

# De glutamaat/GABA balans als nieuw therapeutisch target voor behandeling van psychotische en cognitieve symptomen in 22q11.2 deletie syndroom.

Gepubliceerd: 21-06-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van behandeling met riluzol op de glutamaat/GABA balans in de hersenen te onderzoeken. Het secundaire doel van deze studie is om de werkzaamheid van riluzol te onderzoeken voor de behandeling...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52172

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Riluzol in 22q11.2DS

### Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Structurele hersenaandoeningen
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

### Synoniemen aandoening

Velocardiofaciaal syndroom (VCFS); DiGeorge syndroom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

**Overige ondersteuning:** Stanford University

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** 22q11.2DS, cognitie, psychose, riluzol

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de verandering in glutamaat en GABA concentraties in de anterior cingulate cortex.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat is de verandering in de ernst van psychotische en cognitieve symptomen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het 22q11.2-deletiesyndroom is een genetische aandoening die wordt veroorzaakt door een microdeletie op de lange arm van chromosoom 22 en wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van verschillende psychiatrische stoornissen, waaronder psychotische stoornissen en cognitieve stoornissen. Zowel idiopathische psychose als 22q11DS zijn geassocieerd met cognitieve achteruitgang, die sterker is bij de 22q11.2DS-patiënten die psychose ontwikkelen. Patiënten met 22q11DS en co-morbide psychose zijn minder gevoelig voor de therapeutische effecten verschillende dopamine-gerichte antipsychotica maar juist gevoeliger voor de mogelijke bijwerkingen. Daarom is er een sterke behoefte aan nieuwe therapieën gericht op andere neurotransmitters om psychotische en cognitieve symptomen en ziektelast bij deze patiënten te verminderen. Kandidaat-neurotransmitters zijn glutamaat en  $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA). De rol van beide neurotransmitters bij psychose wordt in toenemende mate erkend en bestudeerd. Veranderde glutamaat- en GABA-transmissie in 22q11DS kan worden veroorzaakt door verminderde proline dehydrogenase (PRODH) (ook bekend als proline oxidase) enzymactiviteit als gevolg van haploinsufficiëntie van het PRODH-gen. PRODH is belangrijk voor het afbreken

van proline. Proline wordt omgezet in glutamaat en werkt als een co-agonist op de glutamaterge NMDA-receptor. Een verminderde activiteit van het PRODH-enzym kan dus leiden tot verhoogde prolinespiegels en vervolgens tot een verhoogde activering van de NMDA-receptor en overmatige afgifte van glutamaat. Er zijn inderdaad verhoogde prolinespiegels gerapporteerd in 22q11DS. Bovendien vond onze onderzoeksgroep in een eerdere studie hyperprolinemie bij 31,3% van de 22q11DS-patiënten. Hoewel hyperprolinemie een risicofactor is voor psychotische stoornissen, is een verband aan tussen hyperprolinemie en prolinespiegels en hersen glutamaat concentraties niet direct in-vivo bestudeerd. Preklinische studies toonden echter veranderde glutamaat- en GABA-niveaus aan in PRODH-knock-outmuizen. Daarom kan worden verondersteld dat het moduleren van de glutamaat / GABA-balans de cognitieve en psychotische symptomen in 22q11DS zal verbeteren, wat wordt ondersteund door onze recente pilot data.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is om de effecten van behandeling met riluzol op de glutamaat/GABA balans in de hersenen te onderzoeken. Het secundaire doel van deze studie is om de werkzaamheid van riluzol te onderzoeken voor de behandeling van psychotische symptomen en cognitieve stoornissen bij 22q11.2DS-patiënten. Op deze manier krijgen we meer inzicht in de neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan deze symptomen.

## **Onderzoeksopzet**

Partieel blind cross-over-onderzoek met fixed-order bij 22q11.2DS-patiënten.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle proefpersonen ondergaan twee interventie perioden van 8 weken, één keer met placebo en één keer met 100 mg. riluzol dagelijks (50 mg tweemaal daags).

