

Een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar orale Esketamine als additiebehandeling voor patiënten met een therapieresistente depressie

Gepubliceerd: 29-08-2016 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Middels deze studie willen wij het effect onderzoeken van orale esketamine als additiebehandeling bij patiënten met een therapieresistente depressie. Het achterliggende idee is dat esketamine ingrijpt op het verstoorde glutamaatsysteem bij deze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46103

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Orale Esketamine als depressiebehandeling

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Depressie, somberheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Ketamine, RCT, Therapieresistente depressie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

- 1) verandering in symptoomernst, uitgedrukt als verandering van de totaalscore van de Hamilton Depressie Rating Scale (HDRS17);
- 2) response, gedefinieerd als $\geq 50\%$ afname in de totaalscore van de HDRS17;
- 3) partiële response, gedefinieerd als 25-49% afname in de totaalscore van de HDRS17.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten waarop de twee behandelarmen worden vergeleken zijn:

- verandering van de ernst van de depressie na staken van de behandeling, gemeten via de HDRS17;
- verandering van de ernst van de depressie zoals dit door de patiënt zelf beoordeeld wordt, gemeten via de Inventory of Depressive Symptomatology - Self Rating (IDS-SR);
- verandering van de ernst van symptoomdimensies, gemeten via de HDRS17 en IDS-SR;
- verandering van de ernst van suïcide ideatie, gemeten via de Beck Scale for Suicide Ideation (BSS);
- verandering van de ernst van anhedonie, gemeten via de Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) en een fMRI Reward Task;
- verandering van angstklachten, gemeten via de Beck Anxiety Inventory (BAI);

- verandering van het klinisch beeld, gemeten via de Clinical Global Impression (CGI);
- verandering van pijnklachten, gemeten via de Graded Chronic Pain Scale (GCPS);
- verandering van nicotineafhankelijkheid, gemeten via de Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND);
- verandering van het autobiografisch geheugen, gemeten via de Autobiographical Memory Test (AMT);
- verandering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, berekend via de EuroQol-5D Level 5 (EQ-5D-5L);
- verandering in breinactiviteit, gemeten middels fMRI scans;
- verandering in volume van de prefrontale cortex en limbische structuren, gemeten middels MRI scans;
- verandering van glutamaat- en glutamineconcentraties in the anterior cingulate cortex, gemeten middels MRS scans;
- verandering van cerebrale doorbloeding, gemeten middels ASL scans;
- verandering in biomarkers, gemeten in bloed en urine;
- verandering in genexpressiepatronen in witte bloedcellen;
- kostenutiliteit, kosten-effectiviteit en budget impact scores;
- neveneffecten, gemeten via de Systematic Assessment for Treatment Emergent Events (SAFTEE), de Iowa Sleep Disturbance Inventory (ISDI), de Questionnaire for Psychotic Experiences (QPE), de Dissociation Tension Scale, en door controle van gewicht, bloeddruk en leverenzymen.

Daarnaast zal worden gekeken naar:

- eventuele predictoren van verandering;
- ketamine en norketamine farmacokinetiek;
- de relatie tussen verandering in de ernst van depressie en ketamine en norketamine farmacokinetiek;
- ketaminefarmacodynamiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De depressieve stoornis is wereldwijd de op één na belangrijkste medische aandoening op het gebied van individueel leed, verlies van productiviteit en ziektekosten. Een depressie is daarbij niet alleen een zware last voor patiënten, maar ook voor de omgeving. En deze belasting neemt exponentieel toe bij het langer bestaan van de depressie.

Meer dan 30% van de patiënten met een depressie raakt ondanks adequate toepassing van onze huidige behandelmogelijkheden niet in remissie; dit staat bekend als de therapieresistente depressie. Er is dan ook grote behoefte aan betere behandelopties.

Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een depressie een verstoring is opgetreden in het glutamaatsysteem. Onderzoek in de Verenigde Staten heeft positief effect laten zien van intraveneuze toediening van de NMDA-receptor-antagonist ketamine - een stof die de glutamaterge neurotransmissie in het brein beïnvloedt. Dit effect is sterk en snel, maar helaas slechts van korte duur. Intraveneuze behandeling is bovendien invasief en gaat gepaard met vervelende bijwerkingen.

