

Therapie Respons bij Non-Affectieve Psychose.

Gepubliceerd: 03-11-2020 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

1) Om sDSC en GABA concentraties in de ACC te vergelijken tussen responders, non-responders en gezonde controles. De eerste episode psychotische patiënten worden onderverdeeld in responders en non-responders aan de hand van de Clinical Global...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRIP

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychose, psychotische stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Rivierduinen

Overige ondersteuning: Stichting GGZ Rivierduinen en Stichting J.M.C.Kaptein Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neurobiologie, Psychose, Schizofrenie, Therapieresistentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Striatale [18F]-DOPA influx (Ki) waarden.
- Glutamaat en GABA concentraties in de Anterior Cingulate Cortex.
- Anandamide en 2-AG bloedwaarden.
- Responders: veel of zeer veel verbeterd met betrekking tot de verandering van positieve symptomen op de 'Degree of Change' subschaal van de Clinical Global Impression Scale-Schizophrenia Version (CGI-SCH) bij de eerste follow-up ten opzichte van de start van niet-clozapine antipsychotica (in het geval van de vaak voorkomende situatie, zie sectie 3.1 van het studieprotocol) of ten opzicht van de baseline assessment (in het geval van de ideale situatie, zie sectie 3.1 van het studieprotocol).
- Non-responders: minimaal verbeterd, niet verbeterd of verslechterd met betrekking tot de verandering van positieve symptomen op de 'Degree of Change' subschaal van de CGI-SCH bij de eerste follow-up ten opzichte van de start van niet-clozapine antipsychotica of ten opzicht van de baseline assessment.

Secundaire uitkomstmaten

- Neuromelanine contrast ratio*s.
- Het percentage afname in positieve symptomen op de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) tussen de baseline assessment en de eerste follow-up (na 4-6 weken behandeling met niet-clozapine antipsychotica op adequate dosis).
- Het percentage afname in totale symptomen op de PANSS tussen de baseline meting en de eerste follow-up (na 4-6 weken niet-clozapine behandeling met

niet-clozapine antipsychotica op adequate dosis).

Tertiaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- Responders: veel of zeer veel verbeterd met betrekking tot de verandering van positieve symptomen op de 'Degree of Change' subschaal van de Clinical Global Impression Scale-Schizophrenia Version (CGI-SCH) bij de tweede follow-up ten opzichte van de start van niet-clozapine antipsychotica (in het geval van de vaak voorkomende situatie, zie sectie 3.1 van het studieprotocol) of ten opzicht van de baseline assessment (in het geval van de ideale situatie, zie sectie 3.1 van het studieprotocol).
- Non-responders: minimaal verbeterd, niet verbeterd of verslechterd met betrekking tot de verandering van positieve symptomen op de 'Degree of Change' subschaal van de CGI-SCH bij de tweede follow-up ten opzichte van de start van niet-clozapine antipsychotica of ten opzicht van de baseline assessment.
- Het percentage afname in positieve symptomen op de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) tussen de baseline assessment en 6 maanden na de start van niet-clozapine antipsychotica behandeling.
- Het percentage afname in totale symptomen op de PANSS tussen de baseline meting en 6 maanden na de start van niet-clozapine antipsychotica behandeling.
- Striatale connectiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 30% van de patiënten met een non-affectieve psychotische stoornis reageert onvoldoende op niet-clozapine antipsychotica. Het is wenselijk om deze patiënten vroegtijdig te identificeren met behulp van een klinisch algoritme. Dit algoritme is mogelijk gebaseerd op een aantal biomarkers. Potentiële biomarkers zijn striatale dopamine synthese capaciteit (sDSC), glutamaat en gamma-aminoboterzuur (GABA) concentraties in de cortex cingularis anterior (ACC). sDSC wordt gemeten met behulp van [18F]-DOPA Positron Emissie Tomografie (PET). Glutamaat en GABA concentraties in de ACC kunnen gemeten worden met behulp van proton Magnetische Resonantie Imaging (1H-MRI).

Sarpal et al. (Am J Psychiatry; 2016, volume 173, pp. 69-77) onderzochten met resting-state functionele MRI de relatie tussen (i) connectiviteit van striatum met andere hersengebieden en (ii) de respons op een antipsychoticum. Ze vonden dat een grotere connectiviteit tussen posterieure gebieden en striatale subdivisies geassocieerd is met een betere response op antipsychotica, terwijl grotere connectiviteit tussen frontale gebieden en striatale subgebieden geassocieerd was met een slechtere respons.

