

Klinické hodnocení nefarmakologické a farmakologické léčby závislosti na metamfetaminu

Akronym: EMICT

Výzkumný záměr

Zkrácená ideová verze

Autor: Roman Gabrhelik, Ph.D.

Klinika adiktologie, 1. LF UK v Praze a VFN v Praze

(verze 3 z 15. 3. 2013)

Souhrn:

Zneužívání metamfetaminu (MA) je prioritou v léčbě a výzkumu závislostí v ČR a stává se prioritou v celosvětovém měřítku. V současné době vykazuje psychosociální léčba závislosti MA nízkou účinnost. Žádný lék nevykazuje konzistentní účinnost při léčbě závislosti na MA.

Cíle projektu jsou ambiciózní a jedinečným způsobem propojují nové - high-tech - přístupy ve výzkumu závislostí. Plánujeme zkoumat účinnost incentivní terapie (contingency management) a farmakologického typu léčby (dextroamphetamine s postupným uvolňováním) u pacientů závislých na MA.

Celkem jsou plánovány dvě randomizované kontrolované klinické studie, které budou probíhat ve dvou fázích projektu, společně s využitím ekologického momentální hodnocení (umožňující sběr dat v reálním case, v reálném prostředí, s reálnou osobou). EMA, neboli ambulatorní monitoring vitálních funkcí nám umožní sledovat v bezpečnost pacientů v klinických studiích (např. panuje obava, že MA zvyšuje krevní tlak a tudíž můžeme využít HRV, monitoring srdečního rytmu, krevní tlak, tepovou frekvenci). Takové použití vyspělých technologií může výrazně zvýšit bezpečnost pacientů v klinických zkouškách léčiv, stejně jako může vést k pokroku v léčebných intervencích, které jsou uzpůsobeny pacientovi na míru.

Synopse projektového záměru

Plánovaný výzkum 1) navrhuje výzkum s významným dopadem, kterým se otevrou nové možnosti v léčbě závislosti na metamfetaminu (MA), 2) navrhovaný systém léčby je velmi inovativním přístupem, který má potenciál transformovat vnitrooborový pohled na závislost. Navrhovaný výzkum vychází z klinického výzkumu, ale také odráží myšlenky podstatně odlišné od těch, které již byly sledovány jinými výzkumníky. Složitost designu výzkumu a propojenost výzkumu s moderními technologiemi také výrazně snižuje pravděpodobnost, že tento záměr bude financován prostřednictvím konvenčních grantových mechanismů.

(Zne)užívání metamfetaminu (MA) je na vzestupu v Evropě (EMCDDA) a po celém světě (OSN) a stává se prioritou v léčbě a výzkumu závislostí. Užívání MA je spojeno s vážnými fyzickými a psychickými poškozeními, včetně drogové závislosti, deprese, sebevražd, úzkostí, psychóz, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací a úmrtí [1].

Psychologické intervence jsou léčbou první volby, ale mají slabou účinnost [2]. Obvykle se skládá z poradenství, motivačních pohovorů, prevence relapsu, a sociální intervence [3]. Zavedení farmakoterapie u jiných závislostí (tabák, alkohol, a opiáty) vedlo k velkému zlepšení v léčbě. Ačkoli je hledání efektivního léčiva v běhu, žádný lék, který ukazuje konzistentní účinnost při léčbě závislosti MA zatím není znám [4]. Objev účinné farmakologické léčby závislosti na MA by mít velmi významné důsledky pro léčbu v ČR, ale i na celém světě.

Očekáváme, že *high-tech doplňky* k psychosociálním léčebným intervencím a k farmakoterapii by přispěly ke zvýšení účinnosti, vedly ke snížení celkové doby léčby, stejně jako ke snížení personálních, institucionálních a finančních nákladů. Pokud je nám známo, že žádné klinické studie využívající nových špičkových technologických zařízení v oblasti bezpečnosti pacientů a posuzování léčebných zásahů v navrhované míře, neexistují. Navrhovaný projekt překračuje dosavadní studie a může vest k posunu paradigmatu v designu klinických studií zkoumajících účinnost léku. Pomocí nových přístupů v klinických studiích by kromě oblasti závislostí měly obrovské důsledky i pro sousední oblasti výzkumu a léčby.

