

Effectiviteit en toepasbaarheid van ketamine op acute suïcidaliteit, een multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (Ketamine Trial voor Acute suïcidaliteit KETA)

Gepubliceerd: 08-06-2021 Laatste bijgewerkt: 13-01-2025

In deze studie onderzoeken we de hypothese dat een éénmalige, subanesthetische dosering van intranasale ketamine in staat is acute suïcidale ideaties en suïcidaal gedrag te verminderen, onafhankelijk van de vraag welke DSM-diagnose aan de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Suïcidaal en automutulerend gedrag NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52646

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ketamine Trial voor Acute suïcidaliteit (KETA)

Aandoening

- Suïcidaal en automutulerend gedrag NEG

Synoniemen aandoening

suïcidaliteit, zelfbeschadigend gedrag

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, call suïdepreventie ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ketamine, spoedeisende psychiatrie, stemmingsstoornissen, suïcidaliteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in acute suïcidaliteit als gemeten met de Beck Scale for Suicide Ideation (BSSI), 180 minuten na 75mg intranasale racemisch ketamine, ten opzichte van 4,0 mg intranasale midazolam.

Secundaire uitkomstmaten

Depression Rating Scale (MADRS) (Nederlandse versie)

2. Het aantal suïcides in beide groepen op 60 en 180 minuten, 1 en 3 dagen en 1, 2 en 4 weken na ketamine/midazolamtoediening.
 3. Het aantal proefpersonen dat is opgenomen op 1 en 3 dagen, 1, 2 en 4 weken na ketamine/midazolamtoediening
 - 4.. Depressieve symptomen als gemeten met de MADRS t.o.v. baseline op 60 minuten, 180 minuten, 1 en 3 dagen, 1, 2 en 4 weken na toediening van de intranasale ketamine, in vergelijking met placebo.
 4. Klinische ernst en verbetering als gemeten met de CGI
 5. Klinische ernst gemeten met de Clinical Global Impression Scale (CGI)
 6. Somatische symptomen als gemeten met de SAFTEE (Nederlandse versie) t.o.v. baseline op 60 en 180 minuten na toediening.
- items 6-11 in protocol

7. DSM 5 diagnose middels MINI
8. Aanwezigheid van Childhood Trauma inventariseren middels CTQ
9. Verandering in BDNF-concentratie, genetica en andere biomarkers, en de correlatie tussen de verandering in BDNF-concentratie en suïcidaliteit. Drie bloedsamples zullen middels venapunctie afgenomen worden: twee in een EDTA-buis, die vervolgens direct overgebracht zullen worden in een gehepariniseerde buis, en één direct in een serum gel buis. Op 180 minuten zullen ook drie bloedmonsters afgenomen worden om o.a. de BDNF-concentratie te meten: twee in een EDTA-buis en één in een serum gel buis. Voorts zal op T0 nog een 10ml EDTA-buis afgenomen worden voor genetica-onderzoek.
10. Plasma ketamineconcentratie op 180 minuten na toediening.
11. Structurele MRI, functionele MRI (fMRI), diffusion tensor imaging (DTI), H-MRS-analyse van glutamaat in hippocampus en prefrontale cortex. (Bij proefpersonen die in het UMCG geïnclineerd worden).
12. Een responder/non responder analyse. (Response wordt gedefinieerd als een 50% reductie in BSSI-score) voor de gehele studieperiode.
13. Correlatiepatronen voor de gehele studieperiode tussen verandering in BSSI- en MADRS-score
14. Correlatiepatroon voor de gehele studieperiode tussen sekse en verandering in BSSI-score.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het aantal suïcides in Nederland is in een hoog tempo gestegen: van 1353 in 2007 tot 1829 in 2018. In tegenstelling tot andere geneeskundige specialismen, is er binnen de psychiatrie geen grote vooruitgang geboekt wat betreft het meest harde en concrete eindpunt: de overleving. Er is een daling aan sterfte als gevolg van kanker, hart- en vaatziekten en auto-immuunstoornissen, maar het aantal sterfgevallen als gevolg van psychiatrische aandoeningen is gelijk gebleven of zelfs gestegen. Er zijn tot op heden geen middelen die als acute interventie voor suïcidaliteit

