

Effectiviteit van penfluridol (oraal langwerkend neurolepticum) in vergelijking met orale tweede-generatie antipsychotica in patiënten met een psychotische stoornis: een open label randomized controlled trial.

Gepubliceerd: 01-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de tijd tot medicatie discontinuatie van penfluridol (acemap; oraal langwerkend neurolepticum) te bepalen, in vergelijking met de tweede generatie orale neuroleptica (olanzapine, risperidon) met behulp van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44089

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

The One for Seven Study: effectiviteit van orale antipsychotica

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

Psychotische stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacotherapeutische behandeling, Kosteneffectiviteit, Psychotische stoornissen, Therapietrouw programma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt van de studie is medicatie discontinuatie, gerekend vanaf de datum van randomisatie tot de datum van discontinueren van de medicatie volgens de medicatie discontinuatie definitie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten omvatten de reden voor stopzetting van de behandeling, en de relatie tussen de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid, houding ten opzichte van de medicatie, subjectief welzijn, ziekte-inzicht en compliance, gezondheidszorg gerelateerde kosten en kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie en psychotische spectrum stoornissen zijn chronische terugkerende en ontwrichtende stoornissen, die geassocieerd zijn met significante afwijkingen en geleidelijke verslechtering van cognitief, psychosociaal, beroepsmatig- en gedragsmatig functioneren.(Chien and Yip 2013) De vijfde editie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) definieert schizofrenie als een syndroom wat gekenmerkt wordt door wanen, hallucinaties, onsamenhangende spraak, chaotisch of katatonisch gedrag en negatieve symptomen, met sociaal disfunctioneren en soms stemmingsproblemen,

allen voor een lange duur.(Tandon, Gaebel et al. 2013) Life-time prevalentie van schizofrenie is 1%, wat zich manifesteert in de late adolescentie of vroege volwassenheid.(Insel 2010) Met betrekking tot sterfte, bestaat er een aanzienlijke kloof tussen de gezondheid van mensen met schizofrenie en de algemene bevolking.(Saha, Chant et al. 2007) Zelfmoord draagt bij aan deze verhoogde sterfte, echter verhoogd sterfterisico is ook te wijten aan een breed scala van somatische aandoeningen en verminderde toegang tot medische behandeling.(Saha, Chant et al. 2007)

Om de symptomen van patiënten te verminderen, alsmede om hun functioneren en kwaliteit van leven op de langere termijn te verbeteren, worden uitgebreide en multimodale behandelingen getest.(Chien en Yip 2013) Antipsychotica worden beschouwd als de beste behandeling voor schizofrenie.(Miyamoto, Duncan et al. 2005) Ze worden voornamelijk ingedeeld in eerste-generatie antipsychotica en tweede-generatie antipsychotica en delen een gelijkwaardig farmacologisch mechanisme in het blokkeren van de dopamine D2-receptor.(Miyamoto, Duncan et al. 2005)

Terwijl farmacologische behandeling de hoeksteen en een essentieel onderdeel van de behandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen is, is therapietrouwheid een groot probleem bij deze patiënten. De meeste studies geven aan dat 40-75% van de patiënten stopt met het gebruik van hun orale neuroleptica binnen een periode van één jaar. Redenen voor therapie-ontrouw zijn onder meer een gebrek aan inzicht in de ziekte, cognitieve problemen, bijwerkingen en negatieve houding ten opzichte van de medicatie of behandeling. Therapie-ontrouw leidt tot een hogere incidentie van recidieven, ziekenhuisopnames, drugs- en alcoholgebruik en suïcide.

