

Risperidone versus gedragstherapie in de behandeling van ticstoornissen - een gerandomiseerde enkel blinde studie

Gepubliceerd: 05-07-2010 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

In een gerandomiseerde single-blinded studie vergelijken wij twee behandelingen voor GTS en CTD patiënten. Het voornaamste doel van deze studie is de effecten van het medicament risperidon te vergelijken met ERP. Drop-out rates en bijwerkingen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38252

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Risperidon versus gedragstherapie bij tics

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

chronische ticstoornis, syndroom van Gilles de la Tourette

Aandoening

neuropsychiatrische aandoening (syndroom van Gilles de la Tourette en aanverwante chronische ticstoornissen)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: betrokken afdelingen van de 3 centra financieren extra kosten voor onderzoek zelf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gedragstherapie, risperidon, syndroom van Gilles de la Tourette, tics

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de ernst van tics volgens de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), direct na behandeling (na 12 weken). De YGTSS is een veelgebruikte klinische schaal die informatie over ernst van motorische en vocale tics in kaart brengt op vijf dimensies: aantal, frequentie, intensiteit, complexiteit en interferentie. Voorts wordt een inschatting gegeven van hinder van tics. Dit leidt tot een totale ernstscore die varieert van 0 (geen tics) tot 55 (ernstige tics). Deze score, zoals vastgesteld na afloop van de behandeling door een onafhankelijke, getrainde expert die blind is voor de aangeboden behandeling, zal dienen als primaire uitkomstmaat.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere ticfrequentie thuis en op het instituut na 12 weken, en ernst van tics en ticfrequentie thuis en op het instituut na 6 en 12 maanden (follow-up). Beoordeling van het functioneren en kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit, ernst van premonitore sensaties, bijwerkingen en mate van comorbiditeit worden eveneens gemeten, evenals resultaten halverwege de behandeling (na 6 weken). Er zal tevens worden getracht prognostisch factoren voor respons op de 2 verschillende behandelingen

(medicatie of gedragstherapie) te bepalen met multivariatie analyse. Tot slot zullen ook lange termijn effecten gemeten worden middels follow-up metingen (week 24 en 52).

Ticfrequentie thuis wordt gemeten middels dagboekregistraties door een van de ouders/ partner van patient. Dagelijks wordt gedurende een vast tijdstip en bezigheid een kwartier lang het aantal tics geteld. Ticfrequentie op het instituut wordt gemeten middels het tellen van tics van video-opnamen van de YGTSS. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat gestandaardiseerde tictellingen van 5 minuten video opnamen betrouwbare en stabiele metingen zijn van ticfrequentie en voldoende correleren met scores op de YGTSS (Chapell et al., 2004).

Kwaliteit van leven wordt gemeten middels de Gilles de la Tourette Syndrome* Quality of Life Scale(GTS-QOL, Cavanna et al, 2008), een zelfrapportage instrument van 27 items. De GTS-QOL meet GTS specifieke kwaliteit van leven op 4 subschalen, en toont een hoge betrouwbaarheid, test-hertest betrouwbaarheid en validiteit. Ten behoeve van de kosteneffectiviteit worden directe en indirecte medische kosten en produktiviteitsverlies meegenomen. De TIC-P (Trimbos/iMTA questionnaire for costs associated with psychiatric illness, Hakkaart-van Roijen, 2002) wordt hiertoe afgenomen. Ernst van premonitore sensaties wordt gemeten middels de Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS, Woods et al, 2005). De PUTS is een korte zelf-invulvragenlijst. Bijwerkingen worden gemeten middels de UKU Side Effects Rating Scale (Lingjaerde et al., 1987) en de Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS, Chouinard et al, 1980). Tot slot wordt comorbiditeit gemeten middels klachtspecifieke vragenlijsten/ interviews.

