

D-cycloserine versterking van exposure en respons preventie (ERP) therapie bij paniekstoornis met agorafobie: een at random controle proefonderzoek

Gepubliceerd: 23-02-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het eerste doel van deze studie is of DCS toevoegen aan exposure therapie de symptoom vermindering van PS + AGO verbetert. Het tweede doel van de studie is om de optimale timing van toediening van D-cycloserine vast te stellen (direct vóór of na...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34949

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D-cycloserine versterker van exposure en ERP

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

paniekstoornis met agorafobie /paniekaanvallen met pleinvrees

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Agorafobie, D-cysloserine, gedragstherapie, paniekstoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen (die wekelijks na de 6 therapie sessies, en nameting en FU) zijn:

- the Panic Disorder Severity Scale (PDSS; Shear et al. 1997; worden wekelijks voor elke sessie afgenomen)
- the Subjective Unit of Distress Scale (SUDS; Wolpe 1969), worden wekelijks voor en na elke sessie afgenomen).

Secundaire uitkomstmaten

Bij beide patientengroepen worden dezelfde testen afgenomen, dat zullen de volgende de testen zijn:

De volgende testen worden afgenomen bij de voormeting, na de 4e en 7e sessie, nameting en follow-up:

- Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck, 1990)
- Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ, Chambless, 1985).
- Mobility Inventory (MI; Chambless, 1985).
- Beck depression inventory II (BDI-II, Beck, 1987) of Hamilton (Alleen bij baseline of doen we alleen BDI?)
- Outcome Questionnaire (OQ-45; Lambert, Huefner, & Reisinger, 1996)
- Sheehan Disability Scales (SDS; Sheehan, 1998).
- WHOQOL (Quality of Life; WHOQOL Group, 1996)

- Body Symptoms Questionnaire (BSQ; Chambless, 1985)
- Positive and Negative Affect Schedule (Watson, Clark & Tellegen, 1988)
- The Fawcett side effects checklist (Fawcett, 1987).

Neuropsychologische testen:

Om te onderzoeken hoe DCS het geheugen, leren en executieve functies beïnvloed worden de volgende neuropsychologische testen afgenomen bij de baseline en in enkele gevallen ook bij de nameting en follow-up.

Intelligentie:

- Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV; Schmand, Lindeboom & van Harskamp, 1992). Dit is een 5-minuten durende leestaak waarin participanten hardop woorden moeten uitspreken van verschillende moeilijkheidsgraad. TAantal fouten en snelheid worden gemeten als uitkomst variabelen. Deze test is goed gevalideerd in Nederland.

context leertaak

Deze zal bij voormeting worden onderzocht op de UU. Hierbij wordt een opstelling op de UU gebruikt (Baas et al, 2008) waarbij de participanten in geval van een bepaalde context, gekoppeld aan een bepaalde stimulus een schok krijgen die individueel wordt vastgesteld . Gemeten wordt het subjectieve angstniveau (op VAS schalen) tijdens het aanbieden van contextplaatjes (verschillende kamers, met licht aan of uit). Hierin zit tevens een auditory startle-fase, waarbij de hoogte van de fysieke reactie op een aangeboden stimulus wordt gemeten. Wij gebruiken een gevalideerde procedure van Joke Baas, die in eerder onderzoek is goedgekeurd door de METC (protocolnummer 05-166).

Die onderzoekers gebruikten deze schokken in verschillende experimenten bij meer dan 600 participanten in de laatste 4 jaar, waarvan ongeveer 200 op de UU. De schok wordt over het algemeen ervaren als angstig en onplezierig, maar niet pijnlijk. De gemiddelde score op 'aversie' op een schaal van 1(niet pijnlijk) tot 10 (extreem pijnlijk) is rond de 5. Ongeveer 80% van de participanten scoort tussen 4-6, 10 % onder de 4 en 10 % boven de 6. De effecten van deze schokken zijn vergelijkbaar met tikken van een stijve rubberen band tegen de huid. Participanten kunnen ten alle tijden de studie stoppen, dit is ook aangegeven in het informed consent formulier. Onze ervaring is dat 95% van de proefpersonen aangeeft geen problemen te hebben om terug te komen voor een vervolg-experiment.

