

Het effect van glycopyrroniumbromide op nachtelijk clozapine geïnduceerd speekselverlies (CIS) bij patiënten met een psychiatrische aandoening: een gerandomiseerd, cross-over, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek met verlengde fase (QUITSPIT-studie)

Gepubliceerd: 04-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Doel: Het primaire doel is het bepalen van het effect, gedefinieerd als het percentage patiënten dat een klinisch relevante verbetering laat zien op de ernst van de klachten van nachtelijk speekselverlies, van oraal glycopyrroniumbromide ten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39699

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

QUITSPIT-studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Speekselklieraandoeningen
- Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)

Synoniemen aandoening

hypersalivatie, kwijlen

Aandoening

behandeling van een bijwerking (speekselverlies) van een geneesmiddel (iatrogeen effect)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Foreest Medical School; onderdeel van het Medisch Centrum Alkmaar (1e geldstroom is onderzoeksgeld ziekenhuisapothek UMC Utrecht)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: clozapine-geïnduceerd-speekselverlies, glycopyrroniumbromide, hypersalivatie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

het percentage patiënten dat een klinisch relevante verbetering laat zien op de ernst van de klachten van nachtelijk speekselverlies, gedefinieerd als een score van 1 (*heel veel beter*) of 2 (*veel beter*) op de PGI-I (Patient Global Impression of improvement questionnaire). Vergelijking van deze uitkomstmaat vindt plaats tussen enerzijds het gebruik van de lage dosering glycopyrroniumbromide (1 mg) en placebo, anderzijds tussen het gebruik van de lage dosering (1 mg) en de hoge dosering (2 mg) glycopyrroniumbromide.

Secundaire uitkomstmaten

de gemiddelde score op de PGI-I, PGI-S, NHRS en MSQ, het optreden van bijwerkingen en de tevredenheid ten aanzien van oraal glycopyrroniumbromide. Vergelijking van deze uitkomstmaten vindt plaats tussen enerzijds het gebruik

van de lage dosering glycopyrroniumbromide (1 mg) en placebo, anderzijds tussen het gebruik van de lage dosering (1 mg) en de hoge dosering (2 mg) glycopyrroniumbromide.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Speekselverlies is één van de meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van clozapine en treedt op bij 30% tot 90% van de patiënten die clozapine gebruiken, meestal aan het begin van de behandeling, voornamelijk 's nachts en persisteert gedurende het gebruik.

Er zijn verschillende symptomatische therapieën * al dan niet in de vorm van geneesmiddelen * voorhanden om het speekselvolume te verminderen door vermindering van de speekselsecretie. Geen enkel geneesmiddel is geregistreerd voor gebruik bij clozapine geïnduceerd speekselverlies en de meest gebruikte geneesmiddelen hebben bezwaren, waaronder centrale bijwerkingen.

Glycopyrroniumbromide is een quaternaire ammoniumverbinding met een anticholinerg effect, die nauwelijks de bloedhersenbarrière passeert en daardoor minder centrale bijwerkingen heeft dan andere anticholinerg werkende middelen.

In een aantal kleine studies is oraal toegediend glycopyrroniumbromide onderzocht en effectief gebleken bij overmatig speekselverlies in kinderen met cerebrale verlamming, patiënten met de ziekte van Parkinson en patiënten met schizofrenie die clozapine gebruikten. Echter, er is nog geen onderzoek gedaan naar het effect op nachtelijk speekselverlies bij gebruikers van clozapine in vergelijking met placebo.

Doel van het onderzoek

Doel: Het primaire doel is het bepalen van het effect, gedefinieerd als het percentage patiënten dat een klinisch relevante verbetering laat zien op de ernst van de klachten van nachtelijk speekselverlies, van oraal glycopyrroniumbromide ten opzichte van placebo bij patiënten met een psychiatrische aandoening die clozapine gebruiken.

Secundaire onderzoeksdoelen:

- 1) het meten van de tevredenheid over oraal glycopyrroniumbromide ten opzichte van placebo op de mate van nachtelijk speekselverlies bij patiënten met een psychiatrische aandoening die clozapine gebruiken.
- 2) het meten van het effect van oraal glycopyrroniumbromide ten opzichte van placebo op de houding van de patiënt ten aanzien van clozapine.

- 3) het meten van het effect van oraal glycopyrroniumbromide op het optreden van bijwerkingen ten opzichte van placebo.
- 4) hierboven genoemde primaire en secundaire onderzoeksdoelen in een subset van patiënten die in een open-label extensie van de studie een hogere dosis oraal glycopyrroniumbromide gebruiken ten opzichte van de lage dosering glycopyrroniumbromide uit de dubbelblinde fase.

Onderzoeksopzet

Dubbel blind, gerandomiseerd, cross-over onderzoek met verlengde open label fase.

Het gehele onderzoek zal per patiënt vanaf de randomisatievisite 3 of 5 weken duren. Hieraan gaat een periode van screening en baselinemetingen vooraf (periode 1), deze duurt ca. 7 dagen, met een uitloop tot maximaal 28 dagen. De eerste fase (periode/week 2 tot en met periode/week 4) van het onderzoek wordt gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd en cross-over uitgevoerd, waarbij een gelijke hoeveelheid glycopyrroniumbromidedrank 0,2 mg/ml LNA (1 mg = 5 ml) en placebodrunk vergeleken worden.

