

Venlafaxine voor de preventie van oxaliplatin -geïnduceerde perifere neuropathie. Een gerandomiseerd klinisch onderzoek

Gepubliceerd: 01-02-2017 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Gegeven de grote hoeveelheid patiënten met OIPN en de mogelijke gunstige effecten van venlafaxine is dit onderzoek ontworpen. Het is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek om het effect aan te tonen van venlafaxine bij patiënten die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42624

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VENLOX

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

neuropathie, zenuwschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maasstad Ziekenhuis

Overige ondersteuning: uit ziekenhuisbudget

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: oxaliplatin, perifere neuropathie, venlafaxine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van OIPN van graad 1 of meer gedurende de behandeling met oxaliplatin, gemeten middels de adverse events criteria van The National Cancer Institute (NCI-CTCAE). Het primaire eindpunt wordt gemeten na 3 kuren. op dit tijdstip is de cumulatieve dosering oxaliplatin 390 mg/m².

Uit retrospectief database onderzoek blijkt dat neuropathie zich bij deze cumulatieve dosering meestal al heeft gemanifesteerd.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het effect bestuderen van venlafaxine op de incidentie van acute OIPN (NCI-CTCAE scores) bij patientendie behandeld zijn met oxaliplatin chemotherapie
2. Het effect bestuderen van venlafaxine op de maximale ernst van OIPN (NCI-CTCAE scores) bij patientendie behandeld zijn met oxaliplatin chemotherapie
3. Het effect bestuderen van venlafaxine op de onset (eerste symptomen) van chronische OIPN gedefinieerd door de cumulatieve dosering
4. Het effect bestuderen van venlafaxine op de Qualiteit van Leven (QOL) gedurende chemotherapie en na 3, 6 en 12 months oxaliplatin (EORTC QLQ-CIPN20 questionnaire).
5. Het bepalen van de veiligheid van venlafaxine bij patienten behandeld met oxaliplatin chemotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Oxaliplatin is een derde generatie platina-gebaseerd cytostaticum dat toegepast wordt bij de behandeling van colorectaal kanker. Het werkingsmechanisme niet geheel opgehelderd maar het is de hypothese dat oxaliplatin DNA schade veroorzaakt waardoor apoptose in gang wordt gezet. Vergeleken met andere platina-analogen heeft oxaliplatin minder nefrotoxiciteit, minder hematologische toxiciteit en minder gastro-intestinale bijwerkingen. Perifere neuropathie is een bijwerking die zeer veel wordt gezien bij de platina-analogen. De oxaliplatin-geïnduceerde perifere neuropathie (OIPN) heeft zijn unieke spectrum en is geassocieerd met dosis-limiterende toxiciteit. OIPN is een pijnlijke aandoening die gekarakteriseerd wordt door pijn als gevolg van disfunctie van of schade aan het zenuwstelsel op perifeer niveau. Gevolg is een complex geheel met vele symptomen die variëren in aantal en intensiteit in de tijd. Belangrijke onderdelen van neuropathie zijn aanhoudende zenuwpijn en overgevoeligheid. Neuropathische pijn kan zeer invaliderend, ernstig en hardnekkig zijn, waardoor angst en lijden voor individuen.

Sensibiliteitsstoornissen, zoals gedeeltelijk of geheel verlies van gevoel, worden ook vaak waargenomen. Daarnaast zijn er significante psychologische en sociale gevolgen in verband met chronische neuropathische pijn, die bijdragen tot een vermindering van de kwaliteit van leven.

In OIPN worden twee verschillende soorten neuropathie vaak waargenomen: de acute en chronische vorm. Acute neuropathie komt voor bij ongeveer 60% van de patiënten en manifesteert zich vooral als intolerantie voor kou, paresthesie en dysesthesie in de extremiteiten en periorale regio en een onaangenaam gevoel in de keel. Deze bijwerkingen treden meestal op binnen enkele uren na het infuus tot op 1-2 dagen na de eerste behandeling. Acute neuropathie is over het algemeen omkeerbaar en verdwijnt binnen 7-14 dagen. Het mechanisme achter acute neuropathie is onduidelijk, maar experimentele data suggereren dat het wordt veroorzaakt door oxaliplatin die de axonale natrium kanaal functie vermindert door beschadiging van microtubuli.

