

De haalbaarheid van het gebruik van een subtherapeutische dosis piracetam als marker voor therapietrouw

Gepubliceerd: 22-06-2023 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Nagaan of het haalbaar is een subtherapeutische dosis piracetam te gebruiken als marker voor therapietrouw door te bepalen of deze subtherapeutische dosis een detecteerbare concentratie in de urine veroorzaakt

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Subtherapeutische dosis piracetam als marker voor therapietrouw

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

n.v.t. (zie uitleg onder vraag C21)

Aandoening

De studie wordt uitgevoerd in gezonde vrijwilligers met als doel te onderzoeken of er een meetbare concentratie piracetam in de urine ontstaat na subtherapeutisch dosering piracetam. Er wordt dus geen effect op een aandoening onderzocht.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adherence tracer, Drug adherence, kwantitatieve urineanalyse, subtherapeutische dosering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de detecteerbaarheid van piracetam in de urine na inname van de subtherapeutische doses met behulp van High-Performance Liquid

Chromatography-tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS)

Secundaire uitkomstmaten

Bepalen van de piracetam urineconcentraties na therapieontrouw van twee dagen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie met gezonde vrijwilligers zal een subtherapeutische dosis piracetam testen als een therapietrouw marker om de haalbaarheid te beoordelen van het gebruik ervan in een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de werkzaamheid van dexamfetamine bij cocaïnegebruiksstoornis (CUD) met comorbide opioïde gebruiksstoornis (REDUCE-trial).

De therapietrouw aan de studiemedicatie in de REDUCE-trial zal worden beoordeeld door tweemaal per week een urineanalyse uit te voeren op de aanwezigheid van dexamfetamine. Om de therapietrouw in de placebogroep te bepalen, moeten de tabletten worden geformuleerd met een marker die in de urine kan worden opgespoord. Het is noodzakelijk de therapietrouw binnen de REDUCE-trial te beoordelen, aangezien stimulerende middelen zullen worden verstrekt aan patiënten die afhankelijk zijn van stimulerende middelen. Bovendien zorgt het toezicht op de therapietrouw ervoor dat de werkzaamheid wordt vastgesteld wanneer de medicatie in de juiste dosis en frequentie wordt

ingenomen. Een lage mate van therapietrouw aan studie medicatie is vooral een probleem bij klinische studie met verslaafde patiënten, waarbij 10% van de deelnemers nooit een dosis inneemt.[2] Bovendien zijn relatief lage therapietrouwpercentages (39-42%) gebruikelijk voor deze patiënten populatie.[3][4] De werkzaamheid en veiligheidseffecten kunnen worden onderschat als gevolg van het niet innemen van de studiemedicatie. Aangezien ook is vastgesteld dat therapietrouw aan placebo een voorspeller van betere behandelresultaten, is het belangrijk dit ook te beoordelen.[5]

In de literatuur zijn verschillende markers voor het beoordelen van medicatietrouw beschreven.[1][7-12] Geen van deze eerder gebruikte markers kwam echter in aanmerking voor gebruik binnen de beoogde patiënten populatie. Ten eerste was de meting van adherentie voor sommige markers gebaseerd op urinekleuring (methyleenblauw, fenolrood, fluoresceïne, fenazopyridine) die zichtbaar zou zijn voor patiënten die aan het onderzoek deelnemen. Ten tweede worden sommige markers (riboflavine, kinine) verstoord door inname van voeding of vitaminen.[1] Bovendien wordt de inzet van sommige markers beperkt door het optreden van bijwerkingen (fenobarbital).[10][11] Tenslotte zou de lange halfwaardetijd van de therapietrouw markers bromide en digoxine niet passen bij de tweemaal per week uit te voeren urineanalyse, waarbij het niet innemen van studiemedicatie voor enkele dagen zou worden gemaskeerd.[7-9] Daarom werd gezocht naar een geschikte marker voor de REDUCE-trial.

De ideale marker is niet toxisch en potentieel detecteerbaar in de urine bij een subtherapeutische dosis. Daarom is een geneesmiddel met een relatief hoge therapeutische dosis, een hoge biologische beschikbaarheid, een hoge onveranderde renale klaring en een laag levermetabolisme gunstig. Door deze factoren is het waarschijnlijk dat bij een subtherapeutische dosis detecteerbare hoeveelheden in de urine aanwezig zijn. Bovendien moet de halfwaardetijd van de marker overeenkomen met de tweewekelijkse urineanalyses voor therapietrouw. Van alle in Nederland toegelaten geneesmiddelen bleek piracetam aan de meeste criteria te voldoen. Piracetam is een goed verdragen therapie en in Nederland geregistreerd voor de behandeling van duizeligheid. De dagelijkse therapeutische inname is 2400 mg met een volledige biologische beschikbaarheid, geen levermetabolisme en een renale klaring van ongeveer 90%.[13] De kans op interferentie met voorgeschreven piracetam is gering, aangezien in 2021 slechts 740 patiënten het middel in Nederland gebruikten.[14]