Toen de tweede-generatie antipsychotica werden geïntroduceerd, werd deze nieuwe klasse van geneesmiddelen aangekondigd als de eerste belangrijke stap vooruit in de therapie van schizofrenie in 40 jaar.(Lewis and Lieberman 2008) De tweede generatie medicijnen leken belangrijke voordelen te hebben ten opzichte van de eerste-generatie voorgangers, waaronder betere werkzaamheid en verbeterde verdraagbaarheid.(Lewis and Lieberman 2008) Ook werd beweerd dat de hogere kosten van deze geneesmiddelen zouden worden gecompenseerd door een verminderd gebruik van gezondheidszorg voorzieningen.(Lewis and Lieberman 2008) Desalniettemin zijn de kosten van de wereldwijde antipsychoticum markt 30-voudig gestegen sinds eind jaren '80 tot meer dan 15 miljard US dollar per jaar.(Lewis and Lieberman 2008) Daarnaast hebben meta-analyses en reviews beperkte ondersteuning gevonden voor de superioriteit van de tweede-generatie antipsychotica.(Lewis and Lieberman 2008) (Davis, Chen et al. 2003; Leucht, Wahlbeck et al. 2003) Ook grote trials vinden deze superioriteit niet.(Lieberman, Stroup et al. 2005) (Jones, Barnes et al. 2006) Als gevolg hiervan, worden beleidsmakers in de gezondheidszorg over de hele wereld geconfronteerd met een dilemma met betrekking tot de stijgende kosten van de geestelijke gezondheidszorg en het ontbreken van aantoonbaar betere resultaten bij patiënten met een psychotische stoornis.(Lewis and Lieberman 2008)

Penfluridol (merknaam: acemap) is sinds 1970 op de markt als een "uniek" neurolepticum voor de behandeling van patiënten met schizofrenie en andere psychotische stoornissen.(Soares and Lima 2006) Het is een eerste-generatie antipsychoticum en is uniek in de zin dat het eenmaal per week oraal kan worden ingenomen; alle andere orale neuroleptica moeten dagelijks worden ingenomen, terwijl andere langwerkende neuroleptica intramusculair moeten worden geïnjecteerd.(van Praag, Schut et al. 1971; Soares and Lima 2006) Penfluridol is daarom zeer geschikt voor patiënten die problemen hebben met therapietrouwheid, maar die intramusculaire injecties weigeren. Penfluridol heeft een aangetoond superieur effect in vergelijking met placebo, en in vergelijking met andere eerste-generatie antipsychotica toont het een vergelijkbare werkzaamheid en verdraagzaamheid.(Soares and Lima 2006) In vergelijking met intramusculaire depot medicatie, blijkt dat patiënten die penfluridol gebruiken meer therapietrouw zijn.(Soares and Lima 2006)

Ondanks het grote voordeel van penfluridol wat betreft de therapietrouw, is het oorspronkelijke farmaceutische bedrijf dat penfluridol produceerde (Jansen Cilag), gestopt met de productie van dit eerste-generatie antipsychoticum in 2009. Reden voor dit besluit is niet bekend, maar aangenomen wordt dat de productie is stopgezet omdat de medicatie commerciële potentie mist. Janssen Cilag is ook producent van tweede-generatie antipsychotica (risperidon), dat een economisch voordeel biedt voor de fabrikant. Inkomsten uit één jaar behandeling met oraal risperidon zijn 2,25 maal zo hoog als voor penfluridol en inkomsten uit langwerkende risperidon injecties zijn zelfs 26 maal zo hoog als penfluridol. Dus, naast het mogelijke voordeel wat betreft therapietrouw, is penfluridol ook goedkoper dan orale tweede-generatie neuroleptica die tegenwoordig vaak gebruikt worden (waaronder olanzapine, quetiapine, aripiprazol). Mogelijk als gevolg van deze lage financiële winst, is penfluridol niet gepromoot. Vanuit een economisch oogpunt is productie van een oud antipsychoticum dat goedkoper is dan een tweede generatie antipsychoticum niet aantrekkelijk voor andere farmaceutische bedrijven. Ze zullen liever investeren in een nieuw medicijn met patent dat daardoor meer rendabel is.