In het geval van comorbide obsessieve compulsieve stoornis wordt de Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS, Goodman et al., 1989) of Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS, Scahill et al, 1997) afgenomen. In het geval van comorbide ADHD, wordt de ernst hiervan vastgesteld middels de Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS, Conners et al, 1999), en bij kinderen middels de Conners' rating scales-revised (CRS-R, Conners, 1997). Bij comorbide autisme wordt de Adults Social Behavior Questionnaire (VIS-V, van den Bosch et al, 2002) danwel de Children's Social Behavior Questionnaire (VISK, Luteijn et al, 2002) afgenomen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) en chronische ticstoornissen (CTD) zijn neuropsychiatrische aandoeningen die ontstaan voor het 18de jaar en worden gekenmerkt door tics. Tics kunnen veel lijdensdruk veroorzaken, interfereren met werk en sociale contacten, en pijn- en gewrichtsklachten veroorzaken. Effectieve behandeling van tics is dan ook noodzakelijk om de kwaliteit van leven te vergroten. Medicamenteuze behandeling met behulp van Dopamine-2 receptorblokkerende antipsychotica is tot nu toe de meest toegepaste behandeling, maar wordt door meer dan 70% van de patiënten binnen 1 jaar gestaakt vanwege bijwerkingen. Ook staan veel patienten aarzelend tegenover medicatie. Uit verschillende gerandomiseerde, gecontroleerde trials is gebleken dat gedragstherapie een effectieve behandelmethode is voor tics. Een van deze methoden is exposure en responspreventie (ERP). Van ERP is de effectiviteit als behandelmethode voor het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) en chronische ticstoornis (CTD) in recent onderzoek aangetoond. ERP bestaat uit exposure aan premonitore sensaties die vaak aan de tic voorafgaan. Door het tegenhouden van tics (responspreventie) ontstaat de mogelijkheid te wennen aan deze sensaties, met ticreductie tot gevolg. Op dit moment zijn er nog geen vergelijkende studies tussen medicatie en ERP bij patiënten met GTS en CTD.

Doel van deze studie is om het effect van ERP te vergelijken met risperidon in de behandeling van tics. Verwacht wordt dat ERP superieur is aan medicatie, mede gelet op grotere effectiviteit t.o.v. placebo in eerdere studies, minder bijwerkingen, lagere dropout en betere follow-up resultaten. Van medicatie is

bekend dat eventueel bereikt effect vaak verdwijnt na stoppen van de medicatie. Met gedragstherapie wordt een strategie aangeleerd die patiënten levenslang kunnen gebruiken, ook na stoppen van de behandeling. In dit onderzoek wordt tevens beoogd prognostische factoren met betrekking tot behandelresultaat te identificeren.

80 patiënten met GTS of CTD worden gerandomiseerd naar behandeling middels risperidon (2-6 mg. per dag) of ERP (12 wekelijkse sessies). Na een baseline meting van 2 weken en behandeling van 12 weken wordt het effect van behandeling gemeten. De primaire uitkomstmaat is de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS, Leckman et al, 1989) na 12 weken behandeling. Deze wordt bepaald door getrainde experts, geblindeerd voor de toegewezen behandeling. Secundaire uitkomstmaten zijn videotape tic tellingen, kwaliteit van leven metingen, bijwerkingen, dropout en kosteneffectiviteit. Tot slot zullen lange termijn effecten meegenomen worden middels follow-up metingen (week 24 en 52).

Doel van het onderzoek

In een gerandomiseerde single-blinded studie vergelijken wij twee behandelingen voor GTS en CTD patiënten. Het voornaamste doel van deze studie is de effecten van het medicament risperidon te vergelijken met ERP. Drop-out rates en bijwerkingen worden hierin meegenomen. Ook willen wij kosteneffectiviteit meenemen en voorspellende factoren met betrekking tot behandelresultaat identificeren. Tot slot willen wij lange termijn effecten vaststellen door middel van follow-up.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde single-blinded effectiviteitsstudie bij 2 groepen van 40 patiënten, om verschillen tussen twee behandelmethodes, te weten Risperidon en ERP te detecteren. Tevens wordt een vergelijking in uitvalspercentages en bijwerkingen profielen meegenomen.

Statistische analyse:

Bij 2 groepen van 40 patiënten is, uitgaande van een SD van 6 en correlatie van .78 tussen baseline en nameting, de power om een verschil van 2 punten tussen beide groepen te detecteren .65, voor een verschil van 2.5 .84 en voor een verschil van 3 punten .94 bij analyse met ANCOVA, waarbij baseline YGTSS scores als co-variaat worden meegenomen. De YGTSS score zal hierin de primaire uitkomstmaat zijn, met een (tweezijdig) significantieniveau van $p < 0,05$.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie begint nadat de in- en exclusiecriteria gecontroleerd zijn. Stratificatie wordt toegepast voor patiënten onder en boven de 18 jaar oud. Er zijn twee behandelcondities: 1) Exposure en responspreventie (ERP); 2) Risperidon. Behandeling begint 2 weken na inclusie met een baselinemeting van ticregistratie thuis. De ERP conditie bestaat uit 12 sessies van 1 uur. Patiënten leren in 2 intrainssies om systematisch hun tics te onderdrukken (d.w.z.

