

Bumetanide om prikkelbaar gedrag te verbeteren bij Tubereuze Sclerose Complex

Gepubliceerd: 25-07-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bevestigen dat 13 weken behandeling met bumetanide het dagelijks functioneren en prikkelbaar gedrag bij kinderen en adolescenten met TSC verbetert. Het secundaire doel is het identificeren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45855

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BATSCH

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Tubereuze Sclerose, Tubereuze Sclerose Complex, Ziekte van Bourneville

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Michelle subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Bumetanide, Chloride, Tubereuze Sclerose Complex

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is een vermindering van prikkelbaar gedrag gemeten met de Aberrant Behaviour Checklist (ABC) Irritability schaal.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn neurocognitieve-, gedrags- en kwaliteit van leven parameters en verschillende EEG-maten: P50, PPI, Mismatch Negativity en resting-state EEG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurologische en gedragsproblemen zijn centrale kenmerken van kinderen met tubereuze sclerose complex (TSC). Veel aandacht bij de behandeling van TSC patiënten gaat uit naar epileptische aanvallen, terwijl cognitieve en gedragsproblemen vaak onbehandeld blijven. Op dit moment zijn er geen interventies die de belemmerende gedragssymptomen van TSC kunnen verbeteren. Daarom is er een dringende behoefte om nieuwe gerichte behandelingen te ontwikkelen.

Er is aangetoond dat de structurele hersenafwijkingen in TSC, voornamelijk de tubers, een bron van overmatige en disfunctionele hersenactiviteit vormen. Verschillende studies hebben aangetoond dat de balans tussen stimulerende (via de neurotransmitter glutamaat) en inhiberende (via de neurotransmitter GABA) hersenactiviteit verstoord is in tubers, een verschijnsel dat ook wel de excitatie-inhibitie (E/I) balans wordt genoemd. De inhiberende werking van GABA is afhankelijk van chlorideconcentraties in neuronen, wanneer chlorideconcentraties hoog zijn werkt GABA stimulerend, in plaats van inhiberend. Verstoringen in chloride homeostase zijn gelinkt aan epilepsie en autisme spectrum stoornis, stoornissen die zeer vaak voorkomen bij patiënten met TSC. Kernstudies hebben aangetoond dat de diureticum bumetanide deze chloride niveaus kan verlagen waardoor het GABA-erge inhibitie in deze

stoornissen zou kunnen herstellen. Dit is vooral relevant voor TSC aangezien verstoringen in chloride homeostase zijn gevonden in monsters van chirurgisch verwijderde tubers van TSC patiënten.

Voordat een gerandomiseerde controle studie in TSC patiënten haalbaar is, moeten de positieve effecten van bumetanide behandeling op prikkelbaar gedrag worden bevestigd bij kinderen met TSC. Daarom willen we nu een pilot onderzoek uitvoeren naar de werkzaamheid van bumetanide als *add-on* interventie om prikkelbaar gedrag en andere gedragssymptomen van TSC te verbeteren. Daarnaast zullen we EEG-metingen uitvoeren om het effect van bumetanide op overmatige hersenactiviteit te objectiveren en om kenmerken te identificeren die gerelateerd zijn aan effectieve bumetanide behandeling.

Samenvattend, deze pilot studie beoogd om een veelgebruikt en veilig medicament te herpositioneren als behandeling van de levenslange cognitieve- en gedragsproblemen bij TSC waarvoor momentele geen enkele geschikte interventie bestaat.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bevestigen dat 13 weken behandeling met bumetanide het dagelijks functioneren en prikkelbaar gedrag bij kinderen en adolescenten met TSC verbetert. Het secundaire doel is het identificeren van neurofysiologische (EEG) en cognitieve eigenschappen die betrekking hebben op de werkzaamheid van bumetanide behandeling waardoor toekomstige toepasbaarheid van bumetanide behandeling gespecificeerd en verbeterd kan worden.