Gelet op het klinische belang van penfluridol, heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) in Nederland ervoor gezorgd dat de productie van penfluridol wordt gegarandeerd door het verordenen van een farmaceutisch bedrijf in Nederland. Daarom wordt penfluridol nog voorgeschreven in Nederland bij patiënten met schizofrenie en andere psychotische stoornissen, en wordt het middel het meest voorgeschreven bij patiënten die therapietrouwheidsproblemen hebben. Het gebruik van penfluridol in Nederland is toegenomen met 30% in de jaren 2006 - 2010. De reden voor deze toename van het gebruik van penfluridol kan zijn dat (sommige) psychiaters het gebruik van penfluridol aanmoedigen boven andere orale neuroleptica, omdat patiënten betere therapietrouw tonen met penfluridol. Penfluridol is ook beschikbaar in andere Europese landen, waaronder Oostenrijk, België, Frankrijk en Duitsland, maar ook in een aantal ontwikkelingslanden (Haïti, Filippijnen) en de verwachting is dat er een wereldwijde belangstelling voor dit middel zal zijn vanwege de lage

kosten en het wekelijkse orale doseringsschema.

Omdat bijna alle studies naar de effectiviteit van penfluridol in de jaren 1970 en 1980 werden uitgevoerd, is het onbekend of penfluridol verschilt in therapietrouw, werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid en kosteneffectiviteit in vergelijking met de tweede-generatie antipsychotica. (Soares and Lima 2006) Als penfluridol leidt tot verhoogde therapietrouw, kunnen we minder recidieven, hogere kwaliteit van leven, lager aantal suïcides, minder (ernstige) crisissituaties en minder (on)vrijwillige ziekenhuisopnames verwachten. Dit laatste kan een belangrijk financiële gewin van penfluridol zijn ten opzichte van andere orale neuroleptica, aangezien ziekenhuisopnames het grootste deel vormen van het budget in de geestelijke gezondheidszorg. (Hoof, Knispel et al. 2012)

Deze studie zal onderzoek doen naar de verschillen in effectiviteit van penfluridol ten opzichte van de tweede-generatie neuroleptica. Indien penfluridol de therapietrouwheid verhoogd, zal dit leiden tot betere behandeling en vermindering van de totale kosten voor de behandeling van patiënten met een psychotische stoornis.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de tijd tot medicatie discontinuatie van penfluridol (acemap; oraal langwerkend neurolepticum) te bepalen, in vergelijking met de tweede generatie orale neuroleptica (olanzapine, risperidon) met behulp van een open-label gerandomiseerde gecontroleerde trial in 180 patiënten.

Secundaire doelen zijn het bepalen van de reden voor stopzetting van de behandeling, de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid, houding ten opzichte van de medicatie, subjectief welzijn, inzicht, gezondheidszorg gerelateerde kosten en kwaliteit van leven.

Onze hypothese is dat er significante verschillen zullen zijn in tijd tot medicatie discontinuatie en effectiviteit van penfluridol in vergelijking met orale tweede-generatie neuroleptica (olanzapine en risperidon) die variaties in de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid en kosten zullen weergeven. Onze hypothese is dat penfluridol in vergelijking met orale tweede-generatie neuroleptica (olanzapine en risperidon), een betere therapietrouwheid (primaire uitkomstmaat) zal laten zien en daardoor lager gebruik van de gezondheidszorg en dus lagere kosten. Ook veronderstellen we dat een hoger niveau van ernst van de symptomen, meer bijwerkingen, weinig ziekte-inzicht, negatieve houding ten opzichte van de medicatie en lager subjectief welzijn geassocieerd zijn met lagere therapietrouwheid en daardoor geassocieerd met meer recidieven die zullen leiden tot meer gebruik van de gezondheidszorg en dus hogere kosten.

Onderzoeksopzet

Ontwerp: Open label, gerandomiseerd onderzoek bij 180 patiënten

Duur: 4 jaar

Follow-up: 12 maanden

Omgeving: Dit is een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial in Nederland, ondersteund door het Nederlandse Psychose Consortium. Acht instellingen voor geestelijke gezondheidszorg zullen samenwerken: Academisch Medisch Centrum (Amsterdam), Bavo Europoort (Rotterdam), Delta Psychiatrisch Centrum (Poortugaal), GGZ Breburg Groep (Tilburg), GGZ Noord Holland Noord (Heiloo), GGZ Westelijk Noord-Brabant (Halsteren), Maastricht universitair Medisch Centrum (Maastricht) en Yulius (Rotterdam). Samen behandelen deze centra meer dan 6000 patienten met een psychotische stoornis.

De psychiaters die de studiemedicatie voorschrijven en de patiënten zijn niet geblindeerd voor de interventie (open label studie) vanwege de verschillende doseringsschema's van de neuroleptica (wekelijks versus dagelijks). Maar hoewel in theorie dit probleem overkomelijk is, hebben we gekozen voor een open label studie vanwege de belangrijke voordelen. Een open klinische studie met zo weinig exclusiecriteria als mogelijk lijkt het meest op de klinische praktijk. (Fleischhacker, Keet et al. 2005) Wanneer patiënten en hun behandelende psychiaters niet geblindeerd zijn voor de toegewezen behandeling, weerspiegelt dit de dagelijkse klinische praktijk, waardoor het proces van externe validiteit verhoogd wordt. Ook zal dit aanvaardbaarheid van de studie vergroten bij patiënten en psychiaters, die tot een groep patienten zal leiden, die

representatief is voor een normale psychiatrische populatie, waardoor de externe validiteit verder vergroot wordt. (Kahn, Fleischhacker et al. 2008) Ook zou de ingewikkelde logistiek van een dubbelblinde studie de haalbaarheid van deze studie in gevaar brengen, wat leidt tot de inclusie van een geselecteerde groep patiënten. Aangezien selectie bias één van de meest ernstige problemen is bij de interpretatie en generaliseerbaarheid van een studie (Fleischhacker, Keet et al. 2005), overwint dit open gerandomiseerde ontwerp hopelijk dit bias probleem.

Ondanks de open-label kenmerken van de studie, zullen we in staat zijn om valide resultaten te genereren, die gevolgen hebben voor de klinische praktijk. Van alle studiemedicatie is aangetoond dat zij gunstige antipsychotische effecten hebben. We hebben geen redenen om te geloven dat artsen en patiënten denken dat een van deze medicijnen meer effect heeft op de positieve symptomen dan de andere medicijnen, waardoor het placebo-effect te minimaliseren is. Daarnaast zal in het onderzoek gegevens over de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid, houding ten opzichte van de medicatie, subjectief welzijn, ziekte-inzicht, gezondheidszorg gerelateerde kosten en kwaliteit van leven worden verzameld op baseline, na drie maanden en na 12 maanden follow-up door getrainde beoordelaars die blind zijn voor de interventie conditie.

Demografische kenmerken zullen bij aanvang worden geregistreerd inclusief leeftijd, geslacht, geboorteland (patiënt, vader en moeder), sociaaleconomische status, opleidingsniveau, leeftijd van ontstaan en duur van onbehandelde psychose. Bovendien zal de volledige psychiatrische diagnose (DSM-V) van patiënten op alle vijf assen worden geregistreerd door de behandelend psychiater, alsmede de datum van het eerste contact met geestelijke gezondheidszorg. Op 2, 4, 6, 8, 10, 12 weken en 6, 9 en 12 maanden zal informatie over therapietrouw verzameld worden vanuit de deelnemende centra. Therapietrouw zal worden gemeten door pillen te tellen in de deelnemende instelling, waarbij pillen die nog in de medicatiedoos zitten worden geteld. Daarnaast wordt de Brief Adherence Rating Scale (BARS) (Byerly, Nakonezny et al. 2008) gebruikt, welke wordt afgenomen door de psychiatrisch verpleegkundigen. Zij kunnen niet worden geblindeerd voor de interventieconditie aangezien het noodzakelijk is te weten welke medicatie wordt gebruikt om deze variabelen scoren. Dit komt omdat penfluridol wekelijks wordt ingenomen, terwijl de andere geneesmiddelen dagelijks worden ingenomen. Gezien deze feiten, is totale blinding van deze beoordeling niet haalbaar. Belangrijk is dat alle beoordelaars onafhankelijk zijn, niet zijnde artsen die de patiënten behandelen of één van de betrokken onderzoekers. De bloedspiegel van de gebruikte medicatie zal worden bepaald om de therapietrouw op baseline, na drie maanden en na twaalf maanden follow-up te beoordelen en analyseren.