De toepassing van orale ketamine als behandeling voor patiënten met een depressie is slechts beperkt onderzocht. De bevindingen die er zijn, zijn echter hoopvol: orale toediening van ketamine heeft mogelijk een langer antidepressief effect dan intraveneuze toediening van ketamine, kan voor een langere tijd toegepast worden, is veiliger, en gaat gepaard met minder bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Middels deze studie willen wij het effect onderzoeken van orale esketamine als additiebehandeling bij patiënten met een therapieresistente depressie. Het achterliggende idee is dat esketamine ingrijpt op het verstoorde glutamaatsysteem bij deze patiënten; de verwachting is dat depressieve symptomen hierdoor zullen afnemen. De primaire onderzoeksvraag die hieruit voortvloeit is of patiënten met een therapieresistente depressie minder depressieve klachten zullen hebben, gemeten middels de Hamilton Depression Rating Scale, gedurende en na een zes weken durende additiebehandeling met orale esketamine.

Secundaire onderzoeksvragen hebben betrekking op het effect van esketamine op onder andere eventuele angstklachten, pijnklachten, rookgewoontes, kwaliteit van leven, breinactiviteit in diverse hersengebieden en op de eventuele neveneffecten van ketamine.

Onderzoeksopzet

Deze studie betreft een gerandomiseerd en dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek. Deelnemers zullen zes weken lang driemaal daags esketamine dan wel een placebo gebruiken. Deze onderzoeksmedicatie zal als additie worden voorgeschreven; reeds bestaande behandeling middels antidepressiva zal voortduren en ongewijzigd blijven.

Er zullen vragenlijsten worden afgenomen en tests en onderzoeken worden verricht vlak voor de aanvang van de behandeling (week 0), gedurende de behandeling, aan het einde van de behandeling (week 6) en na follow-up (tot week 10). De onderzoeksduur is hiermee in totaal 11 weken.

De eerste week van de behandeling zal plaatsvinden in een klinische setting. Indien mogelijk en acceptabel voor zowel de deelnemer als de behandelaar, kan het vervolg van de onderzoeksbehandeling ambulant plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de huidige studie wordt gedurende zes weken driemaal daags esketamine dan wel placebo voorgeschreven. Esketamine zal in vier dagen worden opgebouwd tot een dosering van driemaal daags 30 miligram (dagdosering: 90 miligram). Aan het einde van de behandelperiode, vanaf dag 40 tot en met dag 42, zal de esketaminedosering worden afgebouwd. Op dag 43 zullen esketamine en placebo zijn gestaakt.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten bestaat uit een aantal factoren:

1) Mogelijke bijwerkingen van ketamine, zoals misselijkheid, duizeligheid, sufheid, een toegenomen hartslag en dissociatie. Onze inschatting op basis van

klinische ervaring en literatuur is dat de kans op bijwerkingen bij de dosering ketamine die zal worden voorgeschreven niet hoog is. Door middel van uitgebreide in- en exclusiecriteria hopen wij aanvullend risicobeperking te realiseren. Desondanks zal nauwlettend gecontroleerd worden op bijwerkingen. Patiënten kunnen er altijd voor kiezen de onderzoeksbehandeling (voortijdig) te staken, en zullen dan begeleid worden bij afbouw van de medicatie indien nodig.

2) Tijdsinvestering: vóór eventuele deelname aan het onderzoek zal een screeningsgesprek plaatsvinden. Als een patiënt aan de voorwaarden van het onderzoek voldoet en instemt met deelname, zal een beginmeting plaatsvinden. Gedurende de behandelperiode zullen meerdere meetmomenten plaatsvinden, en in de laatste week van de behandeling zal een eindmeting plaatsvinden. Vlak na het beëindigen van de behandeling en tijdens twee vervolgmomenten zullen follow-up metingen plaatsvinden.

