

Glutamatergische medicatie in de behandeling van Obsessief Compulsieve Stoornis (OCS) en Autisme Spectrum Stoornis (ASS)

Gepubliceerd: 21-12-2015 Laatst bijgewerkt: 16-04-2024

Het primaire doel is: (1) het onderzoeken van de klinische effectiviteit van de glutamaterge bestanddeel Memantine bij kinderen met: - Obsessief Compulsieve Stoornis (OCD) GOAT-1- Autisme Spectrum Stoornis (ASD) GOAT-2De secundaire doelen zijn:(1)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GOAT studies in TACTICS

Aandoening

- Overige aandoening
- Communicatiestoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Autisme spectrum stoornis en dwangstoornis

Aandoening

Obsessief Compulsieve Stoornis

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboudumc, Donders Institute of Brain, Cognition and Behavior

Overige ondersteuning: EU FP7 (TACTICS subsidie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme Spectrum Stoornis, glutamatergische medicatie, Obsessief Compulsieve Stoornis, pilotonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire maten zijn (1) baseline-to-endpoint verandering in de symptomen / schaalscores van compulsiviteit (CYBOCS totaal score) en (2) de aanwezigheid van adverse events en het profiel van eventuele adverse events (spontaan rapporteren, gestructureerde AE schaal, labmetingen)

Secundaire uitkomstmaten

Genotypen van meest voorkomende en zeldzame varianten in kandidaatgenen, en gecombineerde genetische varianten in genen of neurotransmitter systemen / neurale paden. Overige labmetingen van verschillende proteïnen in bloedplasma.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Compulsiviteit is een trait die ten grondslag ligt aan phenotypisch verschillende psychiatrische stoornissen. Compulsiviteit is de steeds herhalende drang om een zeker gedrag te vertonen, het ervaren van verlies van controle over deze intense drang, en de neiging gedrag op een stereotype manier uit te voeren. Compulsiviteit ontstaat in de (vroeg) kindertijd (ASD, OCD) of puberteit (verslaving en *gedragsverslavingen*). Autisme Spectrum Stoornissen (ASD) worden gekarakteriseerd door een stoornis in wederkerige sociale interactie en communicatie en door repetitieve en stereotype gedragingen,

interesses en activiteiten. Obsessief Compulsieve Stoornissen (OCD) worden gekarakteriseerd door herhaaldelijke gedachten (obsessies) en herhaaldelijke gedragingen (compulsies).

Deze studie richt zich op de compulsieve gedragingen bij de twee phenotypisch van elkaar onderscheidende psychiatrische stoornissen en normale controles, en op het verband tussen compulsiviteit en impulsiviteit.

Compulsiviteit en de gerelateerde impulsiviteit berusten op een verstoring in de fronto-striatal circuits. Een verhoogde activiteit in de striatale componenten of een verlaagde activiteit in de prefrontale componenten kunnen resulteren in een verhoogde mate van impulsief of compulsief gedrag, afhankelijk van welke component is aangedaan.

Verder is bij kinderen met OCD een disbalans van het glutamaat systeem in het fronto-striatale gebied gebleken. Glutamerge projecties naar en van frontale subregionen naar het striatum spelen een sleutelrol in de regulatie van verschillende compulsieve gedragingen: (1) slecht functionerend gedragspatroon (verslaving); (2) repetitieve motorische bewegingen (stereotypisch gedrag bij ASD); en (3) gevoelens van verlies van controle (OCD). Dit suggereert dat verstoord functioneren van zowel frontale als striatale gebieden voortkomt uit een gemeenschappelijk onderliggende pathofysiologie, zoals disregulatie van glutamaterge mechanismen en glutamaterge genen.

