

Bumetanide in Autisme Medicatie en Biomarker studie

Gepubliceerd: 13-01-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

De primaire doelstelling van het voorgestelde onderzoek is te onderzoeken of bumetanide therapie autistische symptomatologie vermindert. Belangrijke secundaire doelstellingen van dit project zijn om te bepalen of bumetanide andere specifieke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44696

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAMBI

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

autisme, autisme spectrum stoornissen, autisme verwante stoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMW subsidie "Goed Gebruik Geneesmiddelen", De Franse biotech company Neurochlore betaalt een gedeelte van de medicatiekosten., Neurochlore

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autisme, behandeling, bumetanide, chloride

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze studie is vermindering van autisme symptomen gemeten met de Social Responsiveness Scale (SRS).

Secundaire uitkomstmaten

Secondary uitkomstmaten zijn: gedragsymptomen van rigiditeit, sensore modulatie schalen neurocognitieve testen, verschillende EEG maten en genetische analyse om farmacoresponse te voorspellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel bestaan er geen behandelingen bestaan voor de kernsymptomen van Autisme Spectrum Stoornis (ASS) . Onlangs is een bestaand medicijn, bumetanide , voorgesteld als een nieuwe behandeling voor ASS . Bumetanide wordt reeds decennia gebruikt als een diureticum en de veiligheid en bijwerkingen zijn uitgebreid bekend, ook bij pasgeborenen en kinderen. Bumetanide heeft een tweede functie ; in de hersenen blokkeert bumetanide de NKCC1 cation- chloride co-transporter, en vermindert daarmee interne chlorideconcentratie in neuronen. Deze verandering in chloorconcentratie zorgt er voor dat de neurotransmitter * - aminoboterzuur (GABA) remmende werking krijgt, wat essentieel is voor de hersenfuncties in het postnatale brein. Recente dierstudies hebben laten zien dat autisme geassocieerd kan zijn met niet dalen van de chloorconcentraties en daardoor een peristerende stimulerende in plaats van remmende werking van GABA. Een eerste trial bij kinderen met ASS liet dan ook een gunstig effect van bumetanide op ASS morbiditeit zien en bevestigde dat het geneesmiddel veilig is voor gebruik bij kinderen, mits de diuretische effecten worden bewaakt . Als bumetanide inderdaad GABAerge inhibitie zou kunnen verbeteren en overprikkeling bij ASS zou verminderen, dan zou deze behandeling niet alleen gedragssymptomen verbeteren , maar ook symptomen van sensorische overbelasting en cognitieve afleiding kunnen behandelen. In deze studie willen we een placebo- gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie uitvoeren om de

werkzaamheid bumetanide testen op ASS symptomatologie en daarnaast prognostische markers op basis van cognitie, genetica en EEG ontwikkelen. Als feasibility studie hebben we enkele patiënten met ASS op deze wijze onderzocht een case studie van behandeling met bumetanide gepubliceerd. Samenvattend, deze studie kan leiden tot een doorbraak in het vinden van een rationale, veilige behandeling voor ASS door middel van herpositionering van een off - patent medicijn.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het voorgestelde onderzoek is te onderzoeken of bumetanide therapie autistische symptomatologie vermindert. Belangrijke secundaire doelstellingen van dit project zijn om te bepalen of bumetanide andere specifieke gedragsproblemen en of neurocognitieve, genetische en EEG kenmerken effect van bumetanide kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

We zullen een 91 dagen durende, dubbelblinde , gerandomiseerde , placebo-gecontroleerde studie met bumetanide , gevolgd door een 28 dagen wash- out periode uitvoeren. Kinderen met ASS worden willekeurig toegewezen (1: 1) ofwel bumetanide of placebo , volgens een computer - gegenereerd randomiseringsschema met een gepermuteerd blokontwerp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen in willekeurige volgorde worden behandeld met Bumetanide of placebo volgens een titratieperiode, in de vorm van siroop , gedurende 91 dagen, gevolgd door 28 dagen washout. Voor patiënten met een lichaamsgewicht van >30 kg: het IP (bumetanide of placebo) wordt in een dosis tussen 0,5 mg en 1,0 mg tweemaal per dag (voor het ontbijt en aan het eind van de middag, tenminste 2,5 uur voor het slapengaan) toegediend gedurende 91 dagen. Het IP wordt toegediend in de formulering van een oplossing (1 ml per dosis = 0,5 mg bumetanide of placebo) en wordt direct in de mond toegediend door middel van een gegradueerde doseerspuit. Startdosering is 0,5 mg eenmaal daags, vervolgens dient de dosis te worden verhoogd tot 0,5 mg tweemaal daags op D7, indien bloed elektrolyten normaal zijn en geen tekenen van uitdroging aanwezig zijn na de eerste controle van bloed en urine. Voor patiënten met een lichaamsgewicht van <30 kg: IP dosering (Bumetanide of placebo ; 0,5 mg / ml oplossing) wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht. Voor deze kinderen zal de startdosering 0,03 mg / kg bedragen, verdeeld over 2 doses per dag en vervolgens verhoogd worden tot 0.06mg / dag in 2 doses per dag, mits aan dezelfde fysische omstandigheden voldaan is als hierboven beschreven. Ouders en patiënten (indien van toepassing) zullen worden voorzien van gebruiksinstructies om de juiste en volledige administratie van de IP-oplossing te bevorderen.