De subtherapeutische dosis piracetam is berekend aan de hand van de EMA-guidelines voor gedeelde productiefaciliteiten.[15] Deze richtlijn bevat acceptatiegrenzen van kruisbesmetting tussen geneesmiddelen in multifunctionele productieprocessen. Deze grenzen zijn gebaseerd op de afwezigheid van een therapeutisch of toxicologisch effect van de residuen van een actief geneesmiddel.[15] De Permitted Daily Exposure (PDE) wordt berekend met behulp van alle beschikbare farmacologische en toxicologische gegevens, waaronder zowel niet-klinische als klinische gegevens, om veilige drempelwaarden te bepalen. De PDE vertegenwoordigt een stofs specifieke dosis waarvan het

onwaarschijnlijk is dat deze schadelijke effecten veroorzaakt als een persoon een leven lang aan of onder deze dosis wordt blootgesteld. De PDE voor piracetam werd berekend op 8 mg (Appendix I studieprotocol). Aangezien de patiënten in de REDUCE-trial één, twee of drie placebotabletten per dag krijgen, is het de bedoeling om 2,5 mg piracetam toe te voegen per placebotablet. Als de in de literatuur bekende urineconcentratie van piracetam bij dagelijkse inname van 800 mg wordt geëxtrapoleerd naar 2,5 mg, wordt een meetbare urineconcentratie van 200 ng/ml verwacht.[16] Bij gezonde vrijwilligers moet echter eerst worden bevestigd of er daadwerkelijk detecteerbare piracetamconcentraties in de urine worden uitgescheiden.

De referenties zijn te vinden op blz. 25-26 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

Nagaan of het haalbaar is een subtherapeutische dosis piracetam te gebruiken als marker voor therapietrouw door te bepalen of deze subtherapeutische dosis een detecteerbare concentratie in de urine veroorzaakt

Onderzoeksopzet

Prospectief, monocenter, open-label, ongecontroleerd onderzoek bij 10 gezonde vrijwilligers die verschillende subtherapeutische doses piracetam zullen krijgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle geincludeerde deelnemers nemen eenmaal per week een subtherapeutische dosis piracetam in volgens het onderstaande schema: Week 1 (dag 1): 7,5 mg (6 tabletten) Week 2 (dag 1): 5 mg (4 tabletten) Week 3 (dag 1): 2,5 mg (2 tabletten) Week 4 (dag 1): 1,25 mg (1 tablet) 24 en 72 uur na inname van de wekelijkse dosis leveren de deelnemers urine in

Inschatting van belasting en risico

Zoals beschreven onder E9, zijn de risico's voor de deelnemers binnen dit onderzoek verwaarloosbaar.

Deelnemers hebben zelf geen baat bij deelname aan dit onderzoek. Maar door deel te nemen, helpen deelnemers om in de toekomst betrouwbaar te onderzoeken of een medicijn goed werkt in een onderzoek. Dit kan dienen als motivatie voor deelnemers om deel te nemen aan het onderzoek en als voordeel worden ervaren. Deelname aan deze studie kan nadelen hebben. De belasting van deze studie omvat 10 bezoeken aan de behandellocatie. De inname van respectievelijk zes en vier tabletten (in week 1 en week 2) kan door de deelnemers als belastend worden ervaren. Daarnaast kunnen de deelnemers het inleveren van urine als onhygiënisch of ongemakkelijk ervaren. Deelname aan het onderzoek kost de

deelnemers extra tijd en ze moeten zich houden aan de afspraken die bij het onderzoek horen.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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 dit onderzoek moet aan alle volgende eisen worden voldaan
voldaan zijn:

1. Leeftijd $\geq$ 18 jaar;

2. In staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming (informed consent) te geven;
3. In staat en bereid om urinemonsters af te geven voor analyse;
4. In staat en bereid om meerdere tabletten in te nemen op dag één van elke studieweek (6 tabletten van 1,25 mg in week 1; 4 tabletten van 1,25 mg in week 2 ; 2 tabletten van 1,25 mg in week 3 en 1 tablet van 1,25 mg in week 4)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentie*le proefpersoon die voldoet aan een van de volgende criteria wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

1. Huidige voorgeschreven behandeling met piracetam;
2. Zwanger of lacterend;
3. Criteria betreffende de volgende contra-indicaties voor piracetam:
 - Cerebrale bloeding;
 - Huntington's chorea;
 - Overgevoeligheid voor pyrrolidederivaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 04-07-2023

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam:	Nootropil
Generieke naam:	Piracetam
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTRn.v.t.ziedocum-NL
Ander register	In afwachting van NCT nummer (clinicaltrials.gov), voor registratie zie document K6. 'Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt'
CCMO	NL84344.041.23

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-08-2023
Datum resultaten gemeld:	29-08-2024
Totaal aantal deelnemers:	10

Datum eerste publicatie onderzoek

29-08-2024