

Herstel van stemming na jeugdtrauma - Glucocorticoïde Receptor (GR) blokkade als gerichte behandeling voor depressie na jeugdtrauma

Gepubliceerd: 24-02-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Onderzoeken of mifepriston (7 dagen, 1200 mg/dag) aanvullend op de huidige behandeling effectiever is dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen in patiënten met depressie na jeugdtrauma, 6 weken na start interventie. In de aanvullende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52484

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESET - medicatie

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Jeugdtrauma gerelateerde depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Hersenstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Depressie, Glucocorticoïde receptor (GR), Jeugdtrauma, Stress

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om het effect van mifepriston vs. placebo te onderzoeken wordt gekeken naar de mate van depressie symptomen (IDS-SR), 6 weken na start interventie.

Secundaire uitkomstmaten

1.

- Depressie remissie (<14 op IDS-SR, bevestigd met de Mini International

Neuropsychiatric Interview; MINI), 6 weken na start interventie

- Ernst van depressieve symptomen op korte termijn (IDS-SR), 1 week na start interventie

- Ernst van depressieve symptomen op lange termijn (IDS-SR), 12 weken en 6 maanden na start interventie

- Behandel respons (50% vermindering in IDS-SR score), van 1 week tot 6 maanden na start interventie

2. Daarnaast wordt er ook gekeken naar disfunctioneren, slaap kwaliteit, subjectieve stress en indien aanwezig suïcidale ideatie, vanaf 1 week tot 6 maanden na start interventie.

3. Biologische metingen:

- Speeksel cortisol levels, op baseline en 1 en 6 weken na start interventie
- Haar cortisol levels, op baseline en 6 weken na start interventie

- Bloed biomarkers (inflammatoire markers en (epi)genetische regulatie), op

baseline en 1 en 6 weken na start interventie

- Mifepristone plasma levels, 1 week na start interventie

4. Aanvullend is er ook nog een optioneel maar niet verplichte (f)MRI substudie in een subgroep van de deelnemers (40 per groep) op baseline en 6 weken na start interventie. Metingen zullen bestaan uit een stress test (TSST) vooraf aan de fMRI scans, twee structurele scans: anatomisch (T1) en Diffusion Tensor Imaging (DTI), en drie functionele (BOLD) scans: resting-state, werkgeheugen taak, reappraisal taak en een beloningstaak. Er zal ook herhaaldelijk speeksel (5-maal) en extra vragenlijsten worden afgenomen (PANAS, VAS, STAI, DARS) om de stress-geïnduceerde effecten verder te beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jeugdtrauma geeft gedurende het hele leven meer risico op depressie. Jeugdtrauma komt in verschillende vormen voor. Kort gezegd zijn er aan de ene kant situaties die er niet hadden moeten zijn maar er wel waren, zoals misbruik en mishandeling. Aan de andere kant zijn er situaties die er niet (voldoende) waren: het gaat dan om behoeften die on vervuld zijn gebleven, doordat er sprake was van verwaarlozing. Beide soorten trauma kunnen zeer ontwrichtend zijn, zowel in de jeugd als gedurende het volwassen leven van een persoon. Ongeveer 1 op de 4 patiënten met een depressie heeft een jeugdtrauma meegemaakt. Depressie is een veelvoorkomende aandoening waarbij somberheid en niet meer kunnen genieten op de voorgrond staat. Patiënten met jeugdtrauma krijgen doorgaans ernstigere depressies op jongere leeftijd die lastig te behandelen zijn. Een effectieve behandeling voor mensen met een jeugdtrauma gerelateerde depressie is dan ook wenselijk en hard nodig.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of mifepriston (7 dagen, 1200 mg/dag) aanvullend op de huidige behandeling effectiever is dan placebo in het verminderen van depressieve symptomen in patiënten met depressie na jeugdtrauma, 6 weken na start interventie.

In de aanvullende fMRI substudie wordt onderzocht wat de neurobiologische effecten zijn van de mifepriston interventie op stress reactiviteit in patiënten met depressie na jeugdtrauma. Deze effecten worden tijdens de acute- en herstelperiode beoordeeld na stress inductie met een psychologische stress test, de Trier Social Stress Test (TSST).

Onderzoekopzet

Dubbelblind placebo gecontroleerd gerandomiseerde klinische trial, waarin 158 patiënten met jeugdtrauma en depressie worden geïncludeerd en gerandomiseerd (1:1) in twee groepen: mifepriston of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd (1:1) voor behandeling met de GR antagonist mifepriston (1200 mg/dag, 7 dagen) of placebo (7 dagen), waarbij deelnemers in beide groepen hun huidige (depressie)behandeling mogen blijven volgen (treatment as usual; TAU).