Gebruik van cannabis is geassocieerd met een verhoogd risico op psychose. Het hoofdbestanddeel van cannabis, delta-9-tetrahydrocannabinol, heeft een psychotrope werking door zich te binden aan receptoren van het endocannabinoïde systeem. Het menselijk lichaam produceert zelf ook stoffen die binden aan deze receptoren: anandamide en 2-AG. Er is bewijs voor een overgevoeligheid van het mesolimbisch dopaminesysteem in de pathogenese van schizofrenie. De relaties tussen sDSC en bloedspiegels van de endocannabinoïden anandamide (AEA) en 2-arachidonoylglycerol (2-AG) zijn echter nooit onderzocht. Wellicht zijn AEA en 2-AG ook voorspellers van de reactie op een non-clozapine antipsychoticum.

Een nadeel van PET-imaging is de radioactieve straling waaraan proefpersonen worden blootgesteld. Bij voorkeur, zouden we therapieresistente patiënten identificeren zonder het gebruik van radioactiviteit. Een alternatief, zonder stralingsbelasting, is neuromelanine MRI (NM-MRI). De relatie tussen sDSC en NM-MRI signaal is echter nog niet onderzocht. Het valideren van NM-MRI als een indirecte maat van dopaminerg functioneren is van belang voor de ontwikkeling van een adequaat, betaalbaar en niet-invasief algoritme om de behandelingsrespons te voorspellen. Het begrijpen van de relaties tussen de activiteiten van verschillende neurotransmittersystemen en de mate van behandelingsrespons is een belangrijke stap in de ontwikkeling van gepersonaliseerde behandeling.

Doel van het onderzoek

- 1) Om sDSC en GABA concentraties in de ACC te vergelijken tussen responders, non-responders en gezonde controles. De eerste episode psychotische patiënten worden onderverdeeld in responders en non-responders aan de hand van de Clinical Global Impression scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH).
- 2) Om bij eerste episode psychotische patiënten en gezonde controles te

onderzoeken of sDSC, glutamaat en GABA concentraties in de ACC geassocieerd zijn met anandamide en 2-AG concentraties in het bloed.

3) Om te onderzoeken of het NM-MRI signaal geassocieerd is met de respons op niet-clozapine antipsychotica (bij patiënten) en met sDSC (bij patiënten en gezonde controles).

4) Het repliceren van de bevindingen van Sarpal et al. (). Hypotheses: een grotere connectiviteit tussen posterieure gebieden en striatale subdivisies is geassocieerd met een betere respons op antipsychotica. Terwijl grotere connectiviteit tussen frontale gebieden en striatale subgebieden geassocieerd is met een slechtere respons.

Onderzoeksopzet

Prospectief design.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden vier keer onderzocht:

- Baseline (voor of binnen 6 weken na de start van niet-clozapine antipsychotica): evaluatie van wilsbekwaamheid, screening voor inclusie/exclusiecriteria, urine drugtest en evaluatie van symptomen (totale duur: 2h);
 - Test dag (voor of binnen 9 weken na de start van niet-clozapine antipsychotica): MRI-scan, urine drugtest, bepaling van endocannabinoïden plasma concentraties, het lipidenpatroon, TG, CRP en antipsychoticum plasmaconcentraties (via venapunctie). Daarnaast worden depressieve symptomen en factoren die mogelijk invloed hebben op de endocannabinoïden geëvalueerd (totale duur: 2h). In een subgroep van 26 patiënten wordt een [18F] -DOPA PET scan gemaakt (totale duur: 5h);
 - Eerste follow-up (na 4-6 weken niet-clozapine antipsychotica gebruik op adequate dosis): diagnostisch interview, bepaling van de plasmaspiegel van het antipsychoticum en evaluatie van symptomen (totale duur: 2 uur);
 - Tweede follow-up (6 maanden na de start van niet-clozapine antipsychotica): evaluatie van symptomen en druggebruik (totale duur: 1 uur).
- Op alle momenten wordt (indien van toepassing) geïnformeerd bij de patiënt naar compliance.

Gezonde controles worden twee keer onderzocht:

- 1) Screening, psychiatrisch interview, urine drugtest en evaluatie van angst symptomen en medicatiegebruik (totale duur: 2uur);
- 2) MRI- en PET-scans, evaluatie van depressieve symptomen en bloedafname (totale duur: 5 uur).

Risico's: de stralingsdosis is 4,1 mSv en valt binnen de categorie IIb (minimaal tot gemiddeld). Nataf et al. (2006) maakte 170 [18F]DOPA PET-scans om neuro-endocrine tumoren op te sporen. Een aantal patiënten rapporteerden een

klein nadelig effect. Zij ondervonden namelijk een licht, branderig gevoel op de plek waar ze de injectie gekregen hadden. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door de zuurheid van het radiofarmacon. Er zijn geen andere bijeffecten bekend.

