

# Onderzoek naar de activiteit van hersengebieden en naar de behoefte om cannabis te gebruiken gedurende behandeling met clozapine of risperidon

Gepubliceerd: 12-09-2008 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoeken of de behandeling met clozapine in vergelijking met risperidon zorgt voor een significante verlaging van de hunkering naar drugs en voor een verminderde activiteit van de verschillende mechanismen die hunkeren veroorzaken en van de...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving nog niet gestart
<b>Type aandoening</b>	Overige aandoening
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32193

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

fMRI.Clozapine.Risperidon.Cannabis

### Aandoening

- Overige aandoening
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

### Synoniemen aandoening

psychotische stoornissen, schizofrenie

### Aandoening

verslaving

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** ZonMW

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Clozapine, fMRI, Gerandomiseerd, Neiging om cannabis te gebruiken, Risperidon

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in de hersenactiviteit geassocieerd met het hunkeren naar drugs voorafgaand en aan het einde van de behandeling.

### Secundaire uitkomstmaten

-

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Cannabismisbruik en -afhankelijkheid komen vaak voor bij patiënten met schizofrenie en zorgen voor een slechtere prognose. Het hunkeren naar cannabis (craving) is een belangrijk fenomeen en zorgt ervoor dat het gebruik van cannabis aanhoudt en weer begint na een periode van staken. Er zijn drie verschillende mechanismen die het hunkeren veroorzaken, deze hebben te maken met dopaminerge neurotransmissie; zo is er een verminderde gevoeligheid voor niet- drugsgelateerde beloningen, wordt het gedrag bepaald door een focus van de aandacht op drugs en is er een grotere drang om drugs te gebruiken na drugs-gelateerde stimuli.

Wij denken dat de bovengenoemde hunkeringsmechanismen verschillend geactiveerd worden door verschillende antipsychotica. Dit omdat antipsychotica verschillen in hun affiniteit tot de dopamine D1 en dopamine D2 receptor. Antipsychotische medicatie met een hoge affiniteit voor de dopamine D2 receptor verhoogt de hunkering naar drugs. Clozapine, met een lage affiniteit voor de dopamine D2 receptor vermindert het middelenmisbruik. Hier is echter nog geen sluitend

bewijs voor (Lange et al., 2005). Gerandomiseerde gecontroleerde studies om het effect van clozapine op het cannabismisbruik te bewijzen zijn lastig op te zetten en farmaceutische bedrijven financieren niet mee omdat het patent op clozapine verlopen is.

## **Doel van het onderzoek**

Onderzoeken of de behandeling met clozapine in vergelijking met risperidon zorgt voor een significante verlaging van de hunkering naar drugs en voor een verminderde activiteit van de verschillende mechanismen die hunkeren veroorzaken en van de doorbloeding van de daarmee geassocieerde hersenstructuren.

## **Onderzoeksopzet**

Het is een gerandomiseerde, gecontroleerde studie die het effect van clozapine en risperidon op het hunkeren naar cannabis vergelijkt bij patienten met schizofrenie die ook bekend zijn met cannabismisbruik of -afhankelijkheid. Er worden specifieke cognitieve taken gebruikt om de hunkerings-mechanismen te testen en de daarmee geassocieerde hersenactiviteit wordt beoordeeld met fMRI.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De patienten zullen willekeurig clozapine of risperidon krijgen. Het toedieningsschema van clozapine is afhankelijk van het rookgedrag van de patienten: -rokers: 12,5 mg dag 1, 25mg dag 2, 50 mg dag 3, 100 mg dag 4, 150 mg dag 5, 200 mg dag 6, 250 mg dag 7, 300 mg dag 8, en daarna wordt de dosering afhankelijk van bloedspiegel bepaald zodat een spiegel van ongeveer 350 ng/ml bereikt wordt. Deze dosering zal zo blijven tot dag 28; - niet rokers: 12,5 mg dag 1, 25 mg dag 2, 50 mg dag 3, 75 mg dag 4, 100 mg dag 5, 125 mg dag 6, 150 mg dag 7, 200 mg dag 8, en daarna wordt de dosering afhankelijk van bloedspiegel bepaald zodat een spiegel van ongeveer 350 ng/ml bereikt wordt. Deze dosering zal zo blijven tot dag 28. Het toedieningsschema van risperidon: gedurende 6 dagen met dagelijkse stappen van 0,5 mg tot een dosis van 3,5 mg per dag en daarna zal deze dosering zo blijven tot dag 28. Gelijktijdig gebruik van psychotropische medicatie is beperkt tot oxazepam, maximaal 50 mg als sedatie nodig is en biperideen 2 mg als er extrapyramidale symptomen zijn. Biperideen en oxazepam gebruik zal gestaakt worden zodra dat kan en profylactisch gebruik van biperideen is niet toegestaan. Indien het antipsychotische effect van de medicatie niet voldoende is en daardoor lijden of gevaarlijk ontstaat, kan de dosering van clozapine of risperidon verhoogd worden. Als er dosisgerelateerde bijwerkingen zijn kan de dosering van clozapine of risperidon verlaagd worden of kan het toedieningsschema langzamer doorgevoerd worden. De behandelaar en de patient kunnen beiden besluiten de studie te stoppen.