Sustained-release dextroamphetamine (SR d-amphetamine): překrývá několik biologických a behaviorálních vlastností stimulačních drog. Užitečnost agonisty d-amfetaminu byla identifikována v podobě perspektivní náhradní strategie pro závislost na amfetaminu např. [5].

Contingency Management, Incentivní terapie (CM): je používán jako přímá terapeutická intervence a jako nástroj podpory léčby [6].

Nové přístupy k sběru dat: Ekologické momentální posouzení (EMA) nebo experienční sampling umožňují opakované shromažďování dat v reálném čase na chování zkoumaných subjektů a na měření zkušeností v jejich přirozeném prostředí [7]. EMA poskytuje vědecky podložené informace potřebné pro rozvoj ekologických momentálních intervencí (EMI), jako nových přístupů v léčbě.

Nové přístupy k léčbě: Ekologické momentální intervence: metody zahrnující léčbu, která je poskytována lidem v jejich každodenním životě a v přirozených prostředích [8]. Technologie jsou zaváděny v léčebných procesech tak, aby se staly aktivními prvky při stimulaci změny zdravého chování [9]. Použití EMI jako prostředku aktivní asistované technologie léčby, která je použita ke změně týkajících se chování ve zdravotnictví je slibná, ale stále se jí dostává málo pozornosti [10].

1 Cíle projektu

Cílem je *zkoumat účinnost nefarmakologických i farmakologických možností léčby závislosti u pacientů závislých na metamfetaminu*. Celkem je plánována realizace dvou randomizovaných kontrolovaných studií, které jsou vzájemně provázány, společně s použitím tzv..

2 Cíle projektu

Primární Cíle:

- 1) Zkoumat u pacientů závislých na MA účinnost psychosociální (incentivní terapie) a farmakologické (dexamphetaminu s postupným uvolňováním) léčebné intervence jako podpůrné prostředky, ve srovnání s obvyklou léčbou doplněnou o nepodmíněné finanční pobídky.
- 2) Zajímat se budeme o efektivitu léčby stejně jako o hlediska fyzického a duševního zdraví, sociální fungování (včetně kriminality), a kvalitu života.

Sekundární Cíle:

- 3) Zkoumat, které skupiny pacientů na začátku studie diferencovaně předvídat výsledek léčby (matching pacienta v léčbě).
- 4) Pro zjištění, které parametry ekologického momentálního posouzení v průběhu léčby pomáhají predikovat výsledek léčby.
- 5) Zkoumat účinek přerušení farmakologických a psychosociálních intervencí, pokud jde o užívání metamfetaminu.
- 6) Zkoumat náklady a přínosy a nákladovou efektivnost experimentálních intervencí podporujících běžnou léčbu, ve srovnání s běžným typem léčby.

Obecné výzkumné otázky:

Byla každá část projektu realizována podle plánu, pokud jde o vstup, proces a výstup? 2) Jak jsou nová EMA zařízení a postupy zažité výzkumnými subjekty, pokud jde o fyzické pohodlí a kompatibilitu s jejich každodenním životem? 3) Jaké jsou zkušenosti léčebného personálu s EMA zařízeními a softwarem a jak se toto promítlo do interakce pacient-zdravotnický personál (včetně nových typů výzkumných bias)?

3 Výzkumný design

Navrhujeme provedení dvou randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), ve kterých incentivní terapie (CM, RCT-1) a SR-dexamphetamine (SR-DA, RCT-2) jsou nové intervence pro léčbu závislosti MA, přičemž zároveň bude použito EMA. Dále budou provedeny doplňkové kvalitativní studie v průběhu celého projektu.

4 Cíle randomizovaných kontrolovaných studií

RCT-1: V první - open-label, s paralelními skupinami - RCT budeme zkoumat účinnost 12 týdnů trvajícího CM jako "podpůrnou intervenci" při léčbě jako obvykle (TAU) ve srovnání s TAU, která bude doplněna o nepodmíněné finanční pobídky u pacientů závislých na MA zařazených v ambulantní léčbě. Bude použito EMA.

RCT-2: Ve druhé - dvojité zaslepené, placebem kontrolované, s paralelními skupinami - RCT budeme zkoumat účinnost 12 týdnů trvající léčby SR-dexamphetaminem jako "podpůrnou intervenci" při léčbě jako obvykle (TAU) ve srovnání s TAU plus placebo u pacientů závislých na MA zařazených v ambulantní léčbě. Bude použito EMA.

