

Het stimuleren van oxytocine na trauma: neurobiologie en de ontwikkeling van stressgerelateerde psychopathologie.

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire studiedoel is om in recent getraumatiseerden met een hoog niveau van acute stress-klachten de effectiviteit van intranasale oxytocine (OT) behandelingen op PTSS symptomen op 1 maand na het beëindigen van de interventie te onderzoeken. In...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BONDS

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

posttraumatische stress stoornis (PTSS) en stress stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fMRI, oxytocine, PTSS, vroege interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studie-uitkomstmaat is het verschil in ernst van PTSS symptomen (CAPS score) tussen de twee studie-armen (OT versus placebo) op 1 maand na het beëindigen van de interventie.

Voor de fMRI-substudie zijn verschillen in amygdala-activatie tussen de twee interventiegroepen (OT vs placebo) primaire uitkomstmaten. Daarnaast kijken we naar verschillen in functionele connectiviteit van de amygdala en hypothalamus na stress-inductie tussen de twee onderzoeksgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

- Verschillen in depressieve en algemene klachten, psychofysiologische en neuroendocriene parameters, ervaren sociale steun en psychologisch functioneren tussen de 2 groepen één week na de eerste behandeling en tijdens één, drie, en zes maanden na trauma follow-up.
- Verschil in ernst van PTSS symptomen (CAPS score) tussen de twee studiearmen tijdens 3 en 6 maanden posttrauma follow-up.
- Associaties tussen de primaire studie uitkomstmaten en geslacht, genetische variatie, ervaren sociale steun, hechtingsstijl, coping stijl, subjectieve gezondheidsklachten, kwaliteit van leven, trauma type en verleden van trauma (in de kindertijd).

Enkel voor fMRI deelonderzoek

- Verschillen in speeksel cortisol, DHEAS en OT reactiviteit na intranasale OT

tussen de twee groepen.

- Verschillen in de rol van endogene steroid hormoon niveaus (i.e. estradiol, progesteron en testosteron) in de effecten van OT op (neurale) stress

reactiviteit tussen de twee groepen.

- Associaties tussen de primaire studie uitkomstmaten en geslacht, genetische variatie, ervaren sociale steun, hechtingsstijl, coping stijl, subjectieve gezondheidsklachten, kwaliteit van leven, trauma type en verleden van trauma (in de kindertijd).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tachtig procent van de bevolking maakt tenminste één maal een traumatische gebeurtenis mee in zijn of haar leven, waarvan 10 % vervolgens PTSS ontwikkelt. PTSS heeft een enorme invloed heeft op de gezondheid en de economische situatie van patiënten, hun naasten en de maatschappij in het algemeen. Desondanks bestaan er nog geen vroege preventieve interventies voor PTSS, die toegepast kunnen worden in de acute fase na het trauma.

Sociale steun is één van de meest krachtige beschermende factoren tegen PTSS. Desondanks is er weinig bekend over de neurobiologie achter dit effect en zijn er geen bewezen effectieve interventies beschikbaar die het ervaren en zoeken van sociale steun stimuleren.

Er wordt een belangrijke rol toegeschreven aan het neuropeptide oxytocine (OT) in het biologische mechanisme achter de positieve effecten van sociale steun. Oxytocine is een hormoon dat door de hersenen aangemaakt wordt gedurende positieve sociale contacten en geassocieerd is met het binden aan anderen en verbonden voelen met anderen, empathie en vertrouwen. Er wordt gedacht dat oxytocine behandeling men ontvankelijker maakt voor (de positieve effecten van) het ervaren van sociale steun.

Daarnaast wordt oxytocine aangemaakt en afgegeven gedurende stressvolle gebeurtenissen. Dit stimuleert vervolgens stress-regulatie op het niveau van zowel het autonome als neuroendocriene stress systeem, waardoor de stress-response gedempt wordt. Zo hebben studies waarin intranasale oxytocine toedieningen werden onderzocht laten zien dat oxytocine hersenactiviteitspatronen en hormonale reacties na een (stress) taak dempen. Dit is relevant voor PTSS

onderzoek; er zijn duidelijke aanwijzingen dat inadequate en verlengde stress reacties een onderliggend mechanisme van PTSS ontwikkeling is.

Oxytocine zou dus op verschillende manieren individuen met een verhoogd risico op PTSS kunnen helpen: door het beïnvloeden van de neuroendocriene en autonome stress respons en door het verbeteren van de persoons ontvankelijkheid voor sociale steun.

fMRI substudie: Uit dier- en mensonderzoek blijkt dat activiteit van hersengebieden die te maken hebben met de regulatie van stress beïnvloed worden door oxytocine behandelingen. Ook de aanwezigheid van een andere persoon beïnvloed neurale reacties op bedreiging.

Doel van het onderzoek

Het primaire studiedoel is om in recent getraumatiseerden met een hoog niveau van acute stress-klachten de effectiviteit van intranasale oxytocine (OT) behandelingen op PTSS symptomen op 1 maand na het beëindigen van de interventie te onderzoeken.

In de fMRI substudie is het primaire doel om de effecten van eenmaling oxytocine toediening op hersenactiviteit en -connectiviteit in stress-gerelateerde hersengebieden te onderzoeken.