Voordelen van het onderzoek: Patiënten en gezonde controles zullen niet persoonlijk profiteren van deelname aan dit onderzoek. De resultaten zullen echter bijdragen aan meer kennis over de etiologie van psychoses en tot de ontwikkeling van een adequaat, betaalbaar en niet-invasief algoritme om de behandelingsrespons te voorspellen. Als gevolg hiervan zullen therapieresistente patiënten in de toekomst niet worden blootgesteld aan ineffectieve medicatie en de bijkomende nadelige bijwerkingen. Aangezien een derde van de patiënten met schizofrenie therapieresistent is, is het faciliteren van een weg naar een efficiëntere behandeling voor veel patiënten en hun omgeving een belangrijke stap vooruit.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Rivierduinen

Sandifortdreef 19
Leiden 2333 ZZ
NL

Wetenschappelijk

Stichting Rivierduinen

Sandifortdreef 19
Leiden 2333 ZZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten:

- Een of meer psychotische episode(n) meegemaakt, totale antipsychotica gebruik korter dan 6 maanden en antipsychotica vrij voor tenminste één jaar.
- Een score van tenminste 4, overeenkomstig met matig ziek, op het positieve symptomen item van de CGI-SCH op T0 (in het geval van de veel voorkomende situatie, zie studieprotocol C1 sectie 3.1) of T1 (in het geval van de ideale situatie, zie studieprotocol sectie 3.1).
- Leeftijd: 18-35 jaar.
- Binnen de eerste 5 jaar na het begin van de eerste psychotische episode.

Gezonde vrijwilligers:

- Leeftijd: 18-35 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria patiënten:

- Antipsychotica gebruik langer dan 9 weken op het moment van de PET scan.
- Neurologische aandoeningen (e.g. epilepsie) of hersenkneuzing.
- Wilsonbekwaam om te beslissen over deelname aan wetenschappelijk onderzoek.
- Patiënten die zich verzetten tegen behandeling met antipsychotica.
- Primaire diagnose bipolaire stoornis met psychotische kenmerken of ernstige depressieve stoornis met psychotische kenmerken op het moment dat met antipsychotica wordt gestart.
- Psychotische stoornis door een somatische aandoening of door middelengebruik.

Algemene exclusiecriteria gezonde vrijwilligers:

- Neurologische aandoeningen (e.g. epilepsie) of hersenkneuzing.
- Psychiatrische stoornis (DSM-5 criteria, thans aanwezig of in remissie).
- Eerstegraads familielid met schizofreniespectrum stoornis.
- Wilsonbekwaam om te beslissen over deelname aan wetenschappelijk onderzoek.

Exclusiecriteria gerelateerd aan alcohol, soft-/harddrugs, en medicijnen (patiënten en gezonde vrijwilligers):

- DSM-5 diagnose Stoornis in het gebruik van middelen (behalve de stoornissen

in het gebruik van tabak of alcohol en de stoornis in het gebruik van cannabis die in langdurige remissie is (12 mnd)).

- Proefpersonen die in het jaar voorafgaand aan het eerste contact met de onderzoeker minimaal twee weken dagelijks cannabis hebben gebruikt.
- Huidig gebruik van middelen anders dan tabak, cannabis of alcohol, bijvoorbeeld: XTC, cocaïne, amfetamine, opioïden of GHB.
- Proefpersonen waarbij sprake is van een stoornis in het gebruik van cannabis in het afgelopen jaar.
- Positieve urine drugtest op de dag van de MRI/PET-scans (cannabis, cocaïne, XTC, opioïden, amfetaminen).
- Huidig of recent gebruik (minder dan 1 maand geleden) van slaapmedicatie (alleen voor controles).
- Huidig of recent gebruik (minder dan 3 maanden geleden) van psychofarmaca die mogelijk het dopaminerge systeem beïnvloeden (e.g. lithium, valproaat en methylfenidaat) of anti-epileptica die mogelijk de GABA en/of glutamaat systemen beïnvloeden.

Het gebruik van benzodiazepines, hypnotica en antidepressiva is toegestaan mits de dosis niet hoger is dan de maximale dosis genoemd in het Farmacotherapeutisch Kompas (alleen voor patiënten).

Exclusiecriteria gerelateerd aan MRI- en CT/PET-onderzoek (patiënten en gezonde vrijwilligers):

- Deelname aan wetenschappelijk onderzoek waarbij radioactieve straling is gebruikt in het afgelopen jaar.
- Contra-indicaties voor MRI (e.g. pacemaker, claustrofobie, zwangerschap).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-12-2020
Aantal proefpersonen: 63
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28864

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL72218.058.20
Ander register	NL8338

Resultaten

Einddatum onderzoek:

28-11-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely