

# Een gerandomiseerd, Dubbel-Blind, Placebo-gecontroleerd, 2-Periode, 2-behandelingen Cross-Over Studie om de Effecten van Ketamine op Functionele Brein Connectiviteit in rustende toestand in patiënten met een depressieve stoornis die niet reageren op een Selectieve Serotonine Heropname Remmer (SSRI) or Serotonine Noradrenaline Heropname Remmer (SNRI)

Gepubliceerd: 03-11-2016 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

**Hoofddoel** De CZS-effecten van een enkele intraveneuze dosis van ketamine op de functionele hersenen netwerken evalueren door het uitvoeren van rusttoestand functionele magnetische resonantie imaging scan (fMRI) bij patiënten met een depressieve...

|                             |                                          |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                          |
| <b>Type aandoening</b>      | Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON43144

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Een onderzoek met fMRI naar het effect van ketamine op depressie.

## Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

### Synoniemen aandoening

depressie, Depressieve stoornis

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sumitomo Dainippon Pharma

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Depressie, fMRI, Ketamine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamische en werkzaamheidseindpunten

1. Resting state fMRI analyse van het gehele brein:

Veranderingen in functionele verbindingen in de 10 standaard resting state

brain netwerken zoals beschreven door Smith et al. 2009. Dit wordt gemeten met

behulp van onafhankelijke componenten analyse en duale regressie. Deze

netwerken bevatten uit drie visuele netwerken (bestaand uit de mediale,

occipitale pool, en laterale visuele gebieden), het default mode netwerk (DMN,

mediaal parietaal, bilateraal inferior\*lateraal\*parietaal en ventromediaal

frontaal cortex), cerebellair netwerk, sensorimotor netwerk (supplementaire

motor gebied, sensorimotore cortex, and secondaire somatosensore cortex),

auditieve netwerk (superior temporale gyrus, Heschl's gyrus, and posterior

insular), executieve controle netwerk (mediaal\*frontaal gebieden, inclusief

anterior cingulate en paracingulate) and two frontoparietale netwerken (frontoparietale gebieden links en rechts).

2. Veranderde functionele connectiviteit door een enkele intraveneuze dosis van ketamine met behulp van een seed gebaseerde benadering:

- a. functionele connectiviteit van de amygdala
- b. functionele connectiviteit van dorsale nexus (dorsomediale prefrontale cortex)

3. Gevolgen van de baseline cerebrale bloedstroom veranderingen op de MRI-sigitaal door het uitvoeren van arteriële spin labeling (ASL)

4. Effect op depressieve symptomen met behulp van de MADRS

5. Dissociatieve symptomen met behulp van de CADSS.

6. Bond-Lader Visual Analogue Scale (VAS) en Bowdle VAS assessment scores.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Farmacokinetische eindpunten:

- \* Individuele en gemiddelde C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> voor plasma ketamine, norketamine en (2S, 6S; 2R, 6R) - hydroxynorketamine
- \* De verhouding ketamine: norketamine en (2S, 6S; 2R, 6R) - hydroxynorketamine voor C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-t</sub>.
- \* De primaire farmacokinetische parameters voor ketamine, norketamine en (2S, 6S, 2R, 6R) - hydroxynorketamine wordt geschat door middel van compartimentele analyse. Alle farmacokinetische parameters worden samengevat beschrijvend inclusief gemiddelde, meetkundig gemiddelde, de mediaan, het bereik, de standaarddeviatie en de variatiecoëfficiënt. Individuele plasmaconcentraties bij elk bemonsteringspunt voor ketamine en zijn metabolieten zal worden

gepresenteerd door de notering en beschrijvende samenvattende statistieken met inbegrip van middelen, geometrische gemiddelden, ranges, standaarddeviatie en de variatiecoëfficiënt. De individuele en de gemiddelde concentraties zullen tegen de tijd worden uitgezet op een lineaire of semi-logaritmische schaal.

