

Prednisolon additie voor patiënten met recent ontstane psychotische stoornis: de rol van immuun-modulerende strategieën in de behandeling van psychose.

Gepubliceerd: 16-09-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Middels dit onderzoek willen we het effect onderzoeken van een breed-werkend, potent immuun-suppressief medicijn, vroeg in het ziektebeloop van schizofrenie, aangezien dit de neuronale schade zou kunnen voorkomen die een lage ontstekingsgraad in de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38677

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Prednisolon augmentatie voor patiënten met recent ontstane psychose.

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychotische stoornis, schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: het Amerikaanse 'Stanley Medical Research Institute'.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immuun-modulerende behandeling, Prednisolon, Psychotische stoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) totale score na 6 weken t.o.v. de baselinescore.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten waarop de 2 behandelarmen worden vergeleken, verandering in:

- Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) scores op de subschalen.
- cognitief functioneren (BACS)
- algemeen functioneren (Global Assessment of Functioning)
- depressieve symptomen (Calgary Depression Scale for Schizophrenia)
- veiligheidsinformatie, waarbij specifieke SAEs / SUSAR worden vergeleken mbt o.a. aantal (bijv. hospitalisaties)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische stoornis met een wereldwijde prevalentie rond 1%, waarmee de ziekte een grote impact heeft op de algemene gezondheid. Ondanks dat de introductie van antipsychotica in de jaren 50 de klinische symptomen van schizofrenie substantieel hebben verbeterd, veroorzaakt de ziekte nog steeds aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Patienten hebben

te maken met substantiele beperkingen in verschillende domeinen van hun leven, zoals werk en sociale relaties. Er is dan ook grote behoefte aan betere behandelopties voor patienten met schizofrenie. Echter, er is onvoldoende kennis over de onderliggende ziektemechanismen, waardoor de ontwikkeling van nieuwe behandelparadigma's wordt belemmerd. De pathogenese van schizofrenie is nog verre van duidelijk. Verschillende onderzoekslijnen suggereren nu dat een lage ontstekingsgraad in de hersenen van schizofreniepatienten betrokken zou zijn bij de pathogenese van schizofrenie. Deze ontstekingen kunnen een mogelijke route zijn waarlangs een groter verlies van de grijze stof plaatsvindt, wat kan resulteren in ernstigere symptomen en sterkere cognitieve achteruitgang.

Doel van het onderzoek

Middels dit onderzoek willen we het effect onderzoeken van een breed-werkend, potent immuun-suppressief medicijn, vroeg in het ziektebeloop van schizofrenie, aangezien dit de neuronale schade zou kunnen voorkomen die een lage ontstekingsgraad in de hersenen kan veroorzaken. De verwachting is dat zowel symptomen als de lange termijn behandeluitkomst verbeterd zou kunnen worden.

Prednisolon heeft een beperkte mineraal-corticosteroïde potentie. Het beïnvloedt vrijwel alle primaire en secundaire immuuncellen, zoals monocytën, microglia-cellen, T-cellen en granulocyten. Tevens komt prednisolon makkelijk door de bloed-hersenbarrière, wat een voorwaarde is voor immuun-modulatie in het brein. Daarnaast is er uitgebreide klinische ervaring met prednisolon en is het bijwerkingenprofiel bekend.

We stellen voor om het effect van prednisolon op psychotische symptomen te vergelijken met placebo, naast de standaard behandeling met antipsychotica, bij patienten met recent ontstane schizofrenie of gerelateerde stoornissen.