5 Obecný design dvou randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs)

Obecný design je následující: 1) pacienti žádající o léčbu projdou kvalifikační / hodnotící fází, 2) Kritériem pro zařazení pacientů, kteří poskytnou počáteční informovaný souhlas, je, že absolvují týdenní vstupní period, 3) po uplynutí této doby poskytnou pacienti konečný informovaný souhlas a budou náhodně, 4) zařazení do 12-týdenní experimentální fáze studie, kdy obdrží buď TAU pouze nebo experimentální intervenci jako "add on" k TAU. 5) Po 12 týdnech bude experimentální intervence u konce, pacienti budou dostávat nejlepší dostupnou léčbu (ale ne experimentální intervenci) a bude zahájena 12-týdenní fáze sledování. 6) Po 12-týdnu bude účast pacienta na studii u konce.

Participant: Účast na studii je podmíněna kritérii vstupními (např. Věk 18 a více, MKN-10 dg. Závislosti na MA, pravidelné užívání MA min. měsíc před vstupem do studie, poskytnutí informovaného souhlasu atd. Pouze u RCT s SR-dexamphetaminem: Alespoň jeden neúspěšný pokus o léčbu závislosti na MA.) a vylučujícími (např. Závažné komorbidní onemocnění psychiatrické nebo jiný typ kontraindikace, participace v jiné klinické studii atd.).

Další kritéria vyloučení, která se vztahují pouze RCT, ve kterých je předepsán SR-dexamphetamin: Historie závažných zdravotních komplikací (např. kardiovaskulární onemocnění, vysoký krevní tlak, jaterní či ledvinné selhání) nebo psychiatrických (např. akutní psychóza nebo sebevražedné úmysly), problémy, které představují kontraindikaci pro předpis SR-Dexamphetaminu; Aktuální užívání inhibitorů monoaminooxidázy, které by mohly negativně ovlivnit předepisování SR-Dexamphetaminu; historie (závažných) nežádoucích účinků, spojených s užitím (SR-) dexamphetaminu (jako: nesnášenlivost nebo alergie), těhotenství, úmysl otěhotnět nebo (pokračování) kojení.

Poznámky: Další diagnózy poruchy s užíváním (zneužívání nebo závislost) není vylučujícím kritériem, protože komorbidita v této populaci pacientů MA závislých je vysoká a chceme zůstat co nejbližší k "reálnému světu klinické situace", jak je to možné, s cílem zvýšit zobecnitelnost přehled výsledků randomizované kontrolované studie.

Baseline, outcome, a follow-up assessmenty a nástroje:

Assessment bezpečnosti pacienta: Všichni pacienti v baseline a Týdnu 12. Follow-up assessment proběhnou 6 a 12 týden po ukončení experimentální fáze. Plánujeme použít: Time-Line Follow-Back; European Addiction Severity Index (EuropASI).

Craving: Brief Substance Craving Scale; Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-SCID).

Mentální zdraví: Beck Depression Inventory; Beck Anxiety Inventory, Epworth Sleepiness Scale; Perceived Stress Scale.

Assessment (lékařské) bezpečnosti:

Vstup: participanti budou důkladně vyšetřeni

Obě RCTs: Vitální funkce, vedlejší účinky a hmotnost budou sledovány a zaznamenávány při každé návštěvě. Vedoucí lékař bude zodpovědný za sledování bezpečnosti pacientů zapojených do projektu.

RCTs s léčivem: Hematologie a krevní zkoušky se budou konat na počátku, týden 4, týden 9 nebo 8 a ve 12. týdnu. Těhotenské testy budou muset absolvovat subjekty ženského pohlaví jednou týdně pomocí Mamatestu (Green-Swan Pharmaceuticals). Tělesné vyšetření a samostatné EKG se bude opakovat v týdnu 4, týden 8, týden 12. Vitální funkce budou také průběžně sledovány a zaznamenávány EMA. Nežádoucí účinky budou při medikaci posuzovány při každé návštěvě. Záchranný postup bude řešen na základě návodu.

Follow-up: Vitální funkce, vedlejší účinky, hmotnost, hematologické, biochemická vyšetření krve se budou konat 6 a 12 týdnů po posledním plánovaném podání léků.