#### Verdraagzaamheid / veiligheid eindpunten

De veiligheid en verdraagbaarheid van ketamine zal worden beoordeeld bij patiënten met MDD, met speciale aandacht voor:

- \* Suïcidale gedachten / gedrag zoals gemeten met de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- \* De frequentie en de ernst van de bijwerkingen
- \* Vragenlijst psychotische ervaringen (QPE)
- \* Laboratorium bepalingen, de bloeddruk, hartslag, ECG

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Ketamine kan worden gezien als een farmacologische probe om de rol van het glutamaat systeem in depressie te onderzoeken door modulatie van centrale NMDA-receptoren. Aangezien er ethische bezwaren zouden kunnen zijn tegen de toediening van ketamine bij uitbehandelde depressieve patiënten is besloten om de effecten van een enkele intraveneuze dosis van ketamine op functionele hersenen netwerken te testen in een MDD populatie die niet reageert op behandeling met een SSRI of SNRI. Voor zover ons bekend is dit de eerste studie naar de effecten van ketamine onderzocht door het uitvoeren van een functionele magnetische resonantie scan in rusttoestand in een niet-therapieresistente depressieve populatie.

### Doel van het onderzoek

#### Hoofddoel

De CZS-effecten van een enkele intraveneuze dosis van ketamine op de functionele hersenen netwerken evalueren door het uitvoeren van rusttoestand functionele magnetische resonantie imaging scan (fMRI) bij patiënten met een depressieve stoornis (MDD) die niet reageren op behandeling met een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI's) of serotonine noradrenaline heropname remmer (SNRI).

#### Secundaire Doelstellingen

1. Het evalueren van veranderde functionele connectiviteit door de toediening van een enkele intraveneuze dosis van ketamine bij patiënten met een SSRI / SNRI-therapieresistente MDD.
2. Analyseren van de veranderingen van de functionele hersen netwerken en functionele connectiviteit in verband met de farmacokinetiek van ketamine en zijn metabolieten door PK / PD correlatie analyse na een eenmalige intraveneuze dosis van ketamine toediening bij MDD patiënten die niet reageren op een SSRI of SNRI verkennen.
3. Het effect evalueren van een intraveneuze dosis van ketamine op het verloop van depressieve symptomen met behulp van de The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in MDD patiënten die niet reageren op een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI's) of serotonine noradrenaline heropname remmer (SNRI).
4. De psychomimetische effecten evalueren van een enkele intraveneuze dosis van ketamine met behulp van de CADSS, Bond-Lader en Bowdle VAS scores en QPE in MDD patiënten die niet reageren op een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI's) of serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRI).
5. De veiligheid evalueren (ECG, bloed en urine-analyse, CSSRS) van toediening van een enkele intraveneuze dosis van ketamine in MDD patiënten die niet reageren op een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI's) of serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRI).

### Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 2-periode, 2-behandeling, cross-over studie

### Onderzoeksproduct en/of interventie

De glutamaterge NMDAR antagonist ketamine is een racemisch mengsel van R - (-) - ketamine en S - (+) - ketamine. Het is geregistreerd in Europa als anestheticum en wordt vaak toegepast als een off-label behandeling tegen chronische pijn. Daarnaast zijn bij zowel enkelvoudige als meervoudige subanesthetische intraveneuze (IV) doseringen van ketamine, antidepressieve effecten bij patiënten die lijden aan ernstige depressieve stoornis (MDD) aangetoond.

### Inschatting van belasting en risico

De toediening van een subanesthetische dosis ketamine werd over het algemeen goed verdragen in eerdere studies uitgevoerd op het CHDR (manuscript in voorbereiding) en in de literatuur. Echter, proefpersonen die geen / beperkte ervaring met de effecten van recreatieve psychoactieve stoffen, zoals alcohol, hebben een hoger risico op intolerantie voor ketamine effecten. Bijwerkingen die kunnen voorkomen zijn angst, pijn op de borst, hartkloppingen, agitatie, flashbacks, delirium, dystonie, psychose en schizofrenie-achtige symptomen. De psychomimetische reacties zijn gerelateerd aan de infusie van ketamine en verdwijnen snel na het stopzetten van de infusie. Geen van de aangehaalde studies meldt een rebound effect (verhoogde depressieve ervaring) na beëindiging van de infusie.

