

RESET - medicatie

REStoring mood after Early life Trauma

Glucocorticoïde Receptor (GR) blokkade als gerichte behandeling bij patiënten met een depressie en jeugdtrauma

F. Linsen^{1,2}, J.E. Verhoeven^{1,2}, B.W.J.H. Penninx^{1,2},
O.C. Meijer³, C.H. Vinkers^{1,2}

¹Afdeling Psychiatrie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam; ²Afdeling Onderzoek & Innovatie, GGZ inGeest, Amsterdam; ³Divisie Endocrinologie, afdeling Interne Geneeskunde, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

Achtergrond

Depressie is een aandoening waarbij somberheid en niet meer kunnen genieten op de voorgrond staan met een 'lifetime' prevalentie van 20%. Maar liefst 1 op de 4 patiënten met een depressie heeft een jeugdtrauma meegemaakt. Vergeleken met een depressie zónder jeugdtrauma is een depressie mét jeugdtrauma wezenlijk verschillend aangezien het:

- Ontstaat op jongere leeftijd
- Ernstigere en vaker terugkerende depressieve symptomen vertoont
- Slechtere behandeluitkomsten vertoont



Ontregeld stress-systeem

Bij jeugdtrauma raakt het stresssysteem en het stresshormoon Glucocorticoïde Receptor (GR) overbelast door een toename van het stresshormoon cortisol tijdens een kwetsbare periode in de vroege jeugd. Die ontregeling blijft het hele leven bestaan en lijkt iemand gevoeliger te maken voor depressie.

Onderzoek met knaagdieren heeft aangetoond hoe kortdurende GR blokkade met het geneesmiddel mifepriston de effecten van stress uit de vroege jeugd weer kan herstellen.^{1,2} Mifepriston is een veelgebruikt geneesmiddel bij mensen met hypercortisolemie (Cushing's syndroom) en is veilig met vergelijkbare bijwerkingen als placebo.

Een 'reset' van het stresssysteem kan mogelijk een nieuwe en veilige behandeling zijn voor patiënten met een depressie na jeugdtrauma.

Doel

- ❖ Onderzoeken of kortdurende GR blokkade met mifepriston effectief is in het behandelen van depressieve symptomen bij patiënten met een depressie na jeugdtrauma.
- ❖ Beter begrijpen voor wie deze behandeling het beste werkt door te kijken naar onderliggende biologische mechanismen als cortisol, inflammatie en DNA-regulatie.

fMRI studie (bij subgroep): onderzoek naar stress gerelateerde hersenmechanismen na de medicatie behandeling.

Deelnemers

158 patiënten met een matig tot ernstige depressie en een matig tot ernstig jeugdtrauma.

Behandeling

RESET-medicatie is een dubbelblind placebo gecontroleerd gerandomiseerde klinische trial, waarin 158 patiënten met jeugdtrauma en depressie worden geïncludeerd en gerandomiseerd (1:1) in twee groepen:

- ❖ Mifepriston, 7 dagen
600mg/dag
- ❖ Placebo, 7 dagen



Metingen

Online vragenlijsten en persoonlijke interviews

Depressieve klachten, jeugdtrauma en onderwerpen zoals veerkracht, stress en sociale steun.

Biologische metingen

Cortisol uit haar en speeksel, inflammatoire en DNA markers uit bloed en stress gerelateerde hersenactiviteit (fMRI substudie).

Wanneer?

1. Basismeting
2. Post-interventie, 8 dagen na start
3. Post-interventie, 6 weken na start (+fMRI)
4. Follow-up, 12 weken na start
5. Follow-up, 6 maanden na start

Referenties

- ¹ Arp JM, ter Horst JP, Loi M, et al. Blocking glucocorticoid receptors at adolescent age prevents enhanced freezing between repeated cue-exposures after conditioned fear in adult mice raised under chronic early life stress. *Neurobiol Learn Mem.* 2016;133:30-38. doi:10.1016/j.nlm.2016.05.009
- ² Loi M, Sarabdjitsingh RA, Tsouli A, et al. Transient prepubertal mifepristone treatment normalizes deficits in contextual memory and neuronal activity of adult male rats exposed to maternal deprivation. *eNeuro.* 2017;4(5):UNSP e0253-17.2017. doi:10.1523/ENEURO.0253-17.2017