

RELATE en PREDICT TRD

Een farmacologisch en neuroimaging onderzoek naar de neurobiologische effecten van selectieve serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers op het aanleren van dopaminerge belonings signalen en voorspelling van klinische (non)respons bij Depressie

Gepubliceerd: 13-08-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

1. Kwantificeren van de activiteit van het dopaminesysteem (w.o. t.t.v. klassieke conditionering) bij therapieresistente depressie (TRD) versus niet therapie-resistente depressie2. Kwantificeren welke invloed conventionele serotonerge en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38845

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RELATE en PREDICT TRD

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Chronische depressie, Therapieresistente depressie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMW (VENI-subsidie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dopamine, Leren door beloning, Neuroimaging, Therapie Resistente Depressie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinisch:

- afname van HDRS17-score
- respons en remissie (gedefinieerd als respectievelijk $\geq 50\%$ afname van HDRS-17 score en een HDRS-17 score ≤ 7)
- vroege verbetering in week 2 wordt gedefinieerd als $\geq 20\%$ afname van HDRS score

Neuroimaging:

- Pavloviaans leerparadigma: BOLD respons van 'prediction errors' in VTA/ventrale striatum/habenula
- PET: afname van [^{11}C]Raclopride bindingspotentieel (BP) in the striatum na amfetamine

Secundaire uitkomstmaten

Klinisch:

- afname van IDS-SR-30 score

- vroege verbetering IDS-SR-30 ($\geq 20\%$ afname)
- respons o.b.v. IDS-SR-30 ($\geq 50\%$ afname) en remissie ($\text{IDS-SR-30} \leq 14$)
- totale dropout (gespecificeerd als gevolg van niet gewenst of ongewenst effect van medicatie)
- verandering in SHAPS, SRRS, CORE en RRS-NL scores

Neuroimaging:

- voxel-based morphometry (VBM) volumes van de pregenuale anterior cingulate cortex (pgACC), subgenuale ACC, dorsale ACC, amygdala, hippocampus en dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC)
- resting state scans: Default mode network (DMN) cluster activatie aangetoond met een independent component analysis (ICA). Seed-region gebaseerde functionele connectiviteit van a priori Rols in de amygdala, pgACC, sgACC, ventrale striatum/Nucleus accumbens, VTA en habenula
- MRS-bepalingen: GABA en glutamaat in basale ganglia en pgACC

Neurocognitief:

- Exogenous Cueing Task: De tijd ratio van 'benefit' respons op valide emotionele trials versus valide neutrale trials en de tijd ratio van 'delay' respons op invalide emotionele trials versus valide neutrale trials
- Faces Emotional Recognition Task: percentage van herkenning van verschillende gezichtsuitdrukkingen en bijbehorende drempelwaarde (emotionele intensiteit waarbij de proefpersoon $\geq 75\%$ van emotionele gezichtsexpressies uit vier opeenvolgende intensiteiten correct geïdentificeerd)

- Emotionele Categorisatie: percentage correct en respons tijd van zelf-refererende items, gestratificeerd voor positieve/negatieve bijvoeglijke naamwoorden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling van de depressieve stoornis (MDD) is voornamelijk gericht op serotonine en noradrenaline neurotransmittersystemen. Deze neurotransmitters lijken sterk betrokken bij depressie en klassieke antidepressieve grijpen daarom aan op deze systemen. Patienten met een therapieresistente depressie (TRD; gedefinieerd als nonrespons na tenminste 2 soorten antidepressiva) reageren vaak niet op klassieke behandeling wat een aanwijzing zou kunnen zijn voor een probleem in een ander neurotransmitter systeem, namelijk het dopaminesysteem. Dopamine is een stof die in de hersenen een grote rol speelt in het aanleren van nieuwe gedragingen en beloning, een systeem wat bij therapieresistente depressie verstoord lijkt te zijn. De werking van het dopaminesysteem in de hersenen kan worden aangetoond met neuroimaging technieken als functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) en [11C]Raclopride Positron Emission Tomography (PET). Daarnaast is het voor een effectieve en snelle behandeling van patienten van belang om vroegtijdig te kunnen beoordelen of een antidepressivum werkzaam zal zijn. Naast een vroege verbetering ($\geq 20\%$ verandering in een meetschaal) in de eerste 2 weken zijn neuropsychologische tests die veranderingen in gezichtsherkenning binnen 1 week meten, waarschijnlijk in staat om de uiteindelijke respons op een antidepressivum te voorspellen.

Doel van het onderzoek

1. Kwantificeren van de activiteit van het dopaminesysteem (w.o. t.t.v. klassieke conditionering) bij therapieresistente depressie (TRD) versus niet therapie-resistente depressie
2. Kwantificeren welke invloed conventionele serotonerge en noradrenerge antidepressiva (respectievelijk escitalopram en nortriptyline) hebben op de activiteit van het dopaminesysteem, dit ten opzichte van placebo
3. Het voorspellen van de uiteindelijke effectiviteit in de eerste weken van de behandeling met antidepressiva.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde studie

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zal worden gevraagd om deel te nemen aan MRI en PET-scans, waarbij een matige dosis van radioactiviteit wordt gebruikt. Er zijn geen directe voordelen voor deelnemers om deel te nemen. Het algemene voordeel zal zijn dat er een beter begrip van de betrokkenheid van het dopaminesysteem bij TRD zal ontstaan. Als dit systeem inderdaad een prominente rol speelt bij TRD, dan kunnen MRI-scans en/of [11C]Raclopride PET ons in de toekomst wellicht in staat stellen subtypes van MDD-patiënten vroegtijdig te herkennen opdat we daarmee de resultaten van behandeling kunnen voorspellen, die uiteindelijk de ontwikkeling van TRD zou kunnen voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

Patienten:

- Man of vrouw, leeftijd 20 - 60 jr
- Getekend toestemmingsformulier
- SCID-diagnose Depressieve Stoornis (SCID)
- HDRS17 > 18
- Groep I, niet-TRD: [≤ 1 antidepressivum voor de huidige depressieve episode en op dat moment medicatievrij]
- Groep II TRD: non-repons (<50% verbetering van symptomen) op >2 groepen antidepressiva (gegeven tenminste 4 weken bij minimale effectieve doseringen. ;Gezonde controles
- Man of vrouw, leeftijd 20 - 60 jr
- Getekend toestemmingsformulier
- geen DSM-IV diagnose (SCID)
- depressieve symptomatologie score (IDS-SR) < 14
- Controles zullen worden gematcht aan patienten op leeftijd (± 3 jr), geslacht en geschatte intelligentie dmv de nederlandse leesvaardigheidstest (NLV)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten:

- Psychotische of Bipolaire depressie
 - Huidige (primaire) comorbide angst stoornis
 - Huidig comorbide misbruik/afhankelijkheid van alcohol, cannabis, cocaine, amfetamine
 - Neurologische of auto-immuun ziekte, hypothyroidisme
 - Contra-indicaties voor escitalopram of nortriptyline zoals eerdere non-respons (in huidige episode)
 - Contra-indicaties voor fMRI-scanning (metalen objecten in het lichaam, claustrofobie)
- Voor bloedbepalingen betreffende onderzoeksvragen 4.1-4.3.
- Gebruik van aspirine en psychofarmaca anders dan gebruikt in onderzoekssetting
 - Alcohol misbruik (8 weken voorafgaand aan onderzoek: voor vrouwen > 14 consumpties/week, en voor mannen >21 consumpties/week).
 - Consumptie van bananen en walnoten 48 uur voor bloed afname;Gezonde controles:
 - Geschiedenis van psychiatrische aandoeningen in eerstegraad familie
 - Contra-indicaties voor fMRI-scanning (voor deelnemers neuroimaging)
 - Neurologische of auto-immuun ziekte, hypo-/hyperthyroidisme

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-11-2014
Aantal proefpersonen:	165
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	escitalopram
Generieke naam:	escitalopram
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nortriptyline
Generieke naam:	nortriptyline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2013-001818-14-NL
CCMO	NL43584.042.13
Ander register	NTR TC 3969