3) Belasting vanwege protocol-procedures: het bij aanvang van de proefbehandeling opgenomen zijn in een psychiatrische kliniek kost tijd, en kan door deelnemers zowel als belastend als ontlastend worden ervaren. De risico's en ongemakken van bloedafname zijn niet anders dan bij een standaard bloedafname. Bloedafname voor het bepalen van uitkomstmaten (dus niet voor screening) is optioneel voor deelnemers die angstig zijn voor naalden, prikken of bloed. Het ondergaan van een MRI scan voorafgaand aan de behandeling en vlak voor het eindigen van de behandeling, kan als vervelend worden ervaren, omdat hierbij stil moet worden gelegen, de ruimte klein is, en de scanner geluid maakt. Daarnaast vergt dit een aanvullende tijdsinvestering van tweemaal 60 minuten. Om het ongemak ten dele tegen te gaan kunnen deelnemers indien gewenst oordopjes en koptelefoons gebruiken tegen het geluid. Daarnaast wordt expliciet om aanvullende toestemming gevraagd voor deelname aan het MRI onderzoek; patiënten zijn vrij om te kiezen om hier wel of niet aan deel te nemen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Man of vrouw, leeftijd: van 18 tot 80 jaar;
- Getekend "informed consent" formulier;
- Goed begrip van gesproken en geschreven Nederlandse taal;
- Depressieve stoornis volgens de vijfde editie van 'The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' - DSM-5; eerste of recidief depressieve episode, vastgesteld middels de Mini International Neuropsychiatry Interview (MINI);
- Therapieresistente depressie (TRD), gedefinieerd als onvoldoende respons op gebruik van ten minste drie verschillende soorten antidepressiva, welke zijn gebruikt in adequate doseringen gedurende minimaal 4 weken;
- Ten minste een matig ernstige depressie (score boven de 18 op de HDRS17);
- Huidige behandeling met een geregistreerd antidepressivum.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die aan een of meerdere van de volgende criteria voldoet, zal worden uitgesloten van participatie:

- Bipolaire depressie of depressie met psychotische kenmerken volgens de DSM-5;
- Voormalige of comorbide psychotische stoornis volgens de DSM-5, behoudens een depressieve stoornis met psychotische kenmerken;
- Ernstige persoonlijkheidsstoornis volgens de DSM-5, welke de hoofdreden van behandeling

- is;
- Voormalige of comorbide matig of ernstige alcohol of drugs afhankelijkheid volgens de DSM-5, behoudens tabakgerelateerde en cafeïne-gerelateerde stoornissen;
 - Recent (in de afgelopen 4 weken) of huidig gebruik van cannabis of andere niet-voorgeschreven psychostimulantia, zoals sint jans kruid;
 - Relevante neurologische ziekten, zoals dementie of epilepsie;
 - Het huidige antidepressivum is in de 4 weken voor de aanvang van onderzoekdeelname aangepast of zal gedurende de onderzoeksperiode worden aangepast;
 - Geplande ECT sessies of andere wijzigingen in de depressiebehandeling gedurende de onderzoeksperiode;
 - Actieve suïcidale intentie, gedefinieerd als een score hoger dan 2 op de HDRS17 betreffende suïcide-intentie;
 - (Mogelijke) zwangerschap, onvoldoende betrouwbare anticonceptie, of lactatie. Bij iedere twijfel zal een zwangerschapstest worden uitgevoerd;
 - Recent (in de afgelopen 4 weken) of huidig gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtigen in een dosering hoger dan 2 mg lorazepam per dag (of hier equivalent aan);
 - Huidig of recent (in de afgelopen 4 weken) gebruik van medicatie voor een somatische aandoening welke een grote kans heeft op het beïnvloeden van stemming, zoals corticosteroïden;
 - De aanwezigheid van één of meer contra-indicaties voor ketaminegebruik, zoals een verhoogde intracraniale druk, een recent myocard infarct of andere relevante cardiale problemen, ernstige hypertensie, ernstige hyperthyreoïdie, ernstige lever- en/of nierproblemen, of het gebruik van een medicament waarmee ketamine aanzienlijk interacteert, zoals een MAO-remmer;
 - Visus- of gehoorsproblemen die niet kunnen worden gecorrigeerd en die interfereren met de mogelijkheid tot deelname aan de studie;
 - Mentale incompetentie om geïnformeerde toestemming (informed consent) te geven, op basis van de beoordeling van de eigen huisarts of psychiater van de deelnemer;
 - Onvermogen om mee te werken aan de behandeling of tests, op basis van de beoordeling van de eigen huisarts of psychiater van de deelnemer. ;Voor het MRI-onderzoek gelden aanvullende exclusiecriteria:
 - lichaamsimplantaten die niet compatibel zijn met MRI-onderzoek, zoals cochleaire implantaten, insulinepompen of andere metalen implantaten;
 - mogelijke kans op de aanwezigheid van metalen onderdelen in het oog, bijvoorbeeld ten gevolge van risicovolle werkzaamheden zonder adequate oogbescherming;
 - tatoeages met rood pigment;
 - claustrofobie;
 - het niet op de hoogte gebracht willen worden van eventuele afwijkingen die gedurende het onderzoek gedetecteerd kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-02-2017
Aantal proefpersonen:	128
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24824
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-003957-16-NL
CCMO	NL55069.042.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-04-2021

Datum resultaten gemeld: 26-05-2024

Totaal aantal deelnemers: 113

Datum eerste publicatie onderzoek

25-03-2024