

Doelgerichte behandeling met glucocorticoïden bij PTSS patiënten met stress-as ontregeling ter verbetering van veiligheidsleren

Gepubliceerd: 08-09-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516427-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Substudie A: Het primaire doel zal zijn om de verbanden tussen stress-as verstoringen, jeugdtrauma (ELA) en epigenetische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52772

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cortisol voor PTSS (CovoS)

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

Posttraumatische Stress Stoornis; trauma-gerelateerde angststoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW TOP-subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cortisol, Jeugdtrauma, MRI, PTSS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Substudie A: De belangrijkste parameters zoals afgeleid van de patiëntengroep zijn (i) DNA-methylering van NR3C1 en allelspecifieke DNA-methylering van FKBP5, (ii) jeugdtrauma (ELA), gemeten met de *Mishandeling en misbruikchronologie van blootstellingsschaal* (MACE-X) , en (iii) ontregeling van de stress-as, geoperationaliseerd als percentage onderdrukking van de cortisol ochtendrespons (na inname van dexamethason).

Substudie B: de belangrijkste parameters weerspiegelen de retentie van het veiligheidsgeheugen tijdens de retentietests, die wordt geoperationaliseerd als terugkeer van angst, aangegeven door huidgeleidingrespons (SCR). Secundaire parameters om hetzelfde doel te onderzoeken betreffen andere metingen van het autonome zenuwstelsel (ANS), dat wil zeggen pupilverwijding (PD) en hartslag (HR), evenals subjectieve schokverwachtingsscores.

Secundaire uitkomstmaten

Voor studie A betreffen secundaire parameters het behandelings succes en metingen van glucocorticoïde signalering in de controlegroep.

Voor studie B betreffen secundaire parameters de onderliggende neurale mechanismen van veiligheidsleren en (andere) groepsgerelateerde verschillen in hersenstructuur en -functie aan, inclusief de effecten van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Posttraumatische stressstoornis (PTSS) is een veel voorkomende en slopende psychiatrische stoornis die optreedt na ervaring met ernstig verontrustend en levensbedreigend trauma. Eerstelijnsbehandelingen voor PTSS zijn traumagerichte psychotherapieën, die zijn gebaseerd op het uitdoven van geconditioneerde angst door opnieuw bloot te stellen aan traumagerelateerde herinneringen. Hoewel deze behandelingen over het algemeen effectief zijn, wordt geschat dat 30-50% van de patiënten onvoldoende profiteert van deze behandelingen, mede omdat terugkeer van angst vaak voorkomt. De afbakening van deze subgroep lijkt een grote uitdaging te zijn, en angst- en stressgerelateerde biologische markers kunnen hierin een kans bieden.

De hypothalamus-hypofyse-bijnier as (stress-as) wordt geactiveerd als reactie op stress om het individu te helpen omgaan met de stressvolle situatie. Hieruit volgt de afgifte van het glucocorticoïde stresshormoon cortisol. Individuen met PTSS bleken volgens eerder onderzoek al lagere circulerende cortisolspiegels te vertonen als gevolg van een verhoogde gevoeligheid van de negatieve feedbackloop in de stress-as. Het blijkt echter dat niet alle PTSS-patiënten deze ontregeling van de stress-as vertonen. Gen-omgevingsinteracties kunnen via epigenetische mechanismen bijdragen aan verschillen in glucocorticoïde signalering. Vooral methylering van de genen die coderen voor de glucocorticoïde receptor (NR3C1) en een co-chaperonne die de gevoeligheid ervan regelt (FKBP5) speelt volgens eerdere bevindingen een rol bij trauma in de vroege jeugd en dit vereist verder onderzoek bij patiëntenpopulaties.

Personen met PTSS kunnen ook tekortkomingen vertonen in angstgerelateerde leerprocessen, met name wat betreft het coderen en oproepen van veiligheidsherinneringen na 'uitdoving van angst'. Belangrijk is dat traumagerichte therapieën zijn gebaseerd op angst uitdovingsprocessen. Eerder onderzoek bij dieren en bij gezonde populaties, en voorlopig klinisch onderzoek, leveren allemaal veelbelovende bevindingen op over de toediening van hydrocortison (synthetisch cortisol), omdat dit het veiligheidsleren lijkt te verbeteren. Glucocorticoïden (inclusief hydrocortison) werken op angstregulerende neurale circuits (waaronder de amygdala, ventromediale prefrontale cortex (vmPFC), dorsale anterieure cingulate cortex (dACC) en hippocampus) die een sleutelrol spelen bij emotionele modulatie van geheugenprocessen en bieden zo een mechanisme voor het verbeteren van angst uitdovingsprocessen. Belangrijk is dat deze circuits ook aangedaan lijken in relatie tot PTSS, wat aansluit bij de dysregulatie in glucocorticoïde

signalering.

