

Prednisolon additie bij patiënten met een recent ontstane psychotische stoornis: de rol van immuunmodulerende strategieën in de behandeling van psychose

Gepubliceerd: 10-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Middels dit onderzoek willen we het effect onderzoeken van een breed-werkend, potent immuun-suppressief medicijn, vroeg in het ziektebeloop van schizofrenie, aangezien dit de neuronale schade zou kunnen voorkomen die een lage ontstekingsgraad in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46871

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prednisolon additie bij patiënten met recent ontstane psychose.

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychotische stoornis, schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Het Amerikaanse 'Stanley Medical Research Institute'.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immuun-modulerende behandeling, Prednisolon, Psychotische stoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in 'Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)' in de totale score na 6 weken t.o.v. de baselinescore.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten waarop de 2 behandelarmen worden vergeleken, verandering in:

- 'Positive and Negative Symptom Scale' scores op de subschalen
- Cognitief functioneren (getest met de 'Brief assessment in cognition', BACS)
- Algemeen functioneren (getest met 'Global Assessment of Functioning', GAF)
- Depressieve symptomen (getest met 'Calgary Depression Scale for Schizophrenia')
- Veiligheidsinformatie, waarbij specifieke SAE's/SUSAR worden vergeleken met betrekking tot o.a. aantal (bijv. hospitalisaties)
- Veranderingen in immuunprofiel, gemeten via bloedmarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische stoornis met een wereldwijde

prevalentie rond 1%, waarmee de ziekte een grote impact heeft op de algemene gezondheid. Ondanks dat de introductie van antipsychotica in de jaren 50 de klinische symptomen van schizofrenie substantieel hebben verbeterd, veroorzaakt de ziekte nog steeds aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Patiënten hebben te maken met substantiële beperkingen in verschillende domeinen van hun leven, zoals werk en sociale relaties. Er is dan ook grote behoefte aan betere behandelopties voor patiënten met schizofrenie. Echter er is onvoldoende kennis over de onderliggende ziektemechanismen, waardoor de ontwikkeling van nieuwe behandelparadigma's wordt belemmerd. De pathogenese van schizofrenie is nog verre van duidelijk. Verschillende onderzoekslijnen suggereren nu dat een lage ontstekingsgraad in de hersenen van schizofreniepatiënten betrokken zou kunnen zijn bij de pathogenese van schizofrenie. Deze ontstekingen kunnen een mogelijke route zijn waarlangs een groter verlies van grijze stof plaatsvindt, wat kan resulteren in ernstigere symptomen en sterkere cognitieve achteruitgang.

Doel van het onderzoek

Middels dit onderzoek willen we het effect onderzoeken van een breed-werkend, potent immuun-suppressief medicijn, vroeg in het ziektebeloop van schizofrenie, aangezien dit de neuronale schade zou kunnen voorkomen die een lage ontstekingsgraad in de hersenen kan veroorzaken. De verwachting is dat zowel symptomen als de lange termijn behandeluitkomst verbeterd zou kunnen worden.

Prednisolon heeft een overwegend glucocorticoïde en slechts beperkte mineraalcorticoïde werking. Het beïnvloedt vrijwel alle primaire en secundaire immuuncellen, zoals monocytten, microglia-cellen, T-cellen en granulocyten. tevens komt prednisolon makkelijk door de bloed-hersenbarrière, wat een voorwaarde is voor immuun-modulatie in het brein. Daarnaast is er uitgebreide klinische ervaring met prednisolon en is het bijwerkingenprofiel bekend. We stellen voor om het effect van prednisolon op psychotische symptomen te vergelijken met placebo, naast de standaard behandeling met antipsychotica, bij patiënten met recent ontstane schizofrenie of gerelateerde stoornissen.

Onderzoeksopzet

In deze 'proof of concept' studie willen we het effect van prednisolon augmentatie op symptomatische verbetering, cognitie, algemeen functioneren en immunologische parameters vergelijken met placebo, bij patiënten met recent ontstane psychotische stoornis. We passen een dubbelblind, gerandomiseerd design toe. De placebo-arm is geïmplementeerd om te kunnen differentiëren tussen klinische effecten van prednisolon en effecten die geassocieerd worden met een experimentele behandeling, zoals de verwachtingen van deelnemers. Randomisatie wordt toegepast om bias te minimaliseren. Alle 90 patiënten zullen 1:1 gerandomiseerd worden op 6 weken behandeling met prednisolon of placebo. Gedurende de behandelperiode worden patiënten wekelijks gezien door de