beschouwd kunnen worden, terwijl daar gezien het feit dat er voor het meest letale psychiatrische probleem geen acute interventie bestaat, een zeer grote behoefte aan is. De daling van het aantal doden in andere specialismen dan psychiatrie is voornamelijk toe te schrijven aan betere farmacologische interventies. In de psychiatrie is een dergelijke sprong nog niet gemaakt. Voor medische noodsituaties die de dood tot gevolg kunnen hebben; zoals een acute infectie, een drukstijging in het brein of een acute tensiedaling bestaan interventies die de situatie binnen

korte tijd aanzienlijk kunnen verbeteren. Voor suïcidaliteit, hetgeen eveneens als medische noodsituatie beschouwd kan worden, bestaat een dergelijke interventie niet. Het zou van grote waarde zijn, potentieel veel levens kunnen redden en veel kosten in de gezondheidszorg kunnen besparen. In de dubbelblinde RCT die wij uit willen voeren, onderzoeken we een zeer goed toepasbare acute interventie. Dat wil zeggen: indien de hypothese - namelijk dat ketamine een acuut antisuïcidaal effect heeft - bekrachtigd wordt, deze direct te vertalen is naar de klinische praktijk. De interventie is zodanig toepasbaar dat deze op crisisdiensten ingezet kan worden. Potentieel heeft deze trial een ingrijpend effect op de wijze waarop acute psychiatrie bedreven kan worden

Doel van het onderzoek

In deze studie onderzoeken we de hypothese dat een éénmalige, subanesthetische dosering van intranasale ketamine in staat is acute suïcidale ideaties en suïcidaal gedrag te verminderen, onafhankelijk van de vraag welke DSM-diagnose aan de suïcidaliteit ten grondslag ligt. Om deze hypothese te onderzoeken stellen we een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde multicentertrial voor in acuut suïcidale patiënten.

Onderzoeksopzet

De studie zal in eerste instantie uitgevoerd worden in twee centra: het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en Lentis, een Ggz-instelling te Groningen. De coördinerende onderzoekers (één per centrum) zullen worden

ondersteund door een onderzoeksverpleegkundige (één voor elk centrum) en medische studenten. We kiezen voor een dubbelblind gerandomiseerde actief-placebogecontroleerde studie-opzet omdat dit design de gouden standaard is voor het bestuderen van een farmacologische interventie. Om het werkingsmechanisme van ketamine beter te begrijpen en om een responder/non-responderprofiel te kunnen bepalen, zullen we genetische polymorfismen in genen die te maken hebben met het veronderstelde werkingsmechanisme van ketamine onderzoeken. Ook zullen we één dag na toediening van de ketamine dan wel de midazolam zowel functionele als structurele MRI-scans verrichten. Zoals reeds bij 'aanvullende opmerkingen' vermeld, zal voorafgaande aan de hoofdstudie met 100 proefpersonen, een pilot-feasibilitystudie met 12 proefpersonen verricht worden. Bij deze studie zal dezelfde procedure gevolgd worden. Pas na evaluatie van zowel de effectiviteit en de veiligheid van deze pilotstudie, zal de hoofdstudie - met eventuele aanpassingen, gestart worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen gerandomiseerd worden naar 75mg intranasale ketamine dan wel actief placebo; midazolam 4,0mg i.n. De patiënten zullen behandeld worden op de psychiatrie-afdeling van het UMCG of GGz Centraal. Elke 30 minuten zullen de vitale parameters gemeten worden. In het geval dat er een significante afwijking in de vitale parameters gevonden wordt, zal de patiënt een adequate medische behandeling ontvangen. Patiënten zullen nadat de ketamine of midazolam toegediend is 8-24 uur opgenomen blijven. Bij racemisch ketamine zijn minder bijwerkingen te verwachten dan bij S-ketamine. Daarom, en omdat niet duidelijk is welke enantiomeer actiever is (wat betreft de veronderstelde antisuïcidale werking), kiezen we voor racemisch ketamine. Dit zal gefabriceerd worden door Tiofarma. De dosering die gebruikt werd in de enige gerandomiseerde trial die tot nu toe met intranasale ketamine verricht is, was 50mg. Deze dosering beschouwen wij als conservatief. 75mg intranasale ketamine komt overeen met de in het onderzoek naar ketamine voor psychiatrische indicaties gebruikelijke dosering van 0,5mg/kg intraveneus.