Inschatting van belasting en risico

Zie document B2.5 risicoclassificatie voor meer informatie.

Voordat het IC wordt getekend zal er een telefonische screening plaatsvinden (20 minuten) om samen met de deelnemer de exclusiecriteria door te nemen zoals genoemd in het onderzoeksprotocol, sectie 4.3. Tijdens de telefonische screening zullen de proefpersonen eerst worden geïnformeerd over de inhoud en het doel van de screening, en wat er met de gegevens gebeurt. Proefpersonen zullen om mondelinge toestemming worden gevraagd voor de registratie van de gegevens.

Als screening wordt gevraagd of er sprake is van een primaire diagnose van PTSD/ASD of andere psychiatrische stoornis, eventuele start van een depressiebehandeling, medicatiegebruik en chronische adrenale insufficiëntie. Vrouwen zullen aanvullend ook worden gevraagd of zij, indien vruchtbaar, bereid zijn om non-hormonale anti-conceptie te gebruiken, zwanger zijn en een geschiedenis hebben van vaginale bloedingen en baarmoederklachten. Tijdens de telefonische screening wordt er niet gevraagd naar de ernst van de depressieve klachten en het jeugdtrauma.

Het IC wordt getekend aan de start van het fysieke bezoek van de baseline meting (T0).

Nadat de deelnemers zijn geïnccludeerd, wordt hen gevraagd om 3 keer langs te komen op de onderzoekslocatie: bij baseline (T0): 1,5 uur (+ 1 uur thuis vragenlijsten); post-interventie interventie (T1), 8 dagen na randomisatie: 1 uur (+30 minuten thuis vragenlijsten); post-interventie (T2), 6 weken na randomisatie: 1 uur (+30 minuten thuis vragenlijsten). Twee follow-up metingen worden uitgevoerd via videobellen en online vragenlijsten: 45 minuten. Studiemedicatie zal worden verstrekt na de basismeting en zal eenmaal daags gedurende 7 opeenvolgende dagen thuis worden ingenomen. Klinische metingen bestaan **uit vragenlijsten, klinische interviews, bloedmonsters (T0, T1, T2), haarmonsters (T0, T2) en speekselmonsters (T0-T2; thuis afgenomen door deelnemers zelf).

Een subgroep van deelnemers (n=80, 40 per interventiegroep) zal gevraagd worden om deel te nemen aan een (f)MRI-deelonderzoek bij baseline (T0) en post-interventie (T2; 2 uur per scansessie). Dit deelonderzoek bestaat uit een stressparadigma, de Trier Social Stress test (TSST), gevolgd door fMRI-scans direct (0-40 minuten na stressor-offset) en later (60-100 minuten na stressor-offset). De TSST is een gevalideerde en gestandaardiseerde test om milde psychosociale stress op te wekken in een laboratoriumomgeving. Er zal ook herhaaldelijk speeksel (5-maal) en extra vragenlijsten worden afgenomen (PANAS, VAS, STAI, DARS) om de stress-geïnduceerde effecten verder te beoordelen.

De lichamelijke belasting voor dit onderzoek bestaat uit het driemaal afnemen van bloed bij de proefpersonen. Deze bloedafnames kunnen mogelijk als pijnlijk worden ervaren of een bloeditstorting geven. Per meetmoment wordt er 16 mL bloed afgenomen bij de patiënt. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Indien er wordt deelgenomen aan de fMRI substudie dient de deelnemer tweemaal (baseline en post-interventie) gedurende 2x 1 uur (met 1 uur pauze ertussenin) stil te liggen in een krappe ruimte (fMRI), wat mogelijk als oncomfortabel kan worden ervaren. De stress test vooraf aan de fMRI sessie behelst een spraaktest en een korte rekentest die niet leidt tot extreem ervaren stressniveaus. Deze test is vaak toegepast zonder bekende blijvende nadelige effecten, waaronder een recent onderzoek met de TSST in combinatie met (f)MRI in een klinische populatie (patiënten met een bipolaire stoornis). Dit onderzoek liet geen nadelige effecten zien van de combinatie van stress en de MRI-scanner.

Vragen over depressieve klachten en jeugdtrauma kunnen in dit onderzoek voor de proefpersoon als persoonlijk en onaangenaam worden ervaren.

Eerder onderzoek heeft echter laten zien dat patiënten het doorgaans niet vervelend vinden als er naar hun depressieve symptomen en eventuele suicidale gedachten wordt gevraagd en dat zij het zelfs als positief beschouwen dat er aandacht wordt gegeven aan hun stemming (Dazzi et al., 2014). Ander onderzoek heeft laten zien dat trauma-gerelateerd onderzoek bij volwassenen kan leiden tot een lage tot gemiddelde mate van stress. Echter, ditzelfde onderzoek liet zien dat deelnemers hun deelname doorgaans als positief en voordelig zien en

hier ook geen spijt van hebben (Jaffe et al., 2015).