Onderzoeksopzet

We zullen een 91 dagen durende monocenter pilot studie met bumetanide uitvoeren, gevolgd door een 28 dagen wash-out periode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen gedurende 91 dagen bumetanide, als add-on behandeling naast het reguliere gebruik van anti-epileptica of andere (toegestane) co-medicatie. Patiënten krijgen tweemaal daags een dosering tussen 0.5 en 1.0 mg bumetanide (vóór het ontbijt en aan het eind van de middag, tenminste 2,5 uur voor het slapengaan). Bumetanide wordt verstrekt in de vorm van een half 1.0 mg tablet > en bevat dus 0.5 mg bumetanide - en wordt oraal ingenomen. De startdosering is 0.5 mg tweemaal daags en wordt verhoogd tot 1.0 mg tweemaal daags 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 de 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 zorgverleners kan verbeteren. Bumetanide wordt al decennia lang gebruikt als diureticum. Sinds het gebruik van bumetanide in de jaren 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, cognitieve taken en EEG onderzoeken. Deze onderzoeken worden over het algemeen goed verdragen en ze zijn allen non-invasief.

Neurologische en gedragsproblemen vormen één van de grootste belemmeringen in het dagelijks functioneren van TSC patiënten en hun verzorgers en een gerichte behandeling ontbreekt op dit moment. De voorgestelde studie bouwt voort op bestaand pre-klinisch en klinisch onderzoek naar het gebruik van bumetanide bij ontwikkelings- en neurologische stoornissen, zoals autisme spectrum stoornissen en epilepsie. Daarnaast wordt bumetanide reeds decennia op een veilige manier gebruikt en blijkt het effectief te zijn om GABA's remmende werking te herstellen, wat van belang kan zijn om de overmatige hersenactiviteit in TSC te herstellen. Een interventie met bumetanide is dus een rationele behandeling om de cognitieve en gedragsproblemen bij TSC, met name prikkelbaar gedrag, te verbeteren. Een effectieve behandeling met bumetanide zal uiteindelijk de kwaliteit van leven voor zowel patiënt als zorgverlener verbeteren.

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)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen *8 jaar;
2. Definitieve TSC diagnose: ofwel voldoet aan de criteria voor een definitieve klinische diagnose TSC of een mutatie op het TSC1 of TSC2 gen is vastgesteld;
3. Voorgeschiedenis met gedragsproblemen;
4. Schriftelijke informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onvermogen om de in het protocol gespecificeerde procedures voor de duur van de studie te ondergaan, inclusief de behandeling en bloedafname om de effecten van het diureticum te controleren;
2. De aanwezigheid van een ernstige medische of genetische ziekte, anders dan gerelateerd aan TSC 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, K of Ca);
4. Nierinsufficiëntie (CKD st2-5; ofwel eGFR <90 ml/min/173m²), aangeboren of verworven afwijkingen van de nieren met renaal concentratiedefect (tubulopathie [nefrogene]), diabetes insipidus) en leverfunctiestoornissen die interfereren met excretie of metabolisme van bumetanide;
5. Start van behandeling met gedrags- of andere psychologische therapie tijdens de studie;
6. Behandeling met psychoactieve medicijnen, inclusief antipsychotica en anti-epileptica, behalve methylphenidaat, is toegestaan mits het gebruik stabiel is qua type en dosering 2 maanden voorafgaand aan het onderzoek en tot het eind van het onderzoek;
7. Behandeling met NSAID's, aminoglycosiden, digitals, antihypertensiva, indomethacine, probenecide, Lithium, andere diuretica (bijvoorbeeld furosemide, hydrochloorthiazide), geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een nefrotoxisch potentieel hebben;
8. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreactie op sulfonamidederivaten;
9. Lichaamsgewicht < 30 kg.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-03-2017
Aantal proefpersonen:	20
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:	25-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
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: 26926
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-002408-13-NL
CCMO	NL58183.041.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	10-09-2018
Datum resultaten gemeld:	04-09-2019
Totaal aantal deelnemers:	17

Datum eerste publicatie onderzoek
04-09-2019