Odměny pacientům: V obou RCT budou dotyčné osoby kompenzovány Kč 1.400,- s cílem dosažení compliance s EMA zařízením. Subjekty budou odměňováni Kč 780 také za dvě navazující návštěvy.

Primární, sekundární a další měření výsledků: Primární výsledek pro obě RCT jsou nejdelší doba abstinence od MA, určeno analýzou moči. Zmeškaná naplánovaného odevzdání moči je považováno za MA-pozitivní. Sekundární výstupy pro obě RCT jsou: procento MA v moči nejméně ve čtyřech po sobě jdoucích týdnech abstinence od MA, a nejméně v osmi po sobě jdoucích týdnech abstinence od MA. Vedle toho, ukazatele nepřímo související s MA, sekundární výsledky týkající se setrvání v léčbě, compliance, užívání návykových látek (jiné než MA), fyzické a duševní zdraví, sociální fungování (včetně kriminality) a spokojenosti s léčbou. Terciární měření výsledků jsou všechna *Ambulatorní Životní Funkce* (např. srdeční funkce) odebrané v průběhu RCT s komponentou EMA.

Analýza: Data ze studie budou analyzována v rámci intent-to-treat (ITT) přístupu. ITT-populace se skládá ze všech randomizovaných pacientů, kteří prošli alespoň jedním CM (RCT-1), nebo užili alespoň jednu dávku předepsaného léku (RCT-2). Statistiky, které budou použity, jsou podrobně popsány jinde.

Power Sample: Velikosti obou soborů byly vypočítány na základě dat z předchozích zahraničních studií. Velikost souboru pro *RCT-1*: 45 pacientů ve skupině (2 skupiny, experiment a kontrola), *RCT-2*: 77 pacientů ve skupině ($\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$).

Randomizace: Randomizovaný blokový design se stratifikovanými proměnnými.

Zaslepení: První RCT, srovnávající CM s TAU, je open-label studie. RCT-2 je dvojitě slepá.

6 Unikátní prvky randomizovaných kontrolovaných studií

Incentivní terapie, též Contingency Management (CM):

CM bude použito v RCT-1. Cílovým chováním budou MA-negativní výsledky vyšetření moči. CM budou provádět vyškolený personál. Pro CM bude použit model "eskalace a obnovení" pro posílení MA-negativních vzorků moči [11]. Maximální celková odměna (vč. bonusů), tj. po 36 po sobě jdoucích MA-negativních vzorků moči, bude Kč 5.480,-. V kontrolní skupině RCT-1, nonkontingenční pobídky budou nezávislé na výsledcích zkoušek moči. Maximální výše a frekvence nonkontingenční úhrady bude totožná s experimentální skupinou.

Sustained-release dexamphetamine:

Experimentální fáze (12 týdnů): Během experimentální fáze studie budou mít pacienti naplánovány návštěvy 3 krát / týden po dobu 12 týdnů. Kvalitativní zkouška moči na přítomnost či nepřítomnost MA bude provedena při každé návštěvě. Při každé studijní návštěvě, budou provedeny úpravy EMA, kdy bude nezbytné, a budou stažena EMA data.

Administrace/dávkování léků: Pacienti budou muset požit tobolky s dexamphetamine sulfátem s pozvolným uvolňováním nebo s placebem, jedna tobolka během 2 hodin probuzení. Pacienti budou na dávce 60 mg denně od 1. týdne do 12. týdne. Pokud se vyskytnou nepříznivé účinky s vyšší dávkou, bude použito "pravidlo nesnášenlivosti dávky": dojde ke snížení dávky o 50% (30 mg). Aktivní lék bude stejně vypadající jako placebo. Záchranné postupy k zajištění bezpečnosti pokusných budou založeny na manuálu.

Snižování dávky na konci studie: Snížování dávky léků proběhne až po ukončení intervenční části studie a bude trvat cca. 7 dnů. Lék musí být z těla vyloučen do maximálně 10 dnů.

Léková Adherence: Zkoumané léčiva budou vydávána na týdenní bázi prostřednictvím nemocniční lékárny za využití monitorovacího systému lékových událostí (MEMS, Ardex), které jsou umístěny na lékových kontejnerech. Dále EMA bude sloužit jako sekundární index dodržování medikace a bude také ověřovat MEMS. Přítomnost (nebo absence) riboflavinu v moči bude terciární index dodržování užívání léků.