De tweede fase (periode/week 5 en 6) is een open-label extensie, waarbij de patiënten die in de eerste fase glycopyrroniumbromide drank goed verdragen hebben, een dubbele dosering glycopyrroniumbromidedrank 0,2 mg/ml LNA (2 mg = 10 ml) krijgen.

In periode/week 2 en periode/week 4 wordt gedurende 6 dagen oraal glycopyrroniumbromide 1 mg of placebo voor de nacht ingenomen. In periode/week 3 en periode/week 5 wordt geen onderzoeksmedicatie gegeven (wash-out periode). In een wekelijks consult in periode/week 2 t/m 6 wordt een aantal scorelijsten afgenomen bij de patiënt, waarbij de mate van ernst, de mogelijke verbetering van de klachten en het optreden van bijwerkingen worden uitgevraagd. In periode/week 6 krijgen de patiënten die glycopyrroniumbromide eerder goed verdragen hebben de dubbele dosis glycopyrroniumbromide oraal 2 mg gedurende 6 dagen voor de nacht. Aan het eind van periode/week 4 of 6 vindt een afsluitend bezoek aan de onderzoeker plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het gebruik van een drank 1 maal per dag voor de nacht gedurende de eerste 6 dagen van de interventieweken, dit vindt drie keer plaats tijdens de onderzoeksduur van 5 weken. Het ondergaan van interviews.

Inschatting van belasting en risico

De risico's bestaan uit bijwerkingen van anticholinerge aard. In klinische onderzoeken met oraal toegediend glycopyrroniumbromide worden tot op heden voornamelijk de bijwerkingen droge mond, bemoeilijkte mictie, misselijkheid, obstipatie, blozen, nasale congestie en nervositeit genoemd. Daarnaast bestaat een klein risico (< 2%) op cardiale effecten bij oraal gebruik, namelijk

tachycardie en hartkloppingen.

De belasting voor patiënten bestaat uit een vijf- of zevental bezoeken aan de onderzoeker. Er worden per bezoek (in totaal bij 4 of 6 bezoeken, afhankelijk van deelname verlengde fase) vijf korte vragen gesteld, een bijwerkingenlijst afgenomen en het voorkomen van obstipatie wordt uitgevraagd.

lichamelijk onderzoek: twee maal bloeddrukbepalings en gewicht, daarnaast 4 of 6 keer (afhankelijk van deelname verlengde fase) bepaling van polsfrequentie.

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)

- patiënten die clozapine gebruiken en gediagnosticeerd zijn met schizofrenie, een schizo-affectieve stoornis of een andere psychiatrische aandoening volgens DSM-IV criteria;
- dosering clozapine onveranderd gedurende minimaal 1 maand voorafgaand aan de start van het onderzoek;
- leeftijd tussen 18 en 65 jaar;
- nachtelijk overmatig speekselverlies, met een score > 2 op de PGI-S (Patient Global Impression of Severity Questionnaire)
- dosering van comedicatie (clonidine, sulpride, moclobemide) die de speekselproductie zou kunnen verminderen onveranderd gedurende 16 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek
- de patiënt is in staat om de score op de meetinstrumenten wekelijks vast te stellen in een (telefonisch) consult met een onderzoeker
- de patiënt is bereid om informed consent te tekenen voor deelname aan de studie
- de patiënt is volgens de behandelend psychiater wilsbekwaam en in staat om informed consent te tekenen voor deelname aan de studie (voor een toelichting, zie paragraaf 5.2. van het onderzoeksprotocol).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gebleken overgevoeligheid voor glycopyrroniumbromide, sorbinezuur of natrium saccharine;
- patiënten met een comorbiditeit geassocieerd met overmatig speekselverlies (ziekte van Parkinson, cerebrale verlamming)
- patiënten met één van de volgende actuele comorbiditeiten: niet adequaat behandelde obstipatie, urineretentie, obstructie van de blaas.
- patiënten die gelijktijdig anticholinerg werkende middelen gebruiken: tricyclische antidepressiva; anticholinergica (atropine, ipratropiumbromide, trihexyfenidyl, biperideen, scopolamine, oxybutinine);
- patiënten die gelijktijdig de volgende medicatie gebruiken, waardoor er een interactie kan optreden: kaliumchloride in wasmatrix (bv Slow-K), digoxine, corticosteroïden
- zwangerschap of lactatie
- patiënten met één van de volgende aandoeningen in de voorgeschiedenis: myasthenia gravis, hartritmestoornissen, symptomatische coronaire insufficiëntie, glaucoom samenhangend met een nauwe oogkamerhoek, pylorusstenose, paralytische ileus, prostaathypertrofie, ernstige nierfunctiestoornissen
- patiënten die niet in staat zijn om zelfstandig de medicatie in te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-04-2013
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing, er is geen specialiténaam
Generieke naam:	glycopyrroniumbromide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2014
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
EudraCT	EUCTR2012-002299-15-NL
CCMO	NL40810.041.12