onderzoeksarts om de ernst van de symptomen, suicidale ideeën, depressieve stemming, algemeen functioneren en bijwerkingen te beoordelen. Na 6 weken behandeling vinden er nog follow-up metingen plaats op 4 maanden en 6 maanden nadat een patient is gestart met de studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit het medicijn prednisolon, wat is geregistreerd voor de behandeling van diverse ziektebeelden, namelijk: reumatologische, pulmonale, gastroenterologische, endocrinologische, hematologische, nefrologische, oncologische, neurologische, oogheelkundige en dermatologische aandoeningen. Daarnaast wordt het toegepast bij orgaantransplantaties als immunosuppressivum. In de huidige studie wordt prednisolon toegediend gedurende 6 weken: in de eerste week wordt gestart met 40mg per dag, wat na 3 dagen wordt afgebouwd naar 30 mg en vervolgens per week met 5 mg wordt afgebouwd naar 0. In de 6e week gebruiken patiënten 5mg per dag en de laatste 4 dagen om de dag 5 mg. Na deze week kunnen ze stoppen. Het placebo is gelijk aan de prednisolontablet wat betreft geur, smaak, gewicht, uiterlijk etc, en bevat een inactieve stof.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten bestaat uit een aantal factoren:

1. Tijdsinvestering: de gehele studie bestaat uit 10 visites, met een totale tijdsinvestering van 11 uur. Een gedetailleerd van alle studiehandelingen en vragenlijsten is uitgewerkt in tabel 1 van het protocol.
2. Bijwerkingen van prednisolon. Ondanks dat niet alle patienten bijwerkingen zullen ervaren, dient de aard van de bijwerkingen van prednisolon niet onderschat te worden. Alle bijwerkingen zijn genoemd in de SPC en in een appendix van het Informed Consent Document.
3. Risico's vanwege protocol-procedures: deze risico's zijn beperkt tot de bekende risico's behorende tot bloedafnames.

Risicobeperking wordt gerealiseerd d.m.v.:

- Uitgebreide in- en exclusiecriteria
- Implementeren van gepaste, proactieve veiligheidsmaatregelen (strict monitoren van ontstaan en beloop van specifieke bijwerkingen door de arts).
- Toepassen van specifieke 'stopping rules', wat inhoudt dat patienten specifieke bijwerkingen lijken te ontwikkelen, uit de studie worden gehaald waarna gepaste opvolging en eventuele behandeling volgt.
- Prednisolongebruik is 6 weken waarvan in de eerste week een dosering van 40mg gedurende 3 dagen en 30 mg gedurende 4 dagen.
- Jaarlijkse beoordeling van de veiligheid en progressie van het onderzoek door de onafhankelijke Data Safety Monitoring Board

De afweging van risico en belasting enerzijds en voordelen anderzijds is beschreven in sectie 13.2 'Synthesis' van de gestructureerde risicoanalyse van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

1. DSM-IV-R diagnose 295.x (schizofrenie, schizofreniforme or schizo-affectieve stoornis) of 298.9 (psychotische stoornis NAO)
2. Eerste psychose niet langer dan 7 jaar geleden vastgesteld.
3. Leeftijd 18-70 jaar.
4. Patiënten gebruiken stabiele dosis antipsychotica voor minimaal 3 weken
5. Geschreven informed consent is verkregen.
6. Vrouwen op vruchtbare leeftijd dienen een acceptabel anticonceptiemiddel te gebruiken in

geval van geslachtsgemeenschap tijdens de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van één of meer contraindicaties zoals aangegeven in de bijsluiter.
2. Aanwezigheid van diabetes mellitus of random (niet-nuchter) glucosewaarden boven 11mmol/L tijdens screeningvisite, ernstige hartaandoening, ernstige osteoporose of systemische schimmelinfecties.
3. Body Mass Index (BMI) van >30.0.
4. Huidig of chronisch gebruik van glucocorticosteroiden (tijdelijk gebruik toegestaan, indien 1 maand voor start van de trial).
5. Chronisch gebruik van non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID; dagelijkse gebruik voor 2 maanden of langer).
6. Zwangerschap of borstvoeding.
7. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine, rifampicine, primidon, barbituraten en fenytoïne.
8. Gelijktijdig gebruik van HAART medicatie (zowel HIV protease inhibitors als (non)-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), in het bijzonder efavirenz, ritonavir en lopinavir.
9. Huidig gebruik van telaprevir en boceprevir in de behandeling van Hepatitis C.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-04-2015
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2014-000520-14-NL
CCMO	NL46653.041.14
Ander register	submitie bij www.clinicaltrial.gov is geïnitieerd

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 23-03-2021

Totaal aantal deelnemers: 30

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900