De chronische vorm van neuropathie duurt langer en wordt geassocieerd met cumulatieve doseringen en een significante vermindering van de kwaliteit van leven. Het wordt gekenmerkt door distale dysesthesie en paresthesie die toenemen in intensiteit en duur van de cumulatieve dosis. Veel patiënten ervaren effecten nog steeds na 12 maanden na beëindiging van de chemotherapie. Het mechanisme dat het meest waarschijnlijk wordt geacht voor chronische neuropathie is ophoping van oxaliplatine in de dorsale wortel ganglia en vervolgens progressief verlies van functie. OIPN symptomen kunnen zo ernstig zijn, dat chemotherapie regimes moeten worden aangepast door uitstel van behandeling, dosisreducties of vroegtijdig stoppen, waardoor de behandeling minder effectief kan zijn.

De behandeling van neuropathie is niet eenvoudig. Patiënten met neuropathische

pijn reageren niet altijd op standaard analgetica zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) en opiaten. De geneesmiddelen die het best bestudeerd en langst gebruikt zijn voor de behandeling van neuropathische pijn zijn antidepressiva en anticonvulsiva. Verscheidene middelen zijn onderzocht en getest voor de preventie en behandeling van neuropathie gevolg van chemotherapie, met wisselend succes. Intraveneuze infusies met calcium en magnesium zijn uitgebreid gebruikt voor het voorkomen van OIPN na eerder gesuggereerde gunstige effecten, maar uit de meest recente studies is gebleken dat het effect van de elektrolyt combinatie niet kan worden aangetoond en mogelijk zelfs negatieve gevolgen heeft voor kankertherapie resultaat.

De werkingsmechanismen van antidepressiva voor de behandeling van neuropathische pijn blijven onzeker. Analgesie treedt vaak bij lagere dosering in en sneller (meestal binnen een paar dagen) dan het begin het antidepressieve effect. Bovendien is er geen correlatie tussen het effect van antidepressiva op de stemming en pijn. Twee belangrijke groepen antidepressiva worden algemeen gebruikt. De oudere tricyclische antidepressiva (TCA) zoals amitriptyline en imipramine, en een nieuwe groep van selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI). De klinische indruk is dat TCA het meest effectief zijn bij de behandeling van neuropathische pijn. Er is geen bewijs dat antidepressiva een preventieve werking hebben bij het voorkomen van de ontwikkeling van neuropathische pijn. ASCO richtlijnen beschrijven een literatuuronderzoek naar mogelijke preventieve en therapeutische maatregelen voor chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie. Twee middelen zijn daarin beschreven die een mogelijke gunstig effect hebben: duloxetine en venlafaxine. Het gebruik van duloxetine, een selectieve serotonine en noradrenaline reuptake inhibitor, is gebaseerd op een prospectief gerandomiseerd klinisch onderzoek. In deze studie, daalde de neuropathie pijn score van 1,06 op een 11-puntsschaal bij proe.

Venlafaxine is een antidepressivum, een serotonine en, in hogere doseringen, een norepinefrine heropnameremmer (SNRI); het heeft therapeutisch effect bij de behandeling van chronische en neuropathische pijn, vooral bij patiënten met diabetes mellitus. Er wordt gesuggereerd dat venlafaxine neuronale natriumkanalen blokkeert en hierdoor zou het nadelige effecten van neurotoxische middelen zoals oxaliplatin voorkomen. Het snelle begin van de werking van de SNRI is een voordeel met betrekking tot de overweging dat verlaging van de dosis oxaliplatine kan worden voorkomen door directe controle van neuropathische symptomen.

Twee case reports beschrijven de succesvolle behandeling van patiënten met ernstige invaliderende OIPN met venlafaxine. Een prospectief onderzoek met venlafaxine was veelbelovend. Het gaf volledige verlichting van neuropathie in 31,3% van de patiënten (n = 54) versus 5,3% in de placebogroep (P = 0,03). Venlafaxine werd over het algemeen goed verdragen, zoals blijkt uit de relatief lage incidentie van bijwerkingen. Misselijkheid, duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid en slapeloosheid waren de meest gerapporteerde bijwerkingen, en zij waren primair van graad 1 en 2. Deze resultaten zijn veelbelovend, maar vanwege de kleine steekproef van de studie en de methodologische beperkingen

ervan wordt het gebruik van venlafaxine niet aanbevolen voor routinematig gebruik in de kliniek, en de auteurs suggereren dat aanvullend onderzoek nodig is om ondersteunende gegevens te verstrekken.