Onderzoeksopzet

In deze 'proof of concept' studie willen we het effect van prednisolon augmentatie op symptomatische verbetering, cognitie, algemeen functioneren en immunologische parameters vergelijken met placebo, bij patienten met recent ontstane psychotische stoornis. We passen een dubbelblind, gerandomiseerd design toe. De placebo-arm is geïmplementeerd om te kunnen differentiëren tussen klinische effecten van prednisolon en effecten die geassocieerd worden met een experimentele behandeling, zoals de verwachtingen van deelnemers. Randomisatie wordt toegepast om bias te minimaliseren. Alle 70 patienten zullen 1:1 gerandomiseerd worden op 6 weken behandeling met prednisolon of placebo. Gedurende de behandelperiode worden patienten wekelijks gezien door de onderzoeksarts om de ernst van symptomen, suïcidale ideeën, depressieve stemming, algemeen functioneren en bijwerkingen te beoordelen. Na 6 weken behandeling vinden er nog follow-up metingen plaats op 6 maanden en 12 maanden na start van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit het medicijn prednisolon, wat is geregistreerd voor de behandeling van diverse ziektebeelden, namelijk reumatologische, pulmonale, gastroenterologische, endocrinologische, hematologische, nefrologische, oncologische, neurologische, oogheelkundige en dermatologische aandoeningen. Daarnaast wordt het toegepast bij orgaantransplantaties als immunosuppressant. In de huidige studie wordt prednisolone toegediend gedurende 6 weken: in de eerste week wordt direct gestart met 30 mg per dag en vervolgens wordt er per week met 5 mg afgebouwd. In de 6e week gebruiken patiënten dus 5 mg per dag en na deze week kunnen ze stoppen. Het placebo is gelijk aan de prednisolontablet wat betreft geur, smaak, gewicht, uiterlijk etc, en bevat een inactieve stof.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten bestaat uit een aantal factoren:

1. tijdsinvestering: de gehele studie bestaat uit 10 visites, met een totale tijdsinvestering van 15 uur. Een gedetailleerd overzicht van alle studiehandelingen en vragenlijsten is uitgewerkt in tabel 1 van het protocol.
2. risico's vanwege protocol procedures: deze risico's zijn beperkt tot de bekende risico's behorende tot bloedafnames (driemaal).
3. bijwerkingen van prednisolon. Ondanks dat niet alle patiënten bijwerkingen zullen ervaren, dient de aard van de bijwerkingen van prednisolon niet onderschat te worden. Alle bijwerkingen zijn genoemd in de SPC en in een appendix van het Informed Consent Document.

Risicobeperking wordt gerealiseerd dmv:

- uitgebreide in- en exclusiecriteria
- implementeren van gepaste, proactieve veiligheidsmaatregelen (strikt monitoren van ontstaan en beloop van specifieke bijwerkingen door de arts)
- toepassen van specifieke 'stopping rules', wat inhoud dat patiënten specifieke bijwerkingen lijken te ontwikkelen, uit de studie worden gehaald waarna gepaste opvolging en eventuele behandeling volgt.
- prednisolongebruik is 6 weken, waarvan 1 week een dosering van 30 mg/dag.
- jaarlijkse beoordeling van de veiligheid en progressie van het onderzoek door de onafhankelijke Data Safety Monitoring Board

De afweging van risico en belasting enerzijds en voordelen anderszijds is beschreven in sectie 13.2 'Synthesis' van de gestructureerde risico analyse van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

1. DSM-IV-R diagnose van 295.x (schizofrenie, schizofreniforme of schizoaffectieve stoornis) of 298.9 (psychose NOS).
2. Diagnose van 295.x of 298.9 niet langer dan 3 jaar geleden vastgesteld.
3. Leeftijd minstens 18 jaar.
4. Patienten gebruiken een stabiele dosis antipsychotica voor minstens 3 weken.
5. Geschreven informed consent is verkregen.
6. Vrouwen in hun vruchtbare periode dienen een acceptabel anticonceptiemiddel te gebruiken in geval van geslachtsgemeenschap tijdens de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van een of meer contraindicaties zoals aangegeven in de bijsluiter van prednisolon.
2. Aanwezigheid van diabetes mellitus of random (niet-nuchter) glucose levels boven 11 mmol/L tijdens screeningsvisite, ernstige hartaandoening, ernstige osteoporosis of systemische schimmelinfecties.
3. Body Mass Index (BMI) van >27.5
4. Huidig of chronisch gebruik van glucocorticosteroiden of andere steroiden.
5. Chronisch gebruik van non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID: ononderbroken gebruik voor 2 maanden of langer).
6. Zwangerschap of borstvoeding.
7. Gelijktijdig gebruik van enzym-inducerende medicatie zoals carbamazepine, rifampicine, primidone, barbituraten en phenytoïne.
8. Gelijktijdig gebruik van HAART (zowel HIV protease inhibitors en (non)-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), in het bijzonder efavirenz, ritonavir en lopinavir.
9. Huidig gebruik van telaprevir en boceprevir in de behandeling van Hepatitis C.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednisolon Mylan
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Afgewezen	
Datum:	02-10-2013
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
EudraCT	EUCTR2013-002712-27-NL
CCMO	NL44648.041.13
Ander register	submitie bij www.clinicaltrial.gov is geïntereerd