

Clonidine Augmentatie Therapie in Schizofrenie

Gepubliceerd: 10-09-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel van de studie is te onderzoeken of augmentatie met clonidine bij therapie-resistente patiënten met schizofrenie vermindering geeft van positieve en negatieve symptomen. Secundaire doelen van deze studie zijn om te onderzoeken of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44666

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CATS-Studie

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

Psychotische stoornis, schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Clonidine, Noradrenaline, Psychose, Resistente Schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in "Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)" in de totale score na 6 weken ten opzichte van de baseline.

Secundaire uitkomstmaten

- Het algemeen functioneren (getest met de "Global Assessment of Functioning", GAF)
- Het cognitief functioneren (getest met de "Brief Assessment in Cognition", BACS en de "The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB)
- Een globale indruk van het IQ wordt verkregen (doormiddel van de vocabulary en block design subsets van de Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) en de Trail Making Test A & B)
- Depressieve symptomen (getest met "Calgary Depression Scale For Schizophrenia, CDSS)
- Veiligheidsinformatie, waarbij specifieke SAE's/SUSAR worden vergeleken met betrekking tot o.a. aantal (bijv. hospitalisaties).
- Het effect op psychofysiologische parameters van basale informatieverwerking (Getest met de "Copenhagen Psychophysiological Test Battery, CPTB")

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tussen de 20-30% van patiënten met schizofrenie hebben weinig, of zelfs geen, baat van de hedendaags beschikbare antipsychotica, waaronder clozapine. Behandeling van deze patiënten blijft een hardnekkig probleem voor de volksgezondheid, omdat ze vaak zeer symptomatisch zijn, een ernstig verminderde

kwaliteit van leven hebben, vaak niet aan het arbeidsproces kunnen deelnemen en lange periodes van ziekenhuiszorg of zelfs meer permanente opvang nodig hebben. Daarnaast vertonen deze patiënten een geringe therapietrouw, mede dankzij deze slechte respons op hun medicinale behandeling. Het gevolg van deze problematiek is dat ze een onevenredig groot deel verbruiken van de totale zorgkosten voor schizofrenie. Er is daarom een dringende behoefte aan alternatieve behandelingen voor deze kwetsbare groep. Een in potentie effectieve behandelingsstrategie voor deze patiënten zou een aanvulling op hun antipsychotische medicatie met clonidine kunnen zijn. Clonidine is een centraal actieve noradrenerge α_2 -receptor agonist, dat al sinds enige tientallen jaren wordt voorgeschreven als bloeddrukverlagend middel. Daarnaast wordt het middel onder meer soms toegepast bij kinderen met ADHD of het syndroom van Tourette. Echter, een zeer recente studie uit onze onderzoeksgroep, evenals aanwijzingen uit overzichtsartikelen, wijzen op een potentieel gunstig effect van clonidine bij schizofrenie, vermoedelijk door het herstel van prefrontale corticale functies als gevolg van stimulatie van post-synaptische noradrenerge α_2 -receptoren. Als deze functies inderdaad hersteld zouden worden dan zou de aanvullende behandeling met clonidine mogelijk niet alleen de positieve symptomen van patiënten met schizofrenie verlichten, maar ook hun notoir moeilijk te behandelen negatieve symptomen en cognitieve stoornissen. Uit onze pilot studie is gebleken dat de huidig voorgestelde dosis clonidine (50 μ g 1 dd) goed wordt verdragen door de patiënten. Bovendien zijn de bijwerkingen van clonidine goed bekend, en is het middel erg goedkoop (zonder patent). Patiënten, die anders jarenlange zorg en verpleging nodig zouden hebben, zouden, mits deze behandeling inderdaad de verwachte positieve resultaten laat zien, mogelijk nu weer in de samenleving geïntegreerd kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is te onderzoeken of augmentatie met clonidine bij therapie-resistente patiënten met schizofrenie vermindering geeft van positieve en negatieve symptomen. Secundaire doelen van deze studie zijn om te onderzoeken of augmentatie van clonidine het cognitief functioneren en het dagelijks functioneren van patiënte met therapie-resistente schizofrenie verbetert. Tevens wordt als secundaire uitkomst het effect van clonidine augmentatie op basale informatieverwerking onderzocht middels EEG.

Onderzoeksopzet

In een "randomized clinical trial (RCT)" worden in totaal 50 patiënten met schizofrenie met geen of slechts geringe respons op medicatie gerandomiseerd over twee armen. In één arm krijgen patiënten bovenop hun bestaande antipsychotica 50 μ g clonidine 1dd. In de andere arm krijgen patiënten bovenop hun bestaande antipsychotica een placebo. Beide behandelingen duren 6 weken. Tevens worden er 25 gezonde vrijwilligers, gematched op leeftijd en geslacht geïnccludeerd waarmee de mate van het effect in de patiënt wordt vergeleken.

Tevens wordt middels de gezonde vrijwilligers het effect van de re-test effects gemeten, aangezien dit bij cognitieve tests data vaak minder betrouwbaar maakt. We kiezen voor een behandelperiode van 6 weken. 6 Weken is voldoende om verschil in symptomatologie, cognitie en verbetering van de kwaliteit van leven waar te nemen. Aan de andere kant wordt een behandeling van niet meer dan 6 weken aangehouden om zo drop-out te voorkomen.