Inschatting van belasting en risico

De lasten en risico's van deze studie zijn aanvaardbaar, terwijl de voordelen aanzienlijk kunnen zijn. Sinds gebruik vanaf de jaren 1970, werden geen ernstige bijwerkingen beschreven na korte of langdurige behandeling met bumetanide als een diureticum geneesmiddel bij kinderen of volwassenen. De belangrijkste bijwerkingen houden verband met de diuretische activiteit van het molecuul, leiden tot een afname van elektrolyten, met name hypokaliëmie wordt gemeld. Diuretische effecten zullen gemeten worden middels lichamelijk onderzoek en bloed/urine onderzoek zal op in totaal 9 testmomenten met verwaarloosbare en bekende risico's. Het effect van de behandelingen zal 3 keer middels (ouder) vragenlijsten, cognitieve testsessies en EEG onderzoek worden uitgevoerd. Dit onderzoek wordt over het algemeen goed verdragen en is niet invasief.

Bumetanide zou de eerste farmacologische behandeling voor kernsymptomen van ASS kunnen worden. Bumetanide zal mogelijk niet alleen gedragsproblemen verminderen, maar kan ook tot verbetering van cognitieve functies en sensorische verwerking kunnen leiden. Aangezien deze verschijnselen notoir moeilijk te behandelen zijn bij ASS, is bumetanide een als rationele behandeling veelbelovend. De potentiële voordelen zijn enorm: de behandeling is niet alleen relatief veilig en goedkoop (bumetanide is off-patent), maar indien succesvol, zal ook de (financiële) last voor de maatschappij aanzienlijk verminderen. Patiënten, die anders geen medische behandeling hebben en afhankelijk zijn van uitgebreide gedragsmatige behandeling en begeleiding, kunnen mogelijk weer geïntegreerd worden in de samenleving. Als dat lukt, kan onze studie ertoe leiden dat bumetanide wordt opgenomen als de eerste rationele behandeling in de klinische richtlijn voor ASS.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen *7 jaar tot *15 jaar ;
2. Voldoen aan criteria met voor autisme op DSM-V en Sociaal Responsiveness Scale (SRS) (24)
3. Schriftelijke informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Totaal IQ <55 (WISC) en / of de onmogelijkheid om de in het protocol gespecificeerde procedures voor de duur van de studie te ondergaan, met inbegrip van de behandeling, bloedafname om diureticum effecten te beheersen.
2. Ernstige, instabiele ziekten waaronder, gastro-enterologische, respiratoire, cardiovasculaire (QT-interval verlenging), endocrinologische, immunologische of hematologische ziekten;
3. Nierinsufficiëntie (CKD st2-5), ofwel eGFR < 90 ml/min/1.73m²), aangeboren of verworven afwijkingen van de nieren met renaal concentratiedefect (tubulopathie, (nefro)gene diabetes insipidus), ondervulling en/of hypotensie, leverfunctiestoornissen / leverinsufficiëntie
4. Neurologische aandoeningen zoals epilepsie, seizures en microcefalie;
5. Start van behandeling met gedrags- of andere psychologische therapie tijdens de studie
6. Behandeling met psychoactieve medicijnen (antipsychotica, antidepressiva, anxiolytica, psychostimulantia of andere medicatie drugs met effect op het centrale zenuwstelsel, waaronder anti-epileptica), in de laatste 8 weken voor aanvang van de studie, met uitzondering van melatonine; geen gebruik van andere psychoactieve stoffen wordt toegestaan vanaf 8 weken voor de screeningsfase aan de studie tot en met de eindpuntmeting na de washout periode. Indien klinisch haalbaar en gewenst door patiënt

en/of ouders, is het toegestaan om psychoactieve medicatie te stoppen op zijn minst 8 weken voor de screeningsfase van de studie.

7. Behandeling met NSAIDs, aminoglycosiden, digitalis, antihypertensiva, indomethacine, probenecide, Lithium, geneesmiddelen waarvan bekend is een nefrotoxisch potentieel

8. gedocumenteerde geschiedenis van overgevoeligheidsreactie op sulfonamidederivaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-06-2016
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2014-001560-35-NL

NL49210.041.15