## **Inschatting van belasting en risico**

De last en risico's die aan deze studie zijn verbonden, zijn matig. Patiënten ondergaan twee interventie perioden van 8 weken, één keer met placebo en één keer met riluzol. Riluzole is een in Nederland geregistreerd geneesmiddel voor amyotrofische laterale sclerose (ALS). Mogelijke bijwerkingen zijn onder andere vermoeidheid, misselijkheid, hoofdpijn. Deze bijwerkingen worden als mild gezien en zijn van voorbijgaande aard als deze zich voordoen. Er kunnen ook ernstigere bijwerkingen optreden zoals neutropenie, symptomen van hepatitis (geelzucht, donkere urine), ademhalingsklachten en pancreatitis. Indien deelnemers klachten krijgen passend bij een van deze aandoeningen zal het klinische protocol gevolgd worden en behandeling met riluzol worden gestopt indien nodig. Patiënten worden vooraf geselecteerd op contra-indicaties (abnormale leverfunctietesten en zwangerschap). Proefpersonen zullen twee keer naar

Scannexus in Maastricht moeten komen en een MRI-scan ondergaan. Bovendien wordt aan het einde van beide interventie perioden bloed afgenomen om de leverfunctie en de plasmaspiegels van riluzol te bepalen. Mogelijke nadelen van de MRI-scanner voor de deelnemer zijn I) hard geluid, II) duizeligheid en III) metaalsmaak in de mond. Deze mogelijke effecten van de MRI-scan worden als mild en van voorbijgaande aard beschouwd. Bovendien kunnen naar aanleiding van de psychiatrische vragenlijsten en cognitieve batterij afwijkingen worden gevonden. Als er een afwijking wordt geconstateerd, zullen we de huisarts van de deelnemers hiervan op de hoogte stellen. De studie is groepsgebonden; het is alleen mogelijk om de werkzaamheid van riluzol op psychotische en cognitieve symptomen in 22q11.2DS in deze specifieke populatie te onderzoeken.

## Contactpersonen

### Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Vijverdalseweg 1  
Maastricht 6200 MD  
NL

### Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Vijverdalseweg 1  
Maastricht 6200 MD  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

- Bevestigde 22q11.2 deletie syndroom diagnose middels FISH, microarray of MLPA.
- 16 jaar of ouder en wilsbekwaam ter zake om te besluiten over deelname en informed consent te geven. Dit zal bepaald worden door een ervaren arts.
- 16 jaar of ouder en wilsonbekwaam om informed consent te geven. In dit geval zal informed consent worden gegeven door de wettelijk vertegenwoordiger.
- Aanwezigheid van psychotische en/of cognitieve symptomen (gedefinieerd als een score  $\geq 4$  op de Clinical Global Impression-Schizophrenia Scale (CGI-SCH)).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Andere chromosoom afwijkingen.
- Huidig middelenmisbruik of afhankelijkheid.
- Gebruik van psychotrope medicatie en / of typische antipsychotica of clozapine, met uitzondering van atypische antipsychotica.
- Contra-indicaties voor MRI.
- Bestaande lever functie stoornissen en / of ALAT/ASAT  $> 3 \times$  ULN
- Contra-indicaties voor riluzol.
- Zwangerschap, proberen zwanger te worden of borstvoeding geven.
- Voor wilsonbekwame patiënten zijn tekenen van verzet een additioneel exclusie criterium.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 4                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 09-03-2022  
Aantal proefpersonen: 46  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-06-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-08-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-11-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-12-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28681

Bron: NTR

Titel:

### In overige registers

| Register       | ID                        |
|----------------|---------------------------|
| EudraCT        | EUCTR2021-002011-61-NL    |
| CCMO           | NL77267.068.21            |
| Ander register | Nummer nog niet toegekend |