

Computationele psychiatrie naar de klinische praktijk: Patiëntstratificatie voor effectieve toediening van intranasaal s-ketamine bij therapieresistente depressie"

Gepubliceerd: 08-01-2024 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling:(1) Beoordelen van baselineverschillen (dat wil zeggen, vóór behandeling) tussen esketamine-responders en non-responders op belangrijke elementen van waardegebaseerde besluitvorming (inclusief gevoeligheid voor beloningen en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56574

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ComPass-TRD

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

moeilijk behandelbare depressie; therapieresistente depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: depressie, esketamine, habenula, voorspellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is de verandering (ten opzichte van de baseline) in de door de clinici beoordeelde MADRS-score (Montgomery 1979) na 4 weken.

Op neuronaal niveau is verandering in het bloedzuurstofniveau-afhankelijke (BOLD) signaal de belangrijkste studieparameter, met name binnen de habenula en het circuit dat betrokken is bij waardegebaseerde besluitvorming als functie van behandeling.

Op gedragsniveau zijn actie-contextspecifieke Pavloviaanse-instrumentele overdrachtseffecten de belangrijkste studieparameters als functie van behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen in functionele connectiviteit in rusttoestand als een functie van behandeling.

Veranderingen in structurele hersenkenmerken (corticale dikte, subcorticale volumes) als een functie van behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Depressie is een van de meest voorkomende psychiatrische stoornissen wereldwijd (ongeveer 5% van de volwassenen). Het is wereldwijd een belangrijke oorzaak van arbeidsongeschiktheid en draagt aanzienlijk bij aan de wereldwijde ziektelast. Ondanks verschillende psychologische en farmacologische behandelingen blijft ongeveer 25% van de depressieve patiënten klinisch symptomatisch, zelfs na verschillende conventionele behandelstappen, wat van moeilijke behandelbare depressie (TRD) een uiterst belemmerende aandoening maakt met veel kosten tot gevolg. Het vinden van de juiste behandeling is vaak een langdurige en pijnlijke zoektocht van trial-and-error. We hebben dus dringend behoefte aan effectievere en efficiëntere behandelregimes. Begrijpen waarom sommige mensen reageren op een bepaalde behandeling en anderen niet, is een sleutelstap in de weg naar effectievere en efficiëntere behandelregimes.

Bovendien geeft de conceptualisatie van een depressieve toestand als een toestand van verstoorde waardegebaseerde besluitvorming in bijbehorende neural circuits ons een goed uitgangspunt om de werking van effectieve behandelingen te gaan snappen. Dat beidt weer mogelijkheden om variabiliteit in behandelingsresultaten te duiden.

Esketamine was het eerste nieuwe medicijn dat in tientallen jaren werd goedgekeurd voor de behandeling van TRD in 2021. Deze behandeling heeft een geschatte response van ongeveer 50% na vier weken bij patiënten met TRD, wat deze behandeling waardevol maakt voor deze patiëntengroep en nog veel ruimte voor verbetering laat. Esketamine heeft een innovatieve, maar nog steeds maar gedeeltelijk begrepen werking in termen van neurotransmissie (voornamelijk via downstream-effecten van NMDA-receptoren in plaats van monoaminerge heropnameremming) en tijdschaal (in termen van uren in plaats van weken) in vergelijking met conventionele antidepressiva. Er is dus behoefte aan een beter begrip van de werking van esketamine en de relatie ervan tot variabiliteit in behandelingsresultaten.

Daarom zullen we in dit voorstel beoordelen hoe prestaties op taken die samenhangen waardegebaseerde besluitvorming en de bijbehorende neurale activiteit, verschillen tussen patiënten met TRD die reageren op esketamine en degenen die niet reageren op esketamine.

Om dit te doen, zullen we TRD-patiënten uitnodigen voor twee neuroimaging sessies respectievelijk vóór en na 4-6 weken van hun behandeling. Dit laatste punt is gekozen omdat dit het moment is in de klinische praktijk waarop de eerste keuze voor verlenging van de behandeling wordt gemaakt (dus wanneer het eerste onderscheid tussen responders en non-responders wordt gemaakt).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

(1) Beoordelen van baselineverschillen (dat wil zeggen, vóór behandeling) tussen esketamine-responders en non-responders op belangrijke elementen van waardegebaseerde besluitvorming (inclusief gevoeligheid voor beloningen en straffen, neigingen tot benaderen en vermijden, motivatie en inspanningsinvesteringen) en gerelateerde neurale paden (inclusief de activatie/connectiviteit van de habenula, raphe nucleus, ventral tegmental area, (ventrale) striatum, anterior cingulate cortex, insula, ventromediale prefrontale cortex en hippocampus/amygdala).

Secundaire doelstellingen:

(2) Verschillen in neurogedragsveranderingen vaststellen tussen responders en non-responders van voor naar na de behandeling.
(3) Bijdragen aan de neurobiologische validatie van klinische verandering door klinische verandering te relateren aan veranderingen in belangrijke knooppunten van habenula-gerelateerde monoaminerge paden van voor naar na de behandeling.
(4) Bijdragen aan de neurobiologische validatie van klinische voorspellers/risicofactoren door deze te relateren aan belangrijke knooppunten van habenula-gerelateerde monoaminerge paden.

Onderzoeksopzet

Observationeel, prospectief, longitudinaal cohortonderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen twee keer moeten langskomen bij de MRI-laboratoria voor neurocognitieve metingen en zullen ook meerdere vragenlijsten moeten invullen. De neurocognitieve metingen omvatten feedback over prestaties die frustrerend of ongemakkelijk kunnen zijn (bijvoorbeeld, vermindering van punten of een milde schok).

Alle andere procedures die de patiënten zullen ondergaan, zijn standaard klinische praktijk en zouden zijn uitgevoerd ongeacht of patiënten deel zouden nemen aan ons onderzoek.

Gezien de uitgebreide uitsluitingscriteria, het screeningsproces en de constante monitoring van de proefpersonen verwachten we geen ernstige bijwerkingen (S)AE voor MRI-metingen. MRI-metingen zelf vormen geen risico als er passende voorzorgsmaatregelen worden genomen. Het geluid en de relatief beperkte ruimte in de MRI-scanner kunnen echter ongemak veroorzaken bij sommige proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6500 HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

Klinische diagnose van primaire MDD, bij voorkeur bevestigd door een gestructureerd klinisch interview (MINI/SCID-I)
Therapieresistente depressie, gedefinieerd als het uitblijven van reactie op ten minste twee antidepressiva gebruikt in voldoende doseringen gedurende minimaal 6 weken

Leeftijd >18 jaar (geen maximumleeftijd)

Huidig gebruik van (en naleving van) een antidepressivum (niet-SSRI/SNRI is toegestaan)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

- Cannot speak, read and/or understand Dutch (VMBO level)
- Prior history of significant neurological illnesses
- Pregnancy
- Mentally incompetent to sign informed consent
- Standard contra-indication for MRI:
 - o unsafe metal or devices in the body (Cardiac Pacemaker, cochlear implant, aneurism clip)
 - o previous brain surgery
 - o moderate to severe claustrophobia

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2023

Aantal proefpersonen: 52

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2024

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
CCMO	NL85391.091.23