

Simvastatine ter verbetering van symptomen, cognitie, metabool syndroom en bewegingsstoornissen bij patiënten met recent ontstane psychose.

Gepubliceerd: 05-06-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om te onderzoeken of simvastatine in combinatie met bestaande behandeling met antipsychotica een therapeutisch effect heeft, vergeleken met placebo. We verwachten een afname van symptomen zoals gemeten met de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabolismestoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47934

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Simvastatine voor patiënten met recent ontstane psychose.

Aandoening

- Metabolismestoornissen NEG
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

Schizofrenie; psychose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: The Stanley Medical Research Institute en TOP Grant ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: metabool syndroom, psychose, simvastatine, symptomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire uitkomstmaat is de ernst van symptomen zoals gemeten met de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS [total score]; Kay et al. 1987) en neurocognitief functioneren zoals gemeten met de Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia (B-CATS; Hurford et al. 2011). We zullen het effect van simvastatine vergelijken met placebo, beiden gegeven naast bestaande antipsychotische medicatie, met betrekking tot verandering in ernst van de symptomen en neurocognitief functioneren na 12 maanden van behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studieparameters zijn de PANSS subschalen: de positieve schaal, negatieve schaal, en algemene psychopathologie. Daarnaast zal gekeken worden naar het algemeen functioneren zoals gemeten met de Global Assessment of Functioning scale (GAF; Jones et al. 1995), aanwezigheid en ernst van het metabool syndroom zoals gedefinieerd door het American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLB; Grundy et al. 2005), aanwezigheid en ernst van bewegingsstoornissen zoals gemeten middels gevalideerde schalen. Op basis van de MRI scans zullen veranderingen in structurele eigenschappen van de hersenen onderzocht worden. Deze uitkomsten zullen vergeleken worden na 12 maanden van behandeling, tussen patienten behandeld met simvastatine versus placebo. Verder worden immunologische en

metabole parameters onderzocht om mogelijk treatment response te kunnen voorspellen (serum, perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC) en RNA). Daarnaast wordt de mate van depressie geevalueerd middels de Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS; Addington et al. 1993) evenals het uitvragen van traumatische ervaringen in de kindertijd middels de Childhood Trauma Questionnaire Short Form (CTQ-SF). Tot slot zal worden gekeken naar veiligheidsdata door incidenties (aantal en percentage patienten met minstens één incident) van belangrijke SAEs en SUSARs te vergelijken tussen beide groepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat ontstekingsprocessen een rol spelen in de pathofysiologie van schizofrenie. Ondanks de bevinding dat Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) effectief zijn in het verminderen van symptomen in deze patienten (gereviewd door Sommer en collega's 2012), hebben deze medicijnen ongewenste cardiovasculaire bijwerkingen of worden anderszins niet goed getolereerd (Solomon en collega's 2005). Bovendien hebben patienten met schizofrenie reeds een verhoogde kans op cardiovasculair risico's (Hennekens et al. 2005). De combinatie van vasculaire bescherming enerzijds en ontstekingsremmende werking anderzijds (Orr en collega's 2008) maakt simvastatine een zeer geschikte kandidaat om de behandeling van schizofrenie en gerelateerde aandoeningen te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om te onderzoeken of simvastatine in combinatie met bestaande behandeling met antipsychotica een therapeutisch effect heeft, vergeleken met placebo. We verwachten een afname van symptomen zoals gemeten met de Positive And Negative Symptom Scale (PANSS) en een vermindering van cognitieve achteruitgang zoals gemeten door de Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia (B-CATS). Secundaire metingen hebben betrekking op het algemeen functioneren zoals gemeten door de GAF (General Assessment of Functioning), aanwezigheid en ernst van het metabool syndroom

zoals gedefinieerd door het American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLB), veranderingen in hersenvolume zoals gemeten met MRI, en bewegingsstoornissen zoals gemeten middels verschillende gevalideerde schalen. Tot slot wordt gekeken of immunologische en metabole parameters treatment response kunnen voorspellen, evenals het ervaren van trauma in de kindertijd (Childhood Trauma Questionnaire-Short Form; CTQ-SF). Ernst van depressie wordt gemeten middels the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). Tot slot zal worden gekeken naar veiligheidsdata door incidenties (aantal en percentage patiënten met minstens één incident) van belangrijke SAEs en SUSARs te vergelijken tussen beide groepen.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd tussen 40 mg simvastatine of placebo dagelijks, in de vorm van identieke tabletten.

