

Bumetanide voor Autisme Spectrum Klinische Effectiviteit Trial

Gepubliceerd: 16-08-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

De primaire doelstelling van het voorgestelde onderzoek is de effectiviteit van bumetanide te testen over het hele spectrum van prikkelverwerkingsstoornissen (bij kinderen met ASS, ADHD en/of epilepsie). Daarnaast willen we bepalen welke subgroepen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45411

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BASKET

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

ADHD, Autisme, Autisme Spectrum Stoornissen, epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Hersenstichting subsidie ("Snel Beter Behandelen")

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme, Behandeling, Bumetanide, Epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de Abberant Behaviour Checklist (ABC) Irrability subschaal.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn gedrags- en kwaliteit van leven parameters en seizure frequentie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prikkelverwerkingsproblemen komen breed voor in de kinderpsychiatrische populatie en overstijgen diagnoses van ontwikkelingsstoornissen, zoals Autisme Spectrum Stoornissen (ASS) en ADHD. Ze vormen een groep van ingrijpende ontwikkelingsstoornissen waar momenteel geen medicatie behandeling voor is. Er wordt geschat dat ongeveer 1 op de 100 kinderen tekenen en symptomen vertonen die leiden tot een diagnose van ASS, waardoor het vaker voorkomt dan kinderkanker en kinderdiabetes samen. Er zijn veel individuele verschillen binnen ASS en ADHD, die worden gekenmerkt door aanzienlijke verschillen in symptomen, de ernst van de stoornis en comorbiditeiten. Ondanks deze heterogeniteit, beginnen er behandelingen te ontstaan die zich richten op het biologische niveau, die uiteindelijk kunnen leiden tot de noodzakelijke etiologie-gedreven behandelingen. Een veelbelovend voorbeeld hiervan is de selectieve chloride transporter NKCC1 antagonist bumetanide. Bumetanide wordt al tientallen jaren gebruikt als een diureticum en de veiligheid ervan is veelvuldig gerapporteerd. Bumetanide is onlangs voorgesteld als een rationele behandeling voor prikkelverwerkingsproblemen op basis van het vermogen om de remmende werking van de belangrijkste neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) te herstellen. Een eerste trial heeft bumetanide getest in een bescheiden steekproef (n = 56) bij kinderen met ASS en het toonde aan dat kernsymptomen van autisme na 3 maanden bumetanide behandeling inderdaad afnamen. In een recente pilot-studie hebben we het effect van bumetanide behandeling op autisme symptomatologie bevestigd. Daarnaast hebben we een

positief effect op de hersenactiviteit door middel van van EEG vastgesteld. Voortbouwend op deze eerdere ervaringen willen we nu de brede toepassing van bumetanide bevestigen in een gerandomiseerde trial met gevalideerde uitkomstmaten bij een grote groep (n=172) kinderen met ASS, ADHD en/of epilepsie in verschillende type centra, zowel academisch als niet academisch. Daarnaast willen we bepalen welke subgroepen (hoog/laag IQ, wel/geen comorbide stoornissen) geassocieerd zijn met een gunstige behandelrespons. In deze studie willen we een multicenter placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie uitvoeren om bumetanide + gebruikelijke zorg versus placebo + gebruikelijke zorg te testen in 172 kinderen met ASS, ADHD en/of epilepsie. Door middel van deze opzet verwachten we de toepasbaarheid van bumetanide - als een goedkoop, veilig en rationele behandeling - op het brede spectrum van autisme te bevestigen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het voorgestelde onderzoek is de effectiviteit van bumetanide te testen over het hele spectrum van prikkelverwerkingsstoornissen (bij kinderen met ASS, ADHD en/of epilepsie). Daarnaast willen we bepalen welke subgroepen (hoog / laag IQ, wel/geen bijkomende aandoeningen) geassocieerd zijn met een gunstige behandelrespons.