Preklinische diermodellen van compulsiviteit bevestigen glutamaterge interventies. Bijvoorbeeld, excessieve stimulatie van de orbito-frontale cortex en de anterior cingulate kan resulteren in het genereren van excessieve, foutieve glutamaterge signalen naar de basale ganglia, wat leidt tot compulsief gedrag.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is:

(1) het onderzoeken van de klinische effectiviteit van de glutamaterge bestanddeel Memantine bij kinderen met:

- Obsessief Compulsieve Stoornis (OCD) GOAT-1
- Autisme Spectrum Stoornis (ASD) GOAT-2

De secundaire doelen zijn:

- (1) het onderzoeken van de effecten van glutamaterge interventies op het niveau van de structuur, functie en biochemie van de fronto-striatale circuits (MRI, MRS). In subgroepen en volgens het protocol van de Compuls studie.
- (2) het verzamelen van bloedsamples voor genetische analyses en biomarkers.
- (3) het onderzoeken van overige klinische uitkomsten (zoals aanwezigheid van kern symptomen, sociaal functioneren)

Onderzoeksopzet

Deze 15 weken durende studie heeft een "add-on", gerandomiseerd, dubbel-blinde, placebo gecontroleerd design. Het zal bestaan uit een behandeling met een glutamaterg bestanddeel (Memantine) met een up-titratie fase bij kinderen met OCD en ASD.

De maten zullen zijn: MRI (sMRI, fMRI, DTI, rsMRI), mRS, cognitie en gedrag.

Deze metingen zullen gestandaardiseerd worden gedaan in de vier verschillende centra. We zullen de fronto-striatale circuits bestuderen met behulp van de MRI metingen en het glutamaat systeem met de MRS meting. Daarnaast zullen we de maten verzamelen van rigide en compulsieve patronen van gedrag. Serum zal worden verzameld voor genetische analyses en biomarkers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens periode II van de studie zal medicatie worden verstrekt en aangepast aan de gewichtsgroep van het kind. De dosering zal vervolgens mogelijk verhoogd dan wel verlaagd worden tijdens de volgende visites, afhankelijk van het gewicht van het kind tijdens deze visites. De dosering zal stapsgewijs verlopen, tot aan de streef hoogte van de dosering in week 4. De dosering zal in de laatste 4 weken van periode II stabiel moeten zijn, tenzij een verlaging nodig is wegens veiligheid of tolerantie problemen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie bevat invasieve metingen, te weten het verzamelen van bloedmonsters, en een MRI sessie, beiden op verschillende meetmomenten. Om antwoord te krijgen op onze vragen over het effect van glutamaterge interventies op de ernst van de klinische symptomen van compulsiviteit en op de onderliggende neurale en biomarker mechanismen van compulsiviteit, is het nodig om neurale aspecten en biomarker aspecten van de fronto-striatale circuits te meten op twee verschillende meetmomenten, namelijk voor en na de interventie.

Kinderen tussen de 6 (kinderen met ASD) of 8 (kinderen met OCD) en 17 jaar worden geïncludeerd omdat deze stoornissen zich manifesteren in de kindertijd en vroege adolescentie. Bovendien ontwikkelen deze stoornissen zich over de fase van kindertijd en adolescentie.

Als de deelnemer tekenen van stress of verzet laat zien wordt de sessie direct beëindigd. Men zal zich bewust moeten zijn van mogelijke adverse events en speciale risico's in relatie tot de medicatie. Echter, dit bestanddeel is reeds eerder gebruikt en onderzocht, zowel bij een volwassen patienten populatie als bij een kinder patienten populatie, deels in andere somatische of psychiatrische stoornissen. Memantine is in verschillende landen geregistreerd voor Alzheimer.

Contactpersonen

Publiek

Radboudumc, Donders Institute of Brain, Cognition and Behavior

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Wetenschappelijk

Radboudumc, Donders Institute of Brain, Cognition and Behavior

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

ASS en OCS patienten, klinisch of poliklinisch in behandeling
Leeftijd 6 (ASS) of 8 (OCS) tot 17;9 jaar op moment van inclusie
CGI-S score ≥ 4 (moderately ill) tijdens baseline visite

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gewicht , 20 kg op baseline visite

Contra indicatie voor memantine, volgens de product karakteristieken (SPC)
Deelnemer is bekend met een allergie, hypergevoeligheid of intolerantie tegen memantine
Deelnemer heeft een lactose intolerantie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2017
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Memantine hydrochloride
Generieke naam:	Memantine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 14-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-003080-38-NL
CCMO	NL52498.091.15