Na de inclusie worden bij baseline de eerste tests gedaan; deze tests worden herhaald na 3 weken en na 6 weken. De cognitieve tests zullen alleen na 6 weken herhaald worden om test-effects te beperken.

De gezonde vrijwilligers zullen de tests in dezelfde intervallen ondergaan; zij krijgen geen enkele behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit het medicijn clonidine, wat geregistreerd is voor de behandeling van diverse ziektebeelden zoals: hoge bloeddruk, de behandeling van migraine en de behandeling van onthoudingssymptomen die ontstaan na het staken van opiaten. Aantal patiënten: 50 -25 patiënten ontvangen gedurende zes weken 50 microgram clonidine 1dd -25 patiënten ontvangen gedurende zes weken placebotabletten met uiterlijk identiek aan de clonidine tabletten. Aantal gezonde controles: 25 De gezonde controles zullen geen behandeling ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Er vinden tijdens het gehele onderzoek geen invasieve onderzoeken plaats. De belasting voor patiënten bestaat uit twee factoren:

1. Tijdsinvestering: de gehele studie bestaat uit 3 visites, met een totale tijdsinvestering van 20 uur. Een gedetailleerd overzicht van alle studiehandelingen en vragenlijsten is uitgewerkt in tabel 1 van het protocol.
2. Bijwerkingen van clonidine. Clonidine wordt al lange tijd toegepast in de behandeling van aandoeningen zoals hypertensie, migraine en Tourette syndrome. Omdat er veel ervaring met het middel is de werking en zijn de bijwerkingen ervan goed onderzocht. Clonidine heeft bij therapeutische doseringen over het algemeen milde bijwerkingen; in onze studie wordt een dermate lage, subtherapeutische, dosering voorgeschreven dat het optreden van ernstige bijwerkingen zeer onwaarschijnlijk is. Bekende, veel voorkomende bijwerkingen van clonidine zijn het ontstaan van (orthostatische) hypotensie, een droge mond, duizeligheid, sedatie. Vanwege de lage dosering zal de ernst van deze bijwerkingen waneer ze optreden beperkt blijven. De bijwerkingen zijn volledig reversibel.

Risicobeperking wordt gerealiseerd doormiddel van:

- 1.) Uitgebreide in -en exclusiecriteria;
- 2.) Implementeren van gepaste, pro-actieve veiligheidsmaatregelen gedurende het onderzoek (men is alert op het optreden van somatische bijwerkingen; neuropsychiatrische bijwerkingen zullen tijdens de 1.5 wekelijkse telefonische

consulten en tijdens de studievizites bijvoorbeeld dmv een suicideschaal nauwlettend geobserveerd worden);

3.) Het toepassen van de "stopping rules"

De afweging van risico enerzijds en de voordelen anderzijds is beschreven in sectie 13.2 "synthese van de gestructureerde risicoanalyse" van het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
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)

Inclusiecriteria Patiënten:

1. Een DSM-IV-TR diagnose van: 295.x (schizofrenie, schizofreniforme stoornis of schizoaffectieve stoornis).
2. Een totale PANSS score van tenminste 55
3. Leeftijd tussen 18-50 jaar
4. Patienten worden behandeld met antipsychotische medicatie
5. Geschreven informed consent
7. Adequate anticonceptie in geval van seksuele activiteit tijdens looptijd van de studie;

Inclusiecriteria gezonde vrijwilligers:

- leeftijd tussen 18-50 jaar
- gezonde vrijwilligers moeten in goede fysieke en mentale staat verkeren. Zij moeten voldoen aan het criterium "nooit een geestesziekte doorgemaakt", wat zal worden gechecked doormiddel van een medische checklist. Informed consent moet zijn gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria Patiënten

1. De aanwezigheid van contra-indicaties voor clonidine, beschreven in de samenvatting van product eigenschappen (SPC)
 2. Liggend gemeten bloeddruk <85 mmHg
 3. Pre-existente orthostatische hypotensie met een daling van >20 mmHg systolisch of een daling van >10 mmHG diastolisch
 4. Liggende hartfrequentie <50 slagen/min
 5. Ernstige brady-aritmieën zoals sich-sinussyndroom, tweede of derdegraads AV-blok
 - 6 Zwangerschap, of borstvoeding geven. Urine-zwangerschapstest wordt uitgevoerd bij de screening.
 7. Het gebruik van medicijnen die invloed hebben op het (nor)adrenerge systeem, zoals bètablokkers en mirtazapine.;
- Exclusiecriteria gezonde vrijwilligers:
- gebruik van voorgeschreven medicatie exclusief orale anticonceptiva tot 30 dagen voor de start van de studie
 - psychiatrische aandoening (geëvalueerd door DSM-IV criteria) bij een eerstegraads familielid
 - alcohol of drugsmisbruik (in het verleden)
 - BMI lager dan 18.5

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-02-2015
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Clonidine
Generieke naam:	Clonidine hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
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	4716
EudraCT	EUCTR2014-003008-53-NL
CCMO	NL50050.041.14