Onderzoeksopzet

Een multicenter (2 centra: UMC Utrecht en Jonx Groningen) dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie met 91 dagen bumetanide behandeling, gevolgd door een 28-daagse wash-out periode. Kinderen met ASS, ADHD en/of epilepsie worden willekeurig toegewezen (1:1) ofwel aan bumetanide of placebo, volgens een computer-gegenereerd randomiseringsschema.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen in willekeurige volgorde behandeld worden met bumetanide of placebo, gedurende 91 dagen, gevolgd door 28 dagen wash-out. Bumetanide of placebo kan als add-on behandeling naast het regulier gebruik van toegestane co-medicatie gebruikt worden. Patiënten krijgen tweemaal daags een dosering tussen 0.25 en 1.0 mg bumetanide/placebo (vóór het ontbijt en aan het eind van de middag, tenminste 2,5 uur voor het slapengaan). Bumetanide/placebo wordt verstrekt in de vorm van een 0.5 mg tablet en oraal ingenomen. De startdosering voor kinderen met een lichaamsgewicht boven > 17 kg en < 33 kg is 0.5 mg/dag verdeeld over 2 doseringen (i.e., 2 x 0.25 mg/dag), opgebouwd naar 1.0 mg/dag verdeeld over 2 doseringen (i.e., 2 x 0.5 mg/dag) indien bloed elektrolyten normaal zijn en er geen tekenen van uitdroging aanwezig zijn tijdens de bloed- en urinecontrole op dag 7 van het onderzoek. Kinderen met lichaamsgewicht > 33 kg starten met 1.0 mg/dag verdeeld over 2 doseringen (i.e., 2 x 0.5 mg/dag), opgebouwd naar 2.0 mg/dag verdeeld over 2 doseringen (i.e., 2 x 1.0 mg/dag) indien bloed elektrolyten normaal zijn en er geen tekenen van uitdroging aanwezig zijn tijdens de bloed- en urinecontrole op dag 7 van het onderzoek. Na

de behandelperiode volgt een wash-out periode van 28 dagen om terugkeer van symptomen en de omkeerbaarheid van het effect van de behandeling te evalueren.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's die samengaan met deelname aan dit onderzoek zijn acceptabel, terwijl de interventie in grote mate de kwaliteit van leven voor patiënten en zorgverlener kan verbeteren. Bumetanide wordt al decennia lang gebruikt als diureticum. Sinds het gebruik van bumetanide in 1970 is de veiligheid en verdraagbaarheid na korte en langdurige behandeling vastgesteld, zowel bij kinderen als volwassenen. De belangrijkste bijwerkingen zijn gerelateerd aan de diuretische activiteit van het molecuul wat leidt tot een afname van elektrolyten; met name milde hypokaliëmie wordt gemeld. Om de diuretische effecten te meten zullen lichamelijk onderzoek (in totaal 8 keer) en bloed testen (in totaal 6 keer over het hele onderzoek) en urine testen (1 keer) worden uitgevoerd, welke bekende en te verwaarlozen risico*s met zich meedragen. Ter voorkoming van hypokaliëmie wordt gedurende 91 dagen kaliumsuppletie gegeven. Het effect van de behandeling zal op 3 momenten gemeten worden middels (ouder)vragenlijsten.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen *5 jaar tot *15 jaar;
2. Boven de klinische cutt-off score op de Sensory Profile en een klinische ASS of ADHD diagnose gebaseerd op DSM-5 (of DSM-VI) of een epilepsie diagnose;
3. Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Totaal IQ <55 (WISC) en/of een onvermogen om de in het protocol gespecificeerde procedures voor de duur van de studie te ondergaan, inclusief behandeling en bloedafname om de effecten van het diureticum te controleren;
2. De aanwezigheid van een ernstig medische of genetische ziekte, anders dan gerelateerd aan ASS of epilepsie;
3. Ernstige, instabiele ziekten waaronder gastro-enterologische, respiratoire, cardiovasculaire (aritmie, QT-interval verlenging), endocrinologische, immunologische of hematologische ziekten, uitdroging of hypotensie, stoornissen in de elektrolytenhuishouding (Na <133 mmol/L, K <3.5 mmol/L or Ca <2.17 mmol/L (<13j) or <2.2 mmol/L (>13j));
4. Nierinsufficiëntie (CKD st2-5; ofwel eGFR <90 ml/min/1.73m²), aangeboren of verworven afwijkingen van de nieren met renaal concentratiedefect (tubulopathie [nephrogene], diabetes insipidus) en leverfunctiestoornissen die interfereren met excretie of metabolisme van bumetanide;
5. Behandeling met gedrags- of andere psychologische therapie tijdens de studie;
6. Behandeling met psychoactieve medicatie, inclusief antipsychotica en anti-epileptica is toegestaan, met uitzondering van methylfenidaat, mits het gebruik stabiel is qua type en qua dosering 2 maanden voorafgaand aan het onderzoek tot het eind van het onderzoek;
7. Behandeling met NSAID's, aminoglycosiden, digitals, antihypertensiva, indomethacine, probenecide, acetazolamide, Lithium, andere diuretica (bijvoorbeeld furosemide, hydrochlorothiazide), medicatie waarvan bekend is dat ze een nefrotoxisch potentiaal

hebben;

8. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreactie op sulfonamidederivaten;

9. Lichaamsgewicht <17 kg.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-06-2017
Aantal proefpersonen:	172
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: 16-08-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
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

ID: 20585

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-002875-81-NL
CCMO	NL58621.041.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-12-2020

Datum resultaten gemeld: 09-02-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

09-02-2021

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File