie bekend is tussen clozapine en memantine, wordt de plasma clozapinespiegel (12 +/- 0,5 uur na inname) op de drie meetmomenten bepaald.

Voordelen: Gunstige therapeutische effecten worden verwacht bij de combinatie van memantine en clozapine bij patiënten met therapieresistente schizofrenie, zoals verbetering van het cognitieve en sociale functioneren, positieve en negatieve symptomen, weerspiegeld in een verbetering van het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. Er bestaan tevens aanwijzingen dat memantine een gunstig effect heeft op depressieve en obsessief-compulsieve symptomen.

Groepgerelateerde voordelen: De studie richt zich op patiënten met clozapineresistente schizofrenie, omdat verondersteld wordt dat de combinatie van clozapine en memantine een specifieke glutaminerge homeostase herstelt, waardoor neurotransmissie verbetert en dientengevolge klinische verbetering wordt verwacht.

Contactpersonen

Publiek

GGZ NHN

Rhijnvis Feithlaan 150C
Alkmaar 1813 KV
NL

Wetenschappelijk

GGZ NHN

Rhijnvis Feithlaan 150C
Alkmaar 1813 KV
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)

Voor de studie komen in aanmerking ambulante patiënten, zowel mannen als vrouwen, in de leeftijdscategorie 18 tot 60 jaar, die voldoen aan de criteria voor schizofrenie volgens de MINI-Plus met persisterende pathologie, ondanks adequate behandeling met clozapine gedurende minimaal 6 maanden. Voor de start van de studie is de clozapine plasma concentratie minimaal 350 ng/ml geweest gedurende 12 weken of de clozapine plasma concentratie is onder deze grenswaarde gebleven, vanwege onverdraagbaarheid. Er wordt niet voldaan aan de remissie criteria, waarbij gelijktijdig met drie of lager wordt gescoord op 8 items van de PANSS, die de kernsymptomen beschrijven van schizofrenie (P1 waanvoorstellingen, G9 ongewone gedachte-inhoud, P3 hallucinatoir gedrag, P2 conceptuele desorganisatie, G5 maniërisme en poses, N1 afgestompt gevoel, N4 passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid, N6 gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit) (Os van and Kahn, 2007). Voor de studie komen patiënten in aanmerking, die onvoldoende effect hebben van clozapine (duur van clozapine behandeling minimaal 6 maanden). Patiënten dienen de informatie en procedures omtrent de studie te begrijpen en informed consent te geven. Patiënten zijn in behandeling bij de langdurende zorg van GGZ NHN.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap.
- Lacterende vrouwen.
- Vrouwen zonder adequate anticonceptie.
- Bekende hypersensitiviteit voor memantine of ingrediënten van deze tablet.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Recent myocard infarct.
- Ongecontroleerde hypertensie.
- Nierinsufficiëntie (GFR kleiner dan 30 ml/min).
- Ernstige leverfunctiestoornissen (ASAT 175 U/l en/of ALAT 225 U/l bij mannen en 175 U/l bij vrouwen).
- Lactose intolerantie.
- Comedicatie met NMDA-antagonisten zoals amantadine, ketamine, dextromethorphan.
- Ernstig zieke patiënten (GAF $\leq$ 20), die niet wilsbekwaam zijn en geen informed consent kunnen geven op betrouwbare wijze.
- Matige tot ernstige ziekte van Alzheimer.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-08-2013
Aantal proefpersonen:	52
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ebixa
Generieke naam:	memantine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leponex
Generieke naam:	Clozapine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-003466-33-NL

NL34101.094.12