Samengevat suggereren eerdere bevindingen een mechanistisch model voor PTSS waarin ontregelingen in glucocorticoïde signalering de angstregulerende neurale circuits beïnvloeden die een sleutelrol spelen bij uitdoving van angst. In het verlengde hiervan kunnen met name individuen die worden beïnvloed door ontregeling in het functioneren van de stress-as onvoldoende profiteren van bestaande PTSS-behandelingen en mogelijk leidt bij hen toediening van glucocorticoïden tot een verbetering in veiligheidsleren. Er ontbreekt momenteel echter een uitgebreide studie die mechanistisch bewijs levert als een proof-of-concept, wat kritische hiaten in de kennis achterlaat.

In de voorgestelde studie willen we dit proof-of-concept leveren dat de ontregeling van de stress-as bij PTSS-patiënten direct verband houdt met stoornissen in het veiligheidsleren en veranderde onderliggende neurale circuits, en dat daarom een **subgroep van PTSS-patiënten met ontregeling van de stress-as vooral baat heeft bij glucocorticoïde aanvulling voor verbeterd veiligheidsleren via een mechanisme waarbij dit de sterkte (en mogelijk ook generalisatie) van veiligheidsherinneringen vergroot. De voorgestelde studie zal bestaan **uit twee substudies en de kritische hiaten in de kennis in het onderzoeksveld aanpakken, wat een translationele inspanning zal opleveren wat betreft personalisering van PTSS-behandeling.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516427-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Substudie A: Het primaire doel zal zijn om de verbanden tussen stress-as verstoringen, jeugdtrauma (ELA) en epigenetische mechanismen te onderzoeken. Bovendien zal deze substudie functioneren om deelnemers voor substudie B te selecteren. Secundaire doelstellingen van deze studie zullen zijn om (i) Stress-as ontregeling te vergelijken tussen de patiëntengroep (van individuen met PTSS) en een controlegroep ter replicatie van eerdere bevindingen, en (ii) Stress-as markers van behandel succes identificeren binnen de groep patiënten (wie allemaal traumagerichte therapie zullen ontvangen voor hun PTSS-symptomen, maar wat geen deel uitmaakt van de huidige studie).

Substudie B: Het primaire doel zal zijn om te onderzoeken of de subgroep van PTSS-patiënten met ontregeling van de stress-as vooral baat heeft bij glucocorticoïde aanvulling (toediening van hydrocortison) ter verbetering van veiligheidsleren. Secundaire doelstellingen zullen zijn om (i) te onderzoeken of de patiëntengroep met ontregeling van de stress-as baseline beperkingen vertoont in veiligheidsleren (ten opzichte van de patiëntengroep zonder ontregeling van de stress-as), (ii) neurale mechanismen te onderzoeken die ten grondslag liggen aan de uitdoving van angst, inclusief groepsverschillen en de effect van hydrocortison op deze neurale mechanismen, en (iii) andere

groepsgerelateerde en medicatiegerelateerde verschillen in hersenstructuur en -functie onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Substudie A bestaat uit twee sessies (in het behandelcentrum en Donders Instituut) die zullen bestaan **uit (i) vragenlijsten, onder andere met betrekking tot psychiatrische symptomen en jeugdtrauma, (ii) bloedafname (voor informatie m.b.t. genen en methylatiestatus), (iii) speekselafname (voor metingen van cortisolspiegels), en (iv) een stress uitdaging. Bovendien vereist deze substudie een thuismeting van de stress-as functie met behulp van de lage dosis dexamethason-onderdrukkingstest (DST). De patiëntengroep (zie *Onderzoekspopulatie) zal ook worden verzocht om een **korte online nameting in te vullen met symptoomvragenlijsten en wat algemene informatie over eventuele behandeling. Bovendien zullen met toestemming van de patiënt specifieke vragenlijstgegevens en diagnostische informatie van het behandelcentrum vertrouwelijk worden gedeeld met het onderzoeksteam.