Randomisatie

Computer gegenereerde randomisatie gebeurt per instelling, met behulp van het programma Research Randomizer (www.randomizer.org) (Urbaniak en Plous 2013) volgens een 2:1:1 verdeling in 3 groepen: (a) penfluridol groep of (b) olanzapine groep of (c) risperidon groep. Aan de hand van een power-analyse (zie C1 Onderzoeksprotocol paragraaf 4.4 sample size berekening) worden 90 patiënten gerandomiseerd in groep (a) en worden 90 patiënten gerandomiseerd in groep (b) of groep (c). Wanneer patiënten olanzapine gebruiken kunnen ze niet worden gerandomiseerd in groep (b) en worden ze gerandomiseerd in groep (a) penfluridol wekelijks of groep (c) risperidon dagelijks. Hetzelfde geldt wanneer de patiënten risperidon gebruiken; ze kunnen dan niet worden gerandomiseerd in groep (c) en worden gerandomiseerd in ofwel groep (a) penfluridol wekelijks of (b) olanzapine dagelijks.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep (a) krijgt penfluridol eenmaal per week oraal, groep (b) krijgt olanzapine eenmaal daags oraal en groep (c) krijgt of risperidon eenmaal daags oraal, zoals voorgeschreven door de behandelend psychiater volgens de richtlijnen voor het voorschrijven van medicatie. Als aanpassing van de dosering nodig is volgens de behandelend psychiater, zijn deze toegestaan als deze vallen binnen richtlijnen voor het voorschrijven van medicatie.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die aan deze studie deelnemen, ondergaan 3 extra onderzoeken. Deze bestaan elk uit een interview, lichamelijk onderzoek en bloedafname. In Bijlage 4 van E1. Informatiebrief voor de proefpersoon, staat een stroomdiagram met alle extra onderzoeken die worden gedaan. Op 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 weken en 6, 9 en 12 maanden wordt door de behandelend verpleegkundige tijdens reguliere controles gevraagd naar het gebruik van de studiemedicatie.

De belasting van dit onderzoek is minimaal omdat de extra onderzoeksmomenten worden ingepland aansluitend aan reguliere controle afspraken. Ook zijn de risico's van dit onderzoek minimaal omdat de studiemedicatie die gebruikt wordt, medicatie betreft die op dit moment ook in reguliere behandeling van patienten met een psychotische stoornis gebruikt wordt. Bijwerkingen van alle studiemedicatie is bekend bij de behandelend psychiater en adequate behandeling hiervan indien nodig is mogelijk.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een patient voldoen aan alle van de volgende criteria:

- 1 leeftijd 18-65 jaar
- 2 psychotische stoornis, zoals schizofrenie, schizo-affectieve stoornis, waanstoornis of psychose niet anders gespecificeerd
3. behandeling poliklinisch (aan het begin van de studie)
4. behandelend psychiater van de patiënt besluit dat het passend is (gebaseerd op klinisch oordeel, richtlijnen, de geschiedenis en de symptomen van de patiënt) om voor te schrijven ofwel penfluridol, olanzapine of risperidon en dat hiervoor geen contra-indicaties bestaan
5. patiënt is bereid om orale neuroleptica te gebruiken, met inbegrip van penfluridol, olanzapine of risperidon
6. patient moet informed consent kunnen geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan één van de volgende criteria voldoet zal worden uitgesloten van deelname aan deze studie:

- 1 rechterlijk bevel waarin wordt verklaard dat het nemen van medicatie is verplicht
2. patient heeft in de afgelopen 6 maanden penfluridol gebruikt
3. ernstige en instabiele lichamelijke medische toestand
4. onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal
5. zwangerschap
6. patient is adequaat ingesteld op antipsychotica

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acemap
Generieke naam:	penfluridol
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	risperdal
Generieke naam:	risperidon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	zyprexa
Generieke naam:	olanzapine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-003834-21-NL
CCMO	NL51189.078.14