Het gebruik van mifepriston kan matige schade met zich meebrengen, echter wordt er middels strenge exclusiecriteria de kans hierop tot een minimum gebracht. Eerdere studies bij psychotische depressie lieten geen ernstige bijwerkingen zien en beperkte zich tot lichte/matige bijwerkingen en waren gelijk aan placebo. Dit gold ook voor hogere doseringen van 1200 mg/dag. De onderzoekshandelingen brengen een verwaarloosbaar risico voor de veiligheid van de proefpersonen met zich mee en de kans op schade is klein. De lichamelijke en psychische belasting voor de proefpersonen is klein, maar het betreft wel een kwetsbare patiëntenpopulatie. De risicoclassificatie wordt ingeschat als 'matig'.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Oldenaller 1
Amsterdam 1081 HJ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Oldenaller 1
Amsterdam 1081 HJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Herstel van stemming na jeugdtrauma - Glucocorticoïde Receptor (GR) blokkade al ... 1-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Begrijpt de Nederlandse taal
- Leeftijd ≥ 18 en in staat om IC te ondertekenen
- Deelnemer stemt in met randomisatie onderzoeksgroepen
- Matige tot ernstige depressie met een score van ≥ 26 op de 'Inventory of Depressive Symptoms-Self Report' (IDS-SR)
- DSM-5 diagnose major depression disorder (MDD), bevestigd met klinisch interview (M.I.N.I.-S)
- Matige tot ernstig jeugdtrauma vóór de leeftijd van 18 jaar
Score boven gevalideerde cut-off voor matige tot ernstig jeugdtrauma op een van de volgende domeinen in de Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (vertaalde versie: Jeugd Trauma Vragenlijst - JTV):
 - o fysieke verwaarlozing: score ≥ 10
 - o emotionele verwaarlozing: score ≥ 15
 - o seksuele mishandeling: score ≥ 8
 - o fysieke mishandeling: score ≥ 10
 - o emotionele mishandeling: score ≥ 13
- Een vrouwelijke deelnemer is geschikt voor deelname indien zij niet zwanger is of borstvoeding geeft en een van de volgende gevallen van toepassing is:
 - o Is geen WOCBP
 - o Is een WOCBP en stemt in met het gebruiken van een acceptabele methode van non-hormonale anticonceptie (bv. condoom, ook indien hormonale anticonceptie wordt gebruikt) gedurende de interventie en tot 1 maand na de interventie. Voordat de eerste dosis van studiemedicatie wordt gebruikt moet een WOCBP een negatieve hoog sensitieve zwangerschapstest met urine kunnen tonen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Primaire diagnose PTSS of ASD
- Lifetime diagnose van BPD
- alcohol/drugs afhankelijkheid of andere ernstige psychiatrische comorbiditeit (bv. bipolaire stoornis, schizofrenie dat medische attentie behoeft)
- Start van andere vormen van depressiebehandeling in de week voor of na randomisatie
- Vrouwelijke deelnemer zijnde een WOCBP die niet instemt met

gebruik van een acceptabele non-hormonale anticonceptie (bv. condoom, ook indien hormonale anticonceptie wordt gebruikt) gedurende de interventie en tot 1 maand na de interventie.

- Vrouwelijke deelnemer die zwanger is of borstvoeding geeft. Zwangerschap is geëxcludeerd middels een negatieve hoog sensitieve zwangerschapstest voor de eerste dosis van de studiemedicatie gedurende de basismeting.
- Vrouwelijke deelnemers met een een geschiedenis van onverklaarbare vaginale bloeding of endometriale veranderingen.
- Chronische adrenale insufficiëntie
- Huidig gebruik van:
 - o Medicaties die CYP3A4-inhibitors bevatten, aangezien deze tot hogere mifepristone plasma levels kan leiden en de kans verhoogd op bijwerkingen. Dit geldt ook voor grapefruitsap gedurende de interventie.
 - o Medicaties die CYP3A4-inductors bevatten, aangezien dit tot lagere mifepristone plasma levels kan leiden en de kans verlaagd op een klinisch effect.
 - o Glucocorticoïd antagonisten die 1 week voor de start van het onderzoek gebruikt zijn.
 - o Systemische corticosteroïden. Topicale corticosteroïden zijn acceptabel met uitzondering van corticosteroïde inhalators.

Voordat randomisatie wordt uitgevoerd worden alle medicijnen gecontroleerd op mogelijke interacties met mifepriston.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-12-2021

Aantal proefpersonen: 158
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mifepriston
Generieke naam: Uterotonica, overige; Cortisol receptor blokkers
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-003385-40-NL
CCMO	NL74549.029.20