

Werkzaamheid en veiligheid van bumetanide (oplossing voor orale toediening) bij kinderen en adolescenten van 7 tot 18 jaar met een autismespectrumstoornis. Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 6 maanden met parallelle groepen om de werkzaamheid en veiligheid van 0,5 mg bumetanide tweemaal per dag te evalueren, gevolgd door een open actieve behandelingsperiode van 6 maanden (0,5 mg bumetanide tweemaal per dag) en een controleperiode van 6 weken na

Gepubliceerd: 20-06-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire objectief is de superioriteit aantonen van bumetanide (0.5mb BID) vloeistof voor orale toediening, in vergelijking tot placebo in de verbetering van de ASS *core* symptomen na 6 maanden behandeling van kinderen en adolescenten van 7 tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Communicatiestoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werkzaamheid+veiligheid van bumetanide bij kinderen van 7 tot 17 met ASS.

Aandoening

- Communicatiestoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

autisme spectrum stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: Institut de Recherches Internationales Servier

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autismespectrumstoornis, bumetanide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Childhood Autism Rating Scale, tweede Editie (CARS2) *total raw score*.

Verandering van baseline tot maand 6

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van bumetanide op andere efficaciteitsparameters evalueren

De veiligheid van bumetanide evalueren

De acceptabiliteit en smakelijkheid van de orale vloeistof confirmeren

Het effect van bumetanide op de levenskwaliteit van de patiënt beschrijven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recente studies suggereren dat GABAerge neuronen and circuits gemodificeerd kunnen zijn in ASS. Meer bepaald de conversie van GABA gemedieerde neuronale excitatie naar inhibitie tijdens maturatie van specifieke neuronale populaties kan veranderd zijn in neuronale ontwikkelingsstoornissen zoals autisme. Dit gebrek aan *GABA switch* is te wijten aan het persistente hoge expressielevel van Na⁺/K⁺/2Cl⁻ co-transporter (NKCC1) vs K-Cl co- transporters (KCC2). Dit kan op zijn beurt leiden tot abnormale celmigratie en differentiatie, immature en ongebalanceerde neuronale netwerkontwikkeling en klinische deficits waargenomen in deze pathologie.

De niveaus van intracellulaire chloride bepalen de niveaus van neuronale inhibitie en het werd aangetoond dat deze hoog zijn in immature neuronen en progressief afnemen in de neuronale ontwikkeling.

Deze waarnemingen suggereren dat geneesmiddelen die de intracellulaire chloridespiegels verlagen kunnen helpen bij het normaliseren van chloridespiegels en zo de inhibitorische GABAergische functie kunnen herstellen en de neuronale netwerk maturatie.

Bumetanide (Burinex®) is een sulfonamide-afgeleid lisdiureticum gebruikt voor de behandeling van oedemen in volwassenen geassocieerd met hartfalen, hepatische cirrose en renale ziekte inclusief nephropatisch syndroom. Centraal werkend als een NKCC1 inhibitor veroorzaakt bumetanide een reductie van intracellulair chloride, en verandert zo de aberrante excitatorische actie van GABA in een inhibitorische actie.

Doel van het onderzoek

Het primaire objectief is de superioriteit aantonen van bumetanide (0.5mg BID) vloeistof voor orale toediening, in vergelijking tot placebo in de verbetering van de ASS *core* symptomen na 6 maanden behandeling van kinderen en adolescenten van 7 tot minder dan 18 jaar met ASS.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit de volgende periodes :

1. run-in periode tot 4 weken tussen selectie en inclusie visite: zonder onderzoeksbehandeling om te evalueren of de patiënt in aanmerking komt.
2. Dubbel-blinde behandelingsperiode van 6 maanden: op de inclusievisite zal de patiënt gerandomiseerd worden tot 1 van de 2 parallelle groepen: bumetanide 0.5mg 2x/d of placebo 2x/d * gebalanceerde randomisatie (ratio 1:1).

3. Open label actieve behandelingsperiode van 6 maanden: patiënten die gerandomiseerd waren in de bumetanide arm tijdens de dubbel blinde periode zullen verder behandeld worden met bumetanide tijdens de open label periode. Patiënten die gerandomiseerd waren in de placebo arm zullen nu bumetanide krijgen
4. Safety follow-up periode 6 weken na stopzetten van de behandeling: deze periode is zonder onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bloed- en urinestalen, echografieën van de nieren, ecg's, specifieke schalen om de aandoening te evalueren

Inschatting van belasting en risico

Cfr mogelijke bijwerkingen, ongemakken en complicaties van de medicatie en onderzoeken beschreven in het informatie-en toestemmingsformulier.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
BE

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)

- Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 7 tot minder dan 18 jaar
- Out patiënten
- Primaire diagnose van ASS volgens DSM-5 criteria
- Beantwoorden aan criteria voor ASS volgens ADOS en ADI-R
- CGI-severity rating score * 4
- CARS-2 ST of HF total raw score * 34
- SRS-2 T-score * 66
- Afwezigheid van gekend monogeen syndroom (Fragile X, Rett syndroom ...)
- Afwezigheid van enige klinisch significante abnormaliteit die zou interfereren met het studieverloop volgens het oordeel van de onderzoeker
- afwezigheid van electrolytimbalans die zou kunnen interfereren met studieverloop of evaluatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die niet in staat zijn om de onderzoeken te volgen die nodig zijn volgens het protocol, met uitzondering van de *self-rating* questionnaires die door ouder/voogd/begeleider zullen worden ingevuld voor de patiënten die dit zelf niet kunnen
- Patiënten met een hoog suïcide risico volgens het oordeel van de onderzoeker
- Chronische nierdisfunctie
- Chronische hartdisfunctie
- Patiënten met onstabiele psychotherapie, gedrags-, cognitieve- of cognitievedragstherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-11-2019
Aantal proefpersonen:	16
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:	20-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2017-004419-38-NL
CCMO	NL66232.091.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	08-06-2020
Datum resultaten gemeld:	14-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

19-01-2022