Andere mogelijke schadelijke effecten van ketamine zijn speekselvloed, hyperreflexie, spier hypertonie, voorbijgaande clonus, verhoogde intra-oculaire druk, braken, voorbijgaande huiduitslag, agitatie duizeligheid en toevallen. Hypertensie, tachycardie, verhogen pulmonaire druk, verhoogde intraoculaire druk en longoedeem kan ook worden gezien als een effect van sympathicomimetische stimulatie door ketamine.

Laryngospasme (tijdens infusie) wordt vaak benoemd als een nadelig effect van ketamine, maar wordt maar zelden waargenomen. Voor de dosis gebruikt tijdens de behandeling voor de behandeling resistente depressie (TRD) (0,5 mg / kg ketamine) wordt geen laryngospasme waargenomen in de literatuur.

Ketamine kan potentieel worden misbruikt wat kan leiden tot matige fysieke afhankelijkheid of hoge psychische afhankelijkheid. Patienten mogen geen auto rijden en mogen geen voertuigen of gevaarlijke machines besturen na toediening van ketamine. Patiënten zullen onder toezicht in de kliniek blijven en worden beoordeeld door een artst. Geen specifieke antidota zijn / noodzakelijk. Ondersteunende maatregelen zullen worden gebruikt in geval van bijwerkingen. Zorgvuldige observatie en medische management zal mogelijk gevaar in deze studie tot een minimum beperken.

## Contactpersonen

### Publiek

Sumitomo Dainippon Pharma

Enoki-cho, Suita 33-94  
Osaka 564-0053  
JP

## Wetenschappelijk

Sumitomo Dainippon Pharma

Enoki-cho, Suita 33-94  
Osaka 564-0053  
JP

## 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)

Proefpersonen die in aanmerking moeten aan de volgende inclusie criteria bij de screening voldoen:

- Mannen of vrouwen van 18 tot 65 jaar, inclusief.
- Voldoen aan de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierde editie, Text Revision (DSM-IV-TR) diagnostische criteria voor depressie, zonder psychotische kenmerken op basis van klinische beoordeling bij de screening en bevestigd door de Mini-International Neuropsychiatrische Interview (MINI). Comorbide angststoornissen, met uitzondering van Post-Traumatische Stress Stoornis (PTSS) zijn toegestaan, mits deze zijn niet de primaire psychiatrische diagnose.
- Bevestiging van de psychiatrische diagnose door de behandelend huisarts en / of psychiater.
- Medisch stabiel op basis van lichamelijk onderzoek, 12-lead ECG en vitale functies, uitgevoerd bij de screening. Indien er afwijkingen zijn dan moeten ze in lijn zijn met de te verwachte symptomen van de onderliggende ziekte in de onderzoekspopulatie.
- Medisch stabiel op basis van klinische laboratoriumtests bij screening.
- Hamilton vragenlijst score van  $\leq 18$ , bij de screening en randomisatie
- Gedeeltelijke of geen reactie op een eerste behandeling met een SSRI of SNRI ondanks een behandeling van ten

tenminste 4 weken met een therapeutische dosis.

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

- Een huidige DSM-IV-TR diagnose, gesteld door huisarts of psychiater of met de MINI, van een comorbide psychotische stoornis of MDD met psychotische kenmerken, bipolaire of aanverwante stoornissen, obsessieve compulsieve stoornis, verstandelijke handicap, borderline persoonlijkheidsstoornis, antisociale persoonlijkheidsstoornis, theatrale persoonlijkheidsstoornis en narcistische persoonlijkheidsstoornis.
- Patient heeft een geschiedenis van drugs of alcohol misbruik of afhankelijkheid volgens DSM-IV criteria, met uitzondering van nicotine of cafeïne, binnen 6 maanden voor screening.
- Is onvrijwillig opgenomen in een psychiatrische ziekenhuis(huidige episode)

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over             |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### **Deelname**

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Nederland               |                      |
| Status:                 | Werving gestopt      |
| (Verwachte) startdatum: | 01-12-2016           |
| Aantal proefpersonen:   | 16                   |
| Type:                   | Verwachte startdatum |

## **In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen**

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel        |
| Merknaam:       | Ketamin Rotexmedica |
| Generieke naam: | Ketamine            |



Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

## 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  | EUCTR2016-003999-51-NL |
| CCMO     | NL59430.056.16         |