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij alle cholesterol-verlagende middelen kan het gebruik van simvastatine leiden tot bijwerkingen. Simvastatine wordt echter goed verdragen en de bijwerkingen komen in lage frequentie voor. Het aantal visites is beperkt en vereisen van de patient voornamelijk tijdsinvestering voor het ondergaan van enkele fysieke onderzoeken, vragenlijsten en cognitieve taken (in totaal ongeveer 16 uur gedurende de behandeling van 1 jaar en de follow-up visit 24 maanden na baseline). Er wordt zes keer bloed afgenomen door ervaren onderzoekers of lab technicians met verwaarloosbare en bekende risico's, dus gezondheidsrisico's verbonden aan deze procedure zijn minimaal. Er worden twee hersenfoto's gemaakt met behulp van magnetische resonantie imaging. Hiervan zijn geen risico's bekend. De belasting en risico's zijn acceptabel terwijl verwacht wordt dat de voordelen aanzienlijk zullen zijn.

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

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een DSM-IV-R diagnose van: 295.x (schizofrenie, schizofreniforme stoornis, of schizo-affectieve stoornis) of 298.9 (psychose NAO);

Eerste psychose niet langer dan 3 jaar geleden ontstaan;

Leeftijd tussen 18 en 50 jaar;

Schriftelijke Informed Consent verkregen;

Vrouwelijke patienten in vruchtbare leeftijd dienen een adequaat anticonceptiemiddel toe te passen of aan geheelonthouding te doen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiele kandidaat heeft totaal cholesterol > 8 mmol/l, in dat geval komt deze in aanmerking voor het gebruik van een statine volgens de Hartstichting (www.hartstichting.nl);

Aanwezigheid van 1 van de contra-indicaties or waarschuwingen voor het gebruik van simvastatine als aangegeven in de SPC;

Chronisch gebruik van glucocorticosteroiden (tijdelijk gebruik is toegestaan, indien minstens 1 maand voor aanvang van de behandelingsstudie gestopt);

Chronisch gebruik van non-steroidal anti-inflammatoire drugs (tijdelijk gebruik is toegestaan, indien minstens 1 maand voor aanvang van de behandelingsstudie gestopt);

Huidig gebruik van statines of andere cholesterol-verlagende middelen;

Zwangerschap of borstvoeding (urine zwangerschapstest wordt afgenomen bij vruchtbare seksueel actieve vrouwen);

Het creatine kinase (CK) gehalte zal tevens worden gecheckt bij patiënten met een erfelijke spierafwijkingen, of bij eerder ervaren spiertoxiciteit door gebruik van een vergelijkbaar middel, volgens de richtlijnen van het Farmacotherapeutisch Kompas, (www.farmacotherapeutischkompas.nl/);

Daarnaast zullen aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GT) en creatinine waarden bepaald worden bij patiënten bekend met alcoholmisbruik of een lever- of nierfunctiestoornis gebaseerd op de richtlijnen van het Farmacotherapeutisch Kompas, (www.farmacotherapeutischkompas.nl/);

Gebruik van medicatie welke ofwel een remmende ofwel een indicerende werking heeft op het leverenzym CYP3A4, welke verantwoordelijk is voor het afbreken van simvastatine.

Remmende middelen van CYP3A4 zijn onder andere itraconazol, ketoconazol, posaconazol, fluconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, HIV proteaseremmers, nefazodon, telaprevir, boceprevir, imatinib, ticagrelor, voriconazol; inducerende middelen van CYP3A4 zijn onder andere carbamazepine, efavirenz, nevirapine, etravirine (kunnen worden afgebouwd voor aanvang van de studie);

Gebruik van comedicaatie welke het risico kan verhogen op myalgie, rhabdomyolyse en myopathie, waaronder colchicine, bosentan, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, rifabutine, rifampicine, fibraten (zoals gemfibrozil), fusidinezuur, carbamazepine (kunnen worden afgebouwd voor aanvang van de studie). Voor alle deelnemers gelden de volgende MRI gerelateerde exclusie criteria voor dit deel van de studie (als aan deze criteria voldaan wordt dan kunnen patiënten deelnemen aan de studie maar niet aan het MRI deel): Metalen voorwerpen in of op het lichaam (zoals, beugels, bril, pacemaker, metalen splinters) Claustrofobie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 26-11-2013
Aantal proefpersonen: 150
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.v.t.
Generieke naam: Simvastatine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Afgewezen
Datum: 14-01-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019

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	ClinicalTrials.gov identifier: NCT01999309
EudraCT	EUCTR2013-000834-36-NL
CCMO	NL43806.041.13