Inschatting van belasting en risico

Het bijwerkingenprofiel van een éénmalige lage dosering racemisch ketamine lijkt relatief gunstig te zijn. De ernstigste bijwerkingen die met deze dosering hebben plaatsgevonden zijn korte perioden van dissociatie en een verhoogde tensie. Gezien het feit dat in deze studie slechts een éénmalige gift toegediend zal worden, is het erg onwaarschijnlijk dat de bijwerkingen die bij langdurig ketaminegebruik gezien kunnen worden, zoals cognitieve- of urologische problemen optreden, klein. Patiënten worden na toediening van de ketamine of midazolam gedurende ten minste drie uur opgenomen, dus in het geval er een Serious Adverse Event (SAE) of een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) plaatsvindt, kan dit onmiddellijk behandeld worden. Hoewel we het risico van de studie als laag inschatten, zijn we ons ervan bewust dat suïcidaliteit een beladen onderwerp is en dat er, gezien de aard van de

onderzoekspopulatie, een significante kans bestaat dat er een suïcide plaats zal vinden. Daarom kiezen we ervoor een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) in te stellen. Zij zullen onder anderen de veiligheid van de interventie toetsen als 50% van het beoogd aantal patiënten geïnccludeerd is. Wel bestaat er een klein risico op het optreden van ketaminemisbruik, hetgeen wel tot de bovengenoemde urologische en neurologische problematiek kan leiden. Derhalve is de followupduur van de studie verlengd tot 4 weken, opdat we adequaat in beeld krijgen of dit optreedt, en hier vervolgens passend naar kunnen handelen.

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)

Acute suïcidaliteit: suïcidale gedachten en/of gedrag die toegenomen zijn in de 96 uur voorafgaand aan de hypothetische toediening van ketamine/midazolam.
Een BSSI-score van 7 of hoger
Proefpersonen zijn 18 tot 70 jaar oud.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere deelname aan deze studie
2. Psychose (als primaire diagnose) (depressie met psychotische kenmerken is niet per definitie een exclusie criterium).
3. Een diagnose van schizofrenie of een andere primaire psychotische stoornis
4. Een geschiedenis van PCP- of ketamineverslaving/misbruik
5. Onder invloed zijn van GHB (middenmisbruik is niet per se een exclusie criterium, met een GHB-intoxicatie of een BAC van $>0,05\%$ of een intoxicatie die acute medische interventie vereist als uitzondering).
6. Een bloed alcohol concentratie (BAC) van $>0,05\%$
7. Een klinisch significante en onstabiele infectieuze, immunologische, cardiovasculaire, gastro-intestinale, pulmonale, renale, hepatische, endocriene of hematologische stoornis, een myocardinfarct, mictieproblemen of een complex chirurgisch probleem dat onmiddellijke medische aandacht behoeft.
8. Aanwezigheid van een contra-indicatie voor ketaminegebruik, zoals een ernstige hoge bloeddruk, een recent myocardinfarct of relevante cardiale problemen, ernstige leverproblematiek, ernstige nierproblematiek, epilepsie en verhoogde intracraniale druk.
9. Een bekende hypersensitiviteit voor ketamine.
10. Gelijktijdig gebruik van een MAO-remmer.
11. Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer, zoals clarithromycine, erythromycine, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, verapamil, en grapefruit.
12. Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4 inductor zoals fenytoïne, rifampicine, St. Janskruid end glucocorticoïden.
13. Ernstige neusverstopping of neuspoliepen
14. Zwangerschap of het geven van borstvoeding
15. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die heteroseksueel actief zijn, die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken.
16. Niet in staat zijn vragenlijsten in te vullen/te beantwoorden.
17. Niet wilsbekwaam zijn ten aanzien van het geven van informed consent voor deelname aan de studie.
18. Geen informed consent

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-08-2021
Aantal proefpersonen:	112
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ketalar
Generieke naam:	ketamine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	07-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
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: 20015

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-002905-24-NL
Ander register	NL7215/NTR7414
CCMO	NL74304.042.20
OMON	NL-OMON20015