Ecological Momentary Assessment (EMA): Použití EMA (Monitoring Vitálních Funkcí / assessment Nálad a Chování) nám umožní sledovat a hodnotit pacienty, zatímco nejsou přítomni v léčebném zařízení. Pacienti v obou RCT budou vybaveni a vyškoleni v auto-ambulantním monitoringu vitálních funkcí pomocí

EQ zařízení. Na hrudníku umístěné EQ zařízení budou pacienti nosit během experimentálních fází studie v týdnech 1, 5, 9, a 12. Pacienti budou vyzváni, aby nosit na hrudi umístěné EQ zařízení během navržených hodin, v průběhu dne. Na zápěstí umístěné EQ zařízení budou nosit během celého průběhu každého RCT. Údaje z obou, z na hrudníku a na zápěstí umístěného EQ zařízení, budou ukládány na paměťové kartě a stahovány při každé návštěvě zařízení.

EMA Adherence: Údaje od každého pacienta budou shromažďovány průběžně během dne. Přístroj bude sledovat, kdy zařízení není nošeno nebo zda (ne) odpověděl do 10 minut na pobídku elektronického monitorovacího systému.

7 Kvalitativní studie: Výzkum Design a metody

Tři různé kvalitativní studie budou provedeny během celého průběhu projektu. Kromě tří studií bude kladen důraz na výzkum metodické náročnosti a metodologických vlastností (včetně možných nových typů chyb) z EMA v obou RCT.

1) Evaluace procesu implementace projektu

2) Zpětná vazba pacientů ke CM a lékovým intervencím a k EMA zařízením

3) Možnosti designování EMI:

Analýza: Rozhovory budou přepsány doslovně a data budou kódovány pomocí Atlas.ti 7.

8 Jednotlivé fáze realizace projektu

Stupně realizace RCTs	Rok 1				Rok 2				Rok 3			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
RCT 1												
Zpracování dokumentace (zpracování příručky, hodnocení atd.)												
Trénink personálu												
Sběr dat												
Analýzy dat												
Články												
RCT 2												
Zpracování dokumentace (zpracování příručky, hodnocení atd.)												
Trénink personálu												
Sběr dat												
Analýzy dat												
Články												
Qualitative Studies												
Zpracování dokumentace (zpracování příručky, hodnocení atd.)												
Effect Management (sběr dat)												
Studie EMA (sběr dat v každém RCT)												
Návrhy na vývoj EMI												
Průběžné analýzy dat												
Report a články												

9 Finanční prostředky

		RCT-1	RCT-2	RCT-2	Celkem
		12 měsíců	12 měsíců	12 měsíců	
Personální náklady		2 955 307	2 819 443	1 899 240	7 673 990
Vybavení		1 571 954	1 741 705	0	3 313 659
	Equivital	1 415 354	1 715 105	0	3 130 459
	počítač	50 000	25 000	0	75 000
	notebook	105 000	0	0	105 000
	externí HDD	1 600	1 600	0	3 200
Kancelářské potřeby		35 000	35 000	3 400	73 400
Cestovné		115 000	125 000	115 000	355 000
Publikace		30 000	15 000	15 000	60 000
Další náklady		1 116 316	1 950 782	148 422	3 215 520
	konzultace	90 000	90 000	45 000	225 000
	pojištění klinické studie	52 000	400 000	42 000	494 000
	překlady	39 000	58 500	1 400	98 900
	odměny pacientům	117 720	151 432	50 000	319 152
	CM	493 740	0	0	493 740
	screeningy	202 176	418 018	0	620 194
	laboratorní vybavení	121 680	832 832	10 022	964 534
Celkem přímé náklady		5 823 577	6 686 930	2 181 062	14 691 569
Režie pracoviště (20 %)		1 164 715	1 337 386	436 212	2 938 314
Subkontraktování (bez režie)		0	1 355 618	0	1 355 618
	d-amph	0	1 292 009	0	1 292 009
	placebo	0	481	0	481
	capsle	0	10 608	0	10 608
	riboflavin	0	1 164	0	1 164
	taxa laborum	0	51 356	0	51 356
Celkem náklady projektu		6 988 293	9 379 933	2 617 275	18 985 501