Substudie B is een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie die het effect van behandeling met glucocorticoiden op (mechanismen van) veiligheidsleren zal onderzoeken. De studie heeft een cross-over opzet, zodat deelnemers aan twee sessies deelnemen. Elke sessie bestaat uit twee bezoeken aan het Donders Instituut, waarin de deelnemer deelneemt aan een experimenteel (d.w.z. gecontroleerd en laboratoriumgebaseerd) model van exposure therapie. Op de eerste dag van elke sessie krijgen de deelnemers vragenlijstenonderzoek en een virtual reality (VR) angstconditioneringsparadigma aangeboden waarin een neutrale visuele stimulus geassocieerd wordt met een negatief resultaat (een milde, niet-pijnlijke elektrische schok). 'S Middags krijgen de deelnemers een farmacologisch middel (hydrocortison of placebo) toegediend. Daaropvolgende deelname aan het virtual reality angst-extinctieparadigma - waarbij de geconditioneerde stimulus niet langer wordt gevolgd door de negatieve uitkomst - zal dan een veiligheidsherinnering creëren. Bij presentatie van de geconditioneerde stimulus zal deze veiligheidsherinnering strijden om expressie met de oorspronkelijke angstherinnering. Neuroimaging tijdens deze fase zal inzicht geven in het neurale mechanisme die ten grondslag liggen aan veiligheidsleren en hoe dit wordt beïnvloed door toediening van hydrocortison. De volgende dag keren de deelnemers terug naar het laboratorium voor een retentie-test voor het uitdoven van angst, die de expressie van de veiligheidsherinnering versus de oorspronkelijke angstherinnering zal beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Substudie A bevat twee stressuitdagingen - de ene farmacologisch en de andere gedragsmatig - die het stressreactiesysteem op betrouwbare wijze zullen uitdagen. De farmacologische stress-uitdaging is de lage dosis DST, waarbij een enkele dosis van 0,5 mg

dexamethason wordt toegediend ('niet-onderzoeksproduct'). De lage dosis DST is een gevalideerde en veelgebruikte test op het gebied van stressgerelateerd onderzoek en is eerder opgenomen in veel onderzoeken met verschillende studiepopulaties, waaronder personen met PTSS. De gedragsstressuitdaging is de >Socially Evaluated Cold Pressor Test> (SECPT), een gevalideerde stressprocedure die betrouwbaar de afgifte van cortisol induceert. Deelnemers aan substudie B krijgen een enkele orale dosis van 20 mg hydrocortison op de eerste dag van een sessie ('onderzoeksproduct') en niet te onderscheiden placebo op de eerste dag van de andere sessie (met de volgorde van toediening 'gecounterbalanced' voor de deelnemers van elke groep). Hydrocortison is de synthetische vorm van endogeen cortisol en is een geregistreerd farmacologisch product voor andere doeleinden (bijv. Bijnierinsufficiëntie). Er zijn geen bijwerkingen bekend met betrekking tot de toediening van een enkele lage dosis, zoals wordt voorgesteld voor de huidige studie.

Inschatting van belasting en risico

Gestructureerde risicobeoordeling van het voorgestelde onderzoek geeft een minimaal risico op minimale schade aan, zodat het wordt geclassificeerd als een minimaal-risico onderzoek. Hydrocortison is de synthetische vorm van het endogene stresshormoon cortisol en is geregistreerd voor andere doeleinden. Het medicijn is goed gedocumenteerd en er zijn geen relevante bijwerkingen waargenomen bij eenmalige toedieningen. In de voorgestelde studie zijn mogelijke bronnen van ongemak afname van bloed, het ontvangen van milde schokken, de afgesloten MRI-ruimte in combinatie met hard geluid en de tijdsinvestering in de studie. We zijn ons bewust van de toegenomen kwetsbaarheid van onze studiepopulatie, daarom zullen we uitgebreide aanvullende maatregelen nemen om het ongemak dat door studieprocedures wordt veroorzaakt te verminderen (uiteengezet in onderzoeksprotocol hoofdstuk 13.2). Hoewel er geen direct voordeel is voor de deelnemers, beoogt deze translationele studie een proof-of-concept te bieden die de vertaling van wetenschappelijke bevindingen naar de klinische praktijk zal vergemakkelijken. De bevindingen van het voorgestelde onderzoek hebben het potentieel om rechtstreeks te worden vertaald naar klinische omgevingen, wat in de nabije toekomst kan leiden tot een verbeterde en gepersonaliseerde behandeling voor PTSS. De inclusie van personen met PTSS in de voorgestelde studie is gerechtvaardigd om het effect van toediening van glucocorticoïden op mechanismen van veiligheidsleren binnen de doelgroep van de gepersonaliseerde behandeling te onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiëntengroep:

Deelnemers met PTSS (n = 160) worden gekruteerd (1) via samenwerkende behandelcentra, voor aanvang van hun traumabehandeling, wanneer ze tenminste een aannemelijke diagnose PTSS hebben met indicatie voor traumagerichte behandeling, of (2) onafhankelijke van behandelcentra, wanneer zij verklaren dat PTSS is vastgesteld door een arts of specialist en op dit moment aanzienlijke PTSS symptomen ervaren; deze deelnemers worden gescreend met een PTSS diagnostisch interview (CAPS-5) om huidige diagnose PTSS diagnose te bevestigen (anders zal sprake zijn van exclusie). Patiënten moeten 18-64 jaar oud zijn. Indien van toepassing is de verwachte wachttijd tot behandeling voldoende voor deelname, tenminste voor deel A van de studie. Progressie van patiënten naar in substudie B volgt op basis van aanvullende screening criteria, interesse en praktische haalbaarheid.

Controlegroep:

Gezonde, niet aan jeugdtrauma blootgestelde controledelnemers (n = 30) worden

gerekruteerd uit de algemene bevolking in en rond Nijmegen. Controledeelnemers voltooien alleen metingen van substudie A. Zij dienen 18-64 jaar oud zijn. Inclusiecriteria zijn geen voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen en geen voorgeschiedenis van jeugdtrauma. Daarom zal deze groep een gezonde, niet aan jeugdtrauma blootgestelde controlegroep weerspiegelen. Controledeelnemers zullen worden geselecteerd op basis van leeftijd, geslacht en opleiding, met als doel de verdelingen van deze relevante demografische basisvariabelen af te stemmen op de (verwachte) verdelingen van de geïncludeerde patiëntengroep.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiëntgroep:

- Huidige episode van psychotische of manische symptomen.
- Dagelijkse inname van benzodiazepines, of anderszins onregelmatige inname van benzodiazepines ("indien nodig"), maar niet in staat de inname te stoppen vanaf de dag voorafgaand aan elke testsessie tot het einde van elke testsessie. Een uitzondering wordt gemaakt voor lage doses kortwerkende benzodiazepines die worden voorgeschreven voor slapeloosheid (als slaapmedicatie).
- Een relevante neurologische aandoening (bijv. Beroerte, epilepsie, multiple sclerose) of ernstige lichamelijke aandoening die waarschijnlijk van invloed is op procedures of resultaten.
- Rapporteert niet in staat of niet bereid om recreatief drugsgebruik te stoppen en alcoholgebruik te beperken vanaf de dag voorafgaand aan elke testsessie tot het einde van elke testsessie.
- Algemene leerstoornis, of bekend met intelligentiequotiënt (IQ) <80
- Body Mass Index (BMI) van > 35.
- Indien relevant, endocriene aandoening en/of huidige of recente endocriene behandeling (<1 maand geleden; bijvoorbeeld voor feochromocytoom, hyperthyreoïdie, syndroom van Cushing).
- Huidig of recent regelmatig gebruik van corticosteroïden (<1 maand geleden).
- Voor vrouwen: zwangerschap.
- Meldt overgevoeligheid voor hydrocortison of een van de hulpstoffen van de tablet.
- (Alleen voor deel B) contra-indicaties voor MRI-scanning (bijv. Pacemaker, geïmplanteerde metalen onderdelen, metaal in of rond het lichaam, diepe hersenstimulatie, ernstige claustrofobie).

Opmerking: op basis van bovenstaande exclusiecriteria, kan het onderzoeksteam besluiten een deelnemer wel te includeren voor deel A van de studie en te excluderen voor deel B van de studie.

Controlegroep:

- Geschiedenis van jeugdtrauma

- Huidige of vroegere psychiatrische stoornis
- Gebruik van psychotrope medicatie
- Relevante neurologische stoornis (bijv. Beroerte, epilepsie, multiple sclerose) of ernstige lichamelijke stoornis die waarschijnlijk van invloed is op beoordelingsprocedures of resultaten.
- Rapporteer dat het niet in staat of niet bereid is recreatief drugsgebruik te stoppen en alcoholgebruik te beperken vanaf de dag voorafgaand aan elke testsessie tot het einde van elke testsessie.
- Algemene leerstoornis, of bekend met intelligentiequotiënt (IQ) <80
- Body Mass Index (BMI) van > 35.
- Indien relevant, endocriene aandoening en/of huidige of recente endocriene behandeling (<1 maand geleden; bijvoorbeeld voor feochromocytoom, hyperthyreoïdie, syndroom van Cushing).
- Huidig of recent regelmatig gebruik van corticosteroïden (<1 maand geleden).
- Voor vrouwen: zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-12-2021
Aantal proefpersonen:	190
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Hydrocortison
Generieke naam:	Hydrocortison
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2023
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
CTIS	CTIS2024-516427-13-00
EudraCT	EUCTR2020-000712-30-NL
CCMO	NL71432.091.20