## **Inschatting van belasting en risico**

Belasting: de patienten zullen volgens randomisatie clozapine of risperidon krijgen. Er is 1 afspraak nodig om de patienten te informeren over het onderzoek en de procedure. Twee afspraken zijn nodig om de start- en uitkomstmaten te beoordelen. Twee keer moet fMRI-onderzoek plaatsvinden waarbij verschillende taken zullen worden uitgevoerd.

De eerste scan zal 38 minuten duren en de tweede 32 minuten. De moeilijkheid van de taken zal zodanig ingesteld worden dat iedere deelnemer ongeveer 66% goed zal maken. Het scannen zal wat belastend zijn omdat de deelnemers niet mogen bewegen. Om last van het geluid van de scan te vermijden zullen oordopjes gebruikt worden. Het gebruik van cannabis is niet toegestaan gedurende de drie dagen voor het scannen. Drie uur voor het scannen mogen de deelnemers niet roken. Een kop koffie is toegestaan in de ochtend voor het scannen. Er zal een drugsonderzoek in de urine worden gedaan. Voor de tweede fMRI scan zal een bloedspiegel van risperidon of clozapine bepaald worden.

De gezonde controles zullen hetzelfde protocol doorlopen behalve dat ze alleen 1 fMRI scan krijgen.

Risico: Er is een risico op bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met clozapine of risperidon. Er zal goed gekeken worden of er bijwerkingen zijn en er zal op gereageerd worden als dat nodig is. Er zijn geen risico's bekend van fMRI onderzoek.

Voordeel: er worden geen voordelen van deelname aan de studie voor de deelnemers voorspeld, hoewel de medicatie gebruikt voor de studie wel een gunstige werking kan hebben.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Westzijde 21  
1426 AS  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Westzijde 21  
1426 AS  
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)

Mannelijke patienten met een DSM-IV diagnose van schizofrenie, schizoaffectieve stoornis of schizofreniforme stoornis met of zonder cannabis misbruik of afhankelijkheid.

Leeftijd tussen 18 en 30

Bereid om 3 dagen voorafgaand aan fMRI onderzoek af te zien van cannabisgebruik

Informed Consent begrijpen en ondertekenen. Ook zal een groep gezonde proefpersonen zonder cannabismisbruik of afhankelijkheid, gematched voor leeftijd, opleidingsniveau en etniciteit, worden geïncludeerd. Deze zullen slechts 1 fMRI onderzoek krijgen.

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

Overgevoeligheid voor clozapine of risperidon

Gebruik van ander antipsychoticum dan clozapine of risperidon

Depot antipsychotica in de 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek

Andere psychofarmaca dan oxazepam of biperideen

Glaucoom

Bekende neurologische of endocriene aandoening

Niet verwijderbare metalen objecten in het lichaam

Myeloproliferatieve aandoeningen

Onstabiele epilepsie

Agranulocytose of leukopenie in het verleden

Huidige leucocyten niveau lager dan  $3.5 \times 10^9/l$

Huidige granulocyten niveau lager dan  $2.0 \times 10^9/l$

# Onderzoeksopzet

## Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

**Doel:** Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2008
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	clozapine
Generieke naam:	Clozapine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Risperidon
Generieke naam:	Risperidon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

# Registraties

## Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

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

ID: 21257

Bron: NTR

Titel:

## In overige registers

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2008-003623-23-NL
CCMO	NL22828.018.08
OMON	NL-OMON21257