Extinctie:

Deze taak zal op locatie worden afgenomen, voorafgaand aan sessie 4. Om te onderzoeken hoe DCS het proces van extinctie faciliteert, zal een variant van de extinctietaak worden gebruikt zoals beschreven door Engelhard et al (2009). Hierbij wordt ervan uitgegaan dat een proefpersoon al is geconditioneerd op agoragobische stimuli. Na aanbieden van een ongeconditioneerde stimulus (dmv een koptelefoon horen ze een toon van 500 ms, 95 dB) zullen agorafobische en neutrale woorden worden aangeboden (op een laptop) die NIET worden gevolgd door een toon en waarbij wordt gemeten wat de verwachting is van de proefpersoon om de toon wel te horen te krijgen. Halverwege zal de harde toon nog eenmaal worden aangeboden, ter herinnering. De vermindering van de verwachting wordt gemeten (De mate van extinctie) waarbij de verwachting is dat DCS de extinctie

faciliteert. Deze taak zal voor sessie 4 worden afgenomen, waarbij een deel van de participanten D-cycloserine heeft gehad. De sterkte van de toon is in eerder onderzoek getest door Engelhard et al (2009) en blijkt goed verdragen te worden door proefpersonen.

Kost effectiviteit meting:

- Psychiatric Illness (TiC-P; Hakkaart-van Roijen, 2002)afgenomen bij de voormeting, nameting en follow-up meting om gezondheidszorg gebruik en werkverzuim te meten.

Als laatste zal bij de voormeting bloed of spuug worden afgenomen om genetische profielen te onderzoeken. Hiervoor zal een apart informed consent worden ondertekend.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paniekstoornis + agorafobie (PS + AGO) is een angststoornis die behoren tot de meest voorkomende aandoeningen in de geestelijke gezondheidszorg. Momenteel is gedragstherapie (exposure therapie) de voorkeursbehandeling, hetzij alleen of in combinatie met SSRI's. Hoewel exposure therapie heeft bewezen te resulteren in een aanzienlijke vermindering van de symptomen in ongeveer 60% van de patiënten, is een groot aantal individuen die niet voldoende reageren op behandeling.

Exposure therapie is gebaseerd op uitsterven van geconditioneerde angst. Recent onderzoek met knaagdieren en de mens heeft aangetoond dat acute behandeling met D-cycloserine (DCS), een partiële agonist van de NMDA-receptor, leer- en geheugenprocessen die ten grondslag liggen aan het uitsterven van angst bevordert. Het is van groot belang om te onderzoeken of toevoeging van DCS aan exposure behandeling bij patiënten met angststoornissen leidt tot een

verbetering van het effect van behandeling, de snelheid van het effect van exposure therapie en / of, als gevolg daarvan, vermindering van kosten. In OCS, de eerste uitgevoerde klinische studies geven tot dusver een sterk vermoeden dat DCS, hetzij toegediend binnen 1 uur vóór of direct na exposure therapie, het effect van de therapie verhoogt in de eerste 5-6 sessies. Bij paniekstoornis -het "toonbeeld" van angststoornis-, is DCS nauwelijks onderzocht, maar de eerste resultaten van de versterking met DCS bij interoceptieve exposure aan paniek gewaarwordingen suggereren het effect van de behandeling versterkt en hogere remissiecijfers bij patiënten. Deze studie is gericht op uitbreiding van de huidige kennis over versterking van exposure-effecten door DCS bij PS + AGO.

Doel van het onderzoek

Het eerste doel van deze studie is of DCS toevoegen aan exposure therapie de symptoom vermindering van PS + AGO verbetert. Het tweede doel van de studie is om de optimale timing van toediening van D-cycloserine vast te stellen (direct vóór of na exposure therapie). Het derde doel is het onderzoeken van de versterking van de angst uitdoving door DCS met behulp van een neuropsychologische paradigma. Het vierde doel is, vanuit een gezondheids-economisch perspectief bekeken, om de kosten-effectiviteit van DCS vast te stellen. De hypothesen zijn dat verbetering in een hoger tempo zal optreden met toevoeging van DCS, wat zal resulteren dat er minder therapie sessies nodig zijn en dus kostenbesparing op zal treden. Als laatste zal er gekeken worden of specifieke genotype profielen gerelateerd zijn aan a) goede respons op exposure therapie en b) het effect van DCS vergroten.