Retrospectief onderzoek in het Maasstad Ziekenhuis liet zien dat bij 92% van de patiënten behandeld met ten minste drie cycli van oxaliplatin, enige vorm van OIPN plaatsvond. Dit percentage is vergelijkbaar met de bevindingen in de literatuur. Dosisverlaging is momenteel de strategie om de symptomen te verlichten. Bij patiënten met een graad 3 of hoger, is het stoppen van oxaliplatin nodig, waardoor de kans op succes van de chemotherapie wordt belemmerd. Sommige patiënten worden gezien door een neuroloog.

Elektromyogrammen (EMG) worden soms uitgevoerd bij deze patiënten de mate van perifere zenuwbeschadiging onderzocht. Voor patiënten met aanhoudende klachten, ofwel anti-epileptica (bijvoorbeeld carbamazepine, pregabaline, gabapentine) of antidepressiva (TCA, venlafaxine) worden voorgeschreven. De keuze voor een specifiek geneesmiddel wordt op basis van de voorkeur van de arts.

Doel van het onderzoek

Gegeven de grote hoeveelheid patiënten met OIPN en de mogelijke gunstige effecten van venlafaxine is dit onderzoek ontworpen. Het is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek om het effect aan te tonen van venlafaxine bij patiënten die worden behandeld met oxaliplatin chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind placebo gecontroleerd fase III onderzoek. Het onderzoek vindt plaats in het Maasstad Ziekenhuis te Rotterdam, het Ikazia Ziekenhuis te Rotterdam, Spijkenisse Medisch Centrum en het Van Weel Bethesda Ziekenhuis in Dirksland. Patiënten die oxaliplatin krijgen als onderdeel van hun adjuvante of palliatieve XELOX kuur (iv oxaliplatin 130 mg/m² elke 3 weken gecombineerd met capecitabine 1000 mg/m² twee maal daags gedurende 2 weken) krijgen gedurende hun gehele kuur (nominaal 6 cycli) venlafaxine of placebo in een dosering van 1 week 37,5 mg gevolgd door 75 mg per dag, na kuur 3 op te hogen op basis van effect naar 225 mg. De inclusie zal ongeveer 2 jaar in beslag nemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd verdeeld over twee groepen: 1) Venlafaxine hydrochloride capsules (XR) 37,5 mg eenmaal daags in week 1 van cyclus 1 gevolgd door tweemaal daags vanaf week 2. Ophogen tot 225 mg is mogelijk, naar inzicht van de oncoloog, na cyclus 3 als OIPN Grade ≥ 2 optreedt. De doseringen zijn gebaseerd op de doseringen in neuropathische pijn bij diabetici.

Inschatting van belasting en risico

Retrospectief onderzoek in het Maasstad Ziekenhuis laat zien dat 92% van de

patienten die behandeld wordt met oxaliplatin, enige vorm van OIPN heeft. Dit percentage wordt ook beschreven in de literatuur. Gegeven de grote hoeveelheid patiënten met OIPN en de mogelijke preventieve en therapeutische effecten van venlafaxine is dit onderzoek ontworpen. Het gebruik van venlafaxine voor neuropathie is gebaseerd op enkele kleine klinische onderzoeken. Dit onderzoek zal bijdragen aan de kennis op dit gebied. Gezien de milde bijwerkingen van venlafaxine en het feit dat dit middel al meerdere jaren op grote schaal wordt toegepast voor andere indicaties wordt geacht dat de balans belasting en risico versus mogelijk gunstige resultaten positief uitvalt.

Contactpersonen

Publiek

Maasstad Ziekenhuis

Maasstadweg 21
Rotterdam 3079 DZ
NL

Wetenschappelijk

Maasstad Ziekenhuis

Maasstadweg 21
Rotterdam 3079 DZ
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)

- 24 jaar of ouder
- oxaliplatin gebruik in XELOX kuur (al dan niet met bevacizumab)
- Performance status minimaal 2 (ECOG) of 60 (Karnofsky)
- getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- deelname aan ander klinisch onderzoek (bv CAIRO, Orchestra)
- Hersen- of leptomeningeale metastasen
- Eerdere behandeling met cisplatinbevattende chemotherapie
- Alcohol verslaving
- (Pre)existerende neuropathie
- Gebruik van anti-epileptica, anti-depressiva, anti-retrovirale middelen, MAO-inhibitors of lithium.
- Gebruik van sterke enzyme modulerende geneesmiddelen (CYP2D6): fluoxetine, bupropion, kinidine, paroxetine of ritonavir
- psychologisch onstabiel, psychiatrische stoornis
- allergie voor venlafaxine
- zwangerschap of borstvoeding gevend

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2016
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Venlafaxine HCl
Generieke naam:	Venlafaxine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2015-005060-42-NL

NL55698.101.15