responspreventie). In de 10 daaropvolgende sessies vindt tegelijkertijd blootstelling (exposure) plaats aan het onaangename zintuiglijke gevoel (sensorische sensatie), dat vaak aan de tic voorafgaat. Er zijn aanwijzingen gevonden dat patiënten door de tic tegen te houden leren dit onaangename gevoel te dulden. Op deze manier kunnen zij hieraan wennen (habituatie). De therapeut moedigt de patiënt aan om alle tics te onderdrukken en tegelijkertijd de concentratie op dit nare gevoel vast te houden. Tijdens sessies wordt informatie over de sensorische sensatie verzameld, waaronder het bestaan ervan, de precieze anatomische locatie, aard en ernst ervan. De ernstbeleving wordt iedere vijf minuten op een vijf-puntsschaal nagevraagd en in een grafiek gezet. Wanneer er toch een tic optreedt, wordt deze geregistreerd. Integriteit van behandeling wordt gegarandeerd door het gebruik van behandelprotocollen (Verdellen et al, 2004), intensieve training en supervisie van therapeuten en het bekijken van opnames van sessies. Het resultaat van ERP is reeds bewezen in 1 gecontroleerde, gerandomiseerde studie en enkele gevalsbeschrijvingen (voor een overzicht zie Cook & Blacher, 2007). De medicatie conditie bestaat uit een flexibele dosis risperidon (2-6 mg per dag). Patiënten in de medicatie conditie zullen wekelijks gecontacteerd worden over resultaten en bijwerkingen. Integriteit van medicatiebehandeling wordt gegarandeerd door een compliance check middels bloedonderzoek na 6 weken. Ook de werkzaamheid van risperidon is reeds bewezen in verschillende studies (voor een overzicht van verschillende medicatie bij tics zie Cath et al., 2008).

Inschatting van belasting en risico

Belasting zit met name in extra tijd voor meetmomenten door diverse professionals. De meetmomenten, uitgevoerd door onafhankelijke assessoren, zullen echter zo veel mogelijk gekoppeld worden aan momenten dat patiënten toch voor behandeling moeten komen. Ook bloedonderzoek als onderdeel van compliance check en reguliere videoopnamen kunnen voor wat extra belasting zorgen. De behandeling zelf levert geen extra belasting of risico op voor de patient; de behandelingen zijn beiden reeds aangetoond effectieve behandelwijzen voor tics. Ook wanneer zij niet deelnemen aan het onderzoek, zullen zij een van beide behandelwijzen aangeboden krijgen.

Contactpersonen

Publiek

HSK Groep

Leyweg 275
2545 CH Den Haag
NL

Wetenschappelijk

HSK Groep

Leyweg 275
2545 CH Den Haag
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met het syndroom van Gilles de la Tourette of een chronische ticstoornis, zoals gesteld middels DSM-IV criteria, worden geïnccludeerd in de studie. Zowel kinderen als volwassenen worden geïnccludeerd, in leeftijd van 6 tot 65 jaar oud. Een door de patient getekende informed consent is noodzakelijk om mee te kunnen doen in de studie. In het geval de patient jonger dan 16 jaar is, is tevens een getekende informed consent van de ouders noodzakelijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria zijn ernstige depressieve stoornis, psychose, verslaving, mentale beperkingen bekende cardiovasculaire aandoeningen, positieve familieanamnese voor verlengd QT-interval, bradycardie, andere medicatie die een verlengd QT-interval kan veroorzaken, en het niet beheersen van geschreven en gesproken Nederlandse taal.

Exclusiecriteria zullen worden vastgesteld middels toepassing van het Mini International Neuropsychiatric Interview (volwassenen) of de KIDDIE-SADS (kinderen). Patienten dienen tenminste vier weken voor aanvang van de studie geen antipsychotica te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-04-2011
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Risperidon
Generieke naam:	Risperdal
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Afgewezen
Datum: 07-03-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
EudraCT	EUCTR2009-011134-96-NL
CCMO	NL27245.098.09