Onderzoekopzet

Dit dubbelblind placebo gecontroleerde studie betreft 60 patiënten met PS + AGO, die gerandomiseerd behandeling met ofwel placebo, of enkele vaste doseringen van 125 mg DCS in de eerste 6 sessies van een 12 sessie programma van exposure therapie krijgen, ofwel 30 minuten voor of na elke wekelijkse 60-90 minuten gestandaardiseerde exposure therapie sessie. Zo zullen patiënten met PS + AGO willekeurig worden toegewezen aan 1 van de 3 mogelijke condities. Patiënten in conditie 1 zullen DCS vóór en placebo na de exposure sessies ontvangen. Patiënten in conditie 2 zullen placebo, zowel vóór als na de exposure sessies ontvangen. Patiënten in conditie 3 zullen placebo vóór en DCS na de exposure sessies ontvangen. Deze studie is een samenwerkingsproject tussen de afdeling Psychiatrie, AMC aan de ene kant, en het Academisch Angst polikliniek van Altrecht Utrecht en de afdeling klinische psychologie, Universiteit Utrecht (dr. Cath, Hoofdonderzoeker) op de andere. Voor de patiëntenwerving en inclusie, zullen patiënten met angst komen van de deelnemende afdelingen van het Academisch Angstcentrum Altrecht, de polikliniek GGZ InGeest Amsterdam en de angst polikliniek van Meerkanten, Ermelo. De werking van behandeling en effecten van angst uitdoving, -lering en

gewenning worden gemeten na elke sessie, direct na de behandeling (na 12 Exposure sessies) en na 6 maanden follow-up meting. Het gebruik van gezondheidszorg en kosten, kwaliteit van leven, werk en verlies van productiviteit worden voor, direct na de behandeling en bij de follow-up meting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Exposure therapie volgens protocol en afhankelijk van de conditie mogelijke medicamenteuze interventie door D-cycloserine.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek kan mogelijke een bijdrage leveren aan het beter begrijpen hoe en met welke behandeling we paniekstoornis met agorafobie beter kunnen behandelen. Er wordt verwacht dat aan dit onderzoek geen nadelen voor de patienten zijn, mede doordat de dosis DCS vele male lager is dan de standaard dosis voor behandeling van TBC. Uit onderzoek blijkt dat er minimale bijwerkingen bij deze dosering zijn, echter merken de meeste patienten deze niet op. Het enige wat van een patient wordt verwacht is dat deze enige tijd investeert voor de aparte metingen. Dit kan als een extra belastig worden beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Utrecht

Heidelberglaan 1
3584 CB UTRECHT
Nederland

Wetenschappelijk

Universiteit Utrecht

Heidelberglaan 1
3584 CB UTRECHT
Nederland

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)

Volwassen patienten (tussen 18 en 55 jaar) met paniekstoornis + agorafobie (PS + AGO), volgens DSM-IV diagnose die is vastgesteld met gebruik van gestructureerde interviews. En die zijn geïndiceerd voor een poliklinische behandeling bij één van de deelnemende centra.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met:

- co-morbide psychiatrische stoornissen (ernstige depressieve stoornis, bipolaire stoornis, psychoses, afhankelijkheid en misbruik van alcohol en/of drugs in de afgelopen 3 maanden)
- zwakzinnigheid
- niet in staat om adequaat Nederlands te spreken of schrijven.
- een (anamnese waarin) neurologische aandoening (neurovasculaire aandoeningen, bewegingsstoornissen, epilepsie, dementie), nier of lever afwijkingen, en een verleden van allergische reacties of uitslag door de medicatie.
- het gebruik van benzodiazepines, omdat benzodiazepines mogelijk het therapie effect hindert.
- zwangerschap of het geven van borstvoeding tijdens de studie
- Gebruik van medicatie: isoniazide en cycloserines.
- Gebruik van antidepressiva (SSRI*s/TCA*s) in wisselende dosering. Vaste dosering is GEEN exclusie criterium.
- een evidence based gedragstherapie voor paniekstoornis in de afgelopen 12 maanden.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	D-cycloserine
Generieke naam:	N-Methyl-D-Aspertate glutamine receptor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	26-05-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
Ander register	2050
EudraCT	EUCTR2009-012918-51-NL
CCMO	NL29755.041.09