Secundaire studiedoelen zijn:

- het onderzoeken van het effect van de OT interventie op depressie en algemene angstsymptomen, psychofysiologische / endocriene stressmaten, de ervaren sociale steun en psychologisch functioneren op één week na de eerste behandeling en op anderhalf, drie en zes maanden na traumablootstelling.
- het onderzoeken van de effectiviteit van intranasale OT behandelingen op de preventie van PTSD tijdens 3 en 6 maanden posttrauma follow-up.
- het onderzoeken van de potentiële associaties tussen de primaire studie-uitkomsten en geslacht, genetische variatie, ervaren sociale steun, hechtingsstijl, coping stijl, subjectieve gezondheidsklachten, kwaliteit van leven, trauma type en eerder trauma (in de kindertijd).

Enkel in fMRI deelonderzoek:

- Het bestuderen van de effecten van intranasale OT op speeksel cortisol, DHEAS en OT reactiviteit.
- Het bestuderen van de rol van steroidhormonen (i.e. estradiol, progesteron en testosteron) in het effect van OT op (neurale) stress reactiviteit.
- het onderzoeken van de potentiële associaties tussen de primaire studie-uitkomsten en geslacht, genetische variatie, ervaren sociale steun, hechtingsstijl, coping stijl, subjectieve gezondheidsklachten, kwaliteit van leven, trauma type en eerder trauma (in de kindertijd).

Onderzoeksopzet

We stellen voor een dubbelblind placebo gecontroleerde gerandomiseerde studie te doen naar de effecten van oxytocine versus placebo behandeling op de ontwikkeling van trauma-gerelateerde psychopathologie bij mensen die recent zijn getraumatiseerd.

Maximaal tien dagen na de blootstelling aan het trauma zullen de proefpersonen (na ondertekend toestemmingsformulier) dubbelblind en gerandomiseerd worden toegewezen aan de intranasale oxytocine of placebo behandeling.

Na de eerste behandeling met oxytocine of placebo zullen de fMRI-deelnemers een fMRI hersenscan ondergaan.

Dit is een cross-sectionele dubbelblinde (voor OT behandeling) gerandomiseerd gecontroleerde studie om de acute effecten van OT op hersenenactiviteit te onderzoeken in een twee bij twee design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De personen die aan het onderzoek deelnemen, worden gerandomiseerd toegewezen aan intranasale oxytocine (40 IU per dosis, 5 sprays per neusgat) of placebo (5 sprays per neusgat) behandelingen. In totaal zullen ze 15 doses toedienen, waarvan 14 in de thuissituatie gedurende 7 dagen. De eerste toediening zal op het AMC plaatsvinden onder de supervisie van de onderzoeker. De totale tijdsduur van intranasale behandeling bedraagt dus 8 dagen. In het geval een deelnemer alleen mee wenst te doen aan het fMRI onderzoek en niet aan de RCT, krijgt de deelnemer eenmalig intranasale oxytocine of placebo toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De last en de risico's geassocieerd met het onderzoek zijn minimaal. Oxytocine is een veilig toe te dienen middel in niet-zwangere personen (vrouwen in de vruchtbare leeftijdsfase moeten een negatieve zwangerschapstest hebben). Het maken van een fMRI scan is niet schadelijk.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
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)

- * Presentatie op de Trauma Room of Spoedeisende Hulp na een potentiële traumatische gebeurtenis volgens PTSD criterium A1 in de DSM-IV (ofwel als patient ofwel als directe getuige);
- * Trauma Screening Questionnaire (TSQ) ≥ 5 en/of Peritraumatic Distress Inventory ≥ 17 , bij voorkeur tussen 24 en 72 uur na blootstelling aan trauma (in het geval van contact moeilijkheden tot 7 dagen na trauma);
- * Leeftijd 18 * 65 jaar;
- * Het voldoende beheersen van de Nederlandse of Engelse taal om het te lezen en te begrijpen;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een ernstige of chronische systemische ziekte
- huidige psychotische, bipolaire, middelengerelateerde, ernstige persoonlijkheidsstoornis, of mentale retardatie
- huidige ernstige depressieve stoornis

- Huidig suïcide risico of suïcidale ideatie
- Ernstige cognitieve beperking of een organische mentale stoornis in de anamnese
- Aanwijzingen voor PTSS of depressie vlak voor het index trauma
- Neurologische stoornis in de anamnese (bv. traumatisch hersenletsel, convulsies)
- Aanwijzingen voor continuerende traumatisatie (bv in het geval van partner geweld als index trauma)
- Aanwijzingen voor klinisch significante, onstabiele medische toestand, waarbij een contraindicatie bestaat voor toediening van oxytocine, zoals cardiovasculaire, gastro-intestinale, pulmonaire, renale, endocriene of hematologische stoornissen, glaucoom, epilepsie in de anamnese, of een beroerte of myocardinfarct in het afgelopen jaar.
- Het gebruik van bepaalde medicatie: prostaglandines, bepaalde anti-migraine medicatie (ergot alkaloides), bèta-adrenerge receptorblokkerende middelen en systemische glucocorticoiden;
- Overgevoeligheid/allergie voor oxytocine of de bestanddelen (bv methylhydroxybenzoesaat en propylhydroxybenzoesaat)
- Aangetaast bewustzijn, of amnesie of verwarring (ten gevolg van bijvoorbeeld hoofdletsel) (gemeten met Glasgow Coma Scale < 13 ten tijde van inclusie)
- Vrouwelijke proefpersonen: zwangerschap, borstvoeding (NB. vrouwelijk proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2012
Aantal proefpersonen:	220
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Syntocinon
Generieke naam:	Oxytocine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Afgewezen	
Datum:	12-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
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
EudraCT	EUCTR2011-004177-83-NL
CCMO	NL37202.018.11

Resultaten

Einddatum onderzoek:	09-07-2015
Totaal aantal deelnemers:	124

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries