

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie naar het effect van laxeren bij kinderen met functionele buikpijn

Gepubliceerd: 18-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Onderzoek naar de effectiviteit van behandeling van (de diverse presentatievormen van) functionele buikpijn met laxerende maatregelen: Primair: 1. vaststellen van het percentage kinderen met functionele buikpijn dat pijnvrij wordt met laxerende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46175

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van laxeren bij kinderen met functionele buikpijn

Aandoening

- Maagdarmstelselaandoeningen

Synoniemen aandoening

functionele buikpijn; prikkelbare darmsyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: Financiële ondersteuning is gezocht bij het CZ-Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Functionele buikpijn, Kinderen, Obstipatie, Rome criteria

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pijn score (Wong-Baker Faces Pain Score), zoals genoteerd in het dagboek.

Secundaire uitkomstmaten

1. Percentage vermindering van de pijnscore (Wong-Baker Faces Pain Score), gebaseerd op de dagboek-registraties in de laatste week van de run-in periode en de laatste week van de interventieperiode.

Klinische remissie is gedefinieerd als een afname van de pijnscore van 80%; matig succes als een afname van 50-80%; een afname van <50% wordt beschouwd als onvoldoende succes.

2. Op basis van descriptieve statistiek zal beoordeeld worden of effect van laxerende maatregelen beperkt blijft tot een specifieke presentatiewijze van functionele buikpijn (functionele buikpijnsyndromen volgens de Rome criteria).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Probleemdefinitie

Chronische buikpijn is een veel voorkomende klacht bij kinderen, met een prevalentie van 10-15% op de leeftijd van 4-18 jaar. De impact van chronische buikpijn op het leven van de patiënten en hun families kan aanzienlijk zijn; de kwaliteit van leven is vergelijkbaar met die van kinderen met een chronische darmontsteking. Chronische buikpijn leidt vaak tot schoolverzuim (in eerder onderzoek in Den Haag verzuimde 15% van de patiënten tenminste 1x per week van school) en adolescenten met chronische buikpijn hebben een verhoogde kans op

depressie en sociale isolatie.

Bij slechts een minderheid van de patiënten met chronische buikpijn wordt een lichamelijke oorzaak gevonden. De overigen hebben per definitie functionele buikpijn.

In enkele buitenlandse studies bij volwassenen met functionele buikpijn (irritable bowel syndrome, IBS; prikkelbare darm syndroom, PDS) is onderzoek gedaan naar de economische last hiervan voor de maatschappij. Daarbij werden hoge kosten gevonden; dit betrof zowel directe kosten (doktersbezoek en diagnostiek) als indirecte kosten (economische gevolgen van werkverzuim).

Met de standaardtherapie van chronische buikpijn cq functionele buikpijn (beperkt somatisch onderzoek, uitleg, geruststelling en leefregels) wordt herstel beschreven bij 35-50% van de patiënten, bij gebruik van hypnotherapie is het resultaat beter (71% had een reductie van een pijnscore van tenminste 50%). Bij follow-up van kinderen met buikpijn na 5 tot >10 jaar blijkt 30-40% van de patiënten nog steeds buikpijn te hebben.

In een observationele studie in Den Haag bij 200 kinderen met chronische buikpijn werden, na uitsluiten van somatische oorzaken, alle patiënten met functionele buikpijn gelaxeerd. Hiermee werd 99% van de 200 patiënten pijnvrij; zij bleven pijnvrij gedurende de follow-up periode (tenminste 6 maanden; gemiddeld 18 maanden). Dit resultaat behoeft bevestiging in een *randomised placebo-controlled trial*.

De Rome criteria voor functionele buikpijn onderscheiden 4 presentatievormen van functionele buikpijn (irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, functional abdominal pain-NOS [not otherwise specified], abdominal migraine). Onderzoek naar pathofysiologie is vooral gericht op IBS en in mindere mate op functionele dyspepsie. De pathofysiologie van IBS is multifactorieel, waarbij stress een belangrijke factor is. Functionele dyspepsie, gedefinieerd door bovenbuiksklachten, wordt in het algemeen geduid als veroorzaakt door dysfunctie van het proximale deel van het maagdarmkanaal en behandeld met maagzuurremmers en prokinetica; in 2 publicaties werden echter aanwijzingen gevonden voor een verband met obstipatie.

In genoemd onderzoek naar chronische buikpijn bij kinderen in Den Haag werden alle kinderen met functionele buikpijn met laxantia behandeld, ongeacht hun presentatiewijze. Daarbij bleek dat gebruik van laxantia bij vrijwel alle kinderen met functionele buikpijn tot verdwijnen van de buikpijn leidde, ongeacht hun presentatiewijze. Dit betrof ook de kinderen met functionele dyspepsie. Evenmin werd verschil in effect gezien tussen de kinderen met IBS-D (IBS met episodes van diarree) en de kinderen met IBS-C (IBS met episodes van obstipatie).

Relevantie

1) Gezien de impact van buikpijn bij kinderen en de prognose op lange termijn met eveneens grote persoonlijke en maatschappelijke gevolgen op latere leeftijd is er reden om chronische buikpijn bij kinderen optimaal te

behandelen.

In genoemde observationele studie in Den Haag bij een 2e lijnspopulatie met chronische buikpijn werd een succespercentage van 99% bereikt met enerzijds verbetering van somatisch onderzoek (succes aannemelijk bij omstreeks 15-20%) en anderzijds behandeling van functionele buikpijn met laxerende maatregelen. De patiënten bleven gedurende de follow up (tenminste 6 maanden, gemiddeld 18 maanden) pijnvrij. Gezien de te verwachten duur van een placebo-effect van de behandeling (na 6 maanden mag het placebo-effect als vrijwel verdwenen beschouwd worden) kan dit resultaat voorsnog geïnterpreteerd worden als een aanwijzing voor een goed effect van laxeren. Door de aard en opzet van de studie is echter niet goed te bepalen bij welk percentage deze behandeling succesvol is.

De literatuur hierover is extreem beperkt: bij kinderen zijn geen gecontroleerde studies verricht, een enkele studie bij volwassenen laat methodologisch te wensen over.

Gezien de goede resultaten bij genoemde observationele studie en het belang van optimale behandeling zoals boven genoemd, is er reden om in een gecontroleerde studie het resultaat van behandeling van functionele buikpijn met laxerende maatregelen nader te onderzoeken.

2) Over de pathofysiologie van functionele buikpijn is inmiddels veel bekend, vooral met betrekking tot IBS, maar de kennis is lacunair. Het feit dat bij eerder observationeel onderzoek met laxerende maatregelen succes werd bereikt bij alle presentatievormen van functionele buikpijn, inclusief bovenbuikpijn en de diarree-variant van IBS, werpt vragen op met betrekking tot de pathofysiologie en kan leiden tot een nieuwe benadering van deze varianten van functionele buikpijn. Dit is een reden om de eerdere bevindingen te toetsen in een gecontroleerde studie. Bevestiging van de bevindingen in het eerdere onderzoek heeft noemenswaardige consequenties voor de therapie.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de effectiviteit van behandeling van (de diverse presentatievormen van) functionele buikpijn met laxerende maatregelen:

Primair:

1. vaststellen van het percentage kinderen met functionele buikpijn dat pijnvrij wordt met laxerende maatregelen, in vergelijking met een placebo.

Secundair:

2. vaststellen van de mate van vermindering van de pijnintensiteit bij kinderen met functionele buikpijn, met laxerende maatregelen in vergelijking met placebo-behandeling.

3. vaststellen of laxerende maatregelen effectief zijn bij alle presentatievormen van functionele buikpijn, inclusief functionele dyspepsie en IBS-D.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde multicenterstudie

Populatie

Kinderen van 4-18 jaar met functionele buikpijn.

Inclusiecriteria

- 1) kinderen met chronische buikpijn sinds tenminste 2 maanden
- 2) voldoen aan de criteria voor functionele buikpijn (Rome IV criteria), met uitzondering van het criterium voor PDS-patiënten dat de pijn niet verdwijnt bij verdwijnen van de obstipatie

Exclusiecriteria

- 1) onvoldoende communicatieve vaardigheid in de Nederlandse taal
- 2) eerder gebruik van generiek macrogol
- 3) deelname van een sib aan dit onderzoek
- 4) buikpijn minder dan 2x per week in de diagnostische fase (dagboek)
- 5) functionele obstipatie (volgens de Rome IV criteria)

Onderzoeksproduct en/of interventie

1) Macrogol 4000, 2 schepjes/dag als startdosis. De dosis wordt opgehoogd in stappen van 1 schepje, 2 dagen per stap, als geen / onvoldoende verandering van het defecatiepatroon wordt gezien. Ophoging vindt plaats tot een dosering waarbij dagelijks een voldoende hoeveelheid zachte feces wordt geproduceerd (consistentie brijig (= vormloze hoop of net-gevormd), hoeveelheid toegenomen ten opzichte van de eerdere situatie), tot een maximum van 5 schepjes macrogol/dag. De daarvoor benodigde dosering wordt gecontinueerd tot een totaal van 4 weken macrogol-gebruik. De macrogol wordt opgelost in een concentratie van 1 schepje à 10 gram in 1 beker à 200 ml helder vocht naar keuze van de patiënt (bv limonade, sap, water of thee > in diverse smaken naar keuze > kunnen hier voor gebruikt worden). De patiënt krijgt een maatschepje en een beker bij de medicatie in de verpakking meegeleverd; de dosering wordt besproken in termen van >aantal schepjes>. 2) De controlegroep krijgt een placebo gedurende 4 weken, bestaande uit een volledig resorbeerbaar, niet laxerend polymeer koolhydraat (maltodextrine). De dosering wordt op dezelfde manier besproken als in de macrogol-groep. De patiënt krijgt een maatschepje en een beker in de verpakking meegeleverd; de dosering wordt besproken in termen van >aantal schepjes>. De maat van het schepje is zodanig gekozen dat het gewicht van het placebo per schepje beperkt is; dit in verband met de calorische belasting voor de patiënt. De maat van de beker is eveneens beperkt om het laxerend effect van extra vochtinname te minimaliseren. NB. Schepjes en bekertjes zijn in de verpakking ingesloten, zodat de grootte daarvan niet zichtbaar is voor de arts of andere ziekenhuismedewerkers. Doordat geen cross-over plaatsvindt, zien de ouders ook het verschil niet. Patiënten die eerder generiek macrogol hebben gebruikt zijn uitgesloten van het onderzoek wegens het risico van herkenning van de smaak van macrogol versus placebo. De ouders krijgen uitleg over macrogolgebruik > als >bijsluiter> > op schrift mee. Tijdens de 4 studieweken wordt gebruik van het dagboek voortgezet, waarbij naast de

buikpijn en het ontlastingspatroon nu tevens wordt genoteerd hoeveel schepjes macrogol (cq placebo) zijn gebruikt. De patiënten wordt gevraagd het dagboek iedere avond in te vullen als ze naar bed gaan. Controle vindt wekelijks plaats, poliklinisch of telefonisch. Tenminste 1x halverwege wordt gecontroleerd of het dagboek adequaat wordt ingevuld en overeenkomt met wat telefonisch wordt verteld.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patiënten blijft beperkt tot een wat langer durend consult i.v.m. uitleg over het onderzoek na het stellen van de diagnose en een extra consult voor inleveren van informed consent formulier en meegeven van de medicatie. Vervolgens enkele wekelijkse telefoontjes in de interventie fase en een telefonisch contact bij follow up. Vragenlijsten en dagboeken worden wel vaker gebruikt in het kader van de normale patiëntenzorg, maar het dagboek wordt wat langer gebruikt dan meestal het geval is in de normale patiëntenzorg.

Macrogol is een stof met een hoog molecuulgewicht die niet geabsorbeerd wordt in de darm en die water adsorbeert. Dit water wordt meegenomen door de darm; het verdunt de ontlasting en "spoelt" de darm. Dit brengt geen risico's met zich mee, soms wel enig ongemak zolang de ontlasting niet goed op gang gekomen is. Dit is echter direct in het belang van de patiënt. Allergische reacties zijn zeer zeldzaam.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Leyweg 275
Den Haag 2545 CH
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Leyweg 275
Den Haag 2545 CH
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. leeftijd 4-18 jaar
2. voldoen aan de criteria voor functionele buikpijn (Rome IV criteria), met uitzondering van het criterium voor PDS-patiënten dat de pijn niet verdwijnt bij verdwijnen van de obstipatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal
2. eerdere behandeling met generiek macrogol
3. deelname van een broertje of zusje aan het onderzoek
4. buikpijn minder frequent dan 2x per week in de diagnostische fase, volgens beschrijving in het dagboek
5. diagnose 'functionele obstipatie' volgens de Rome IV criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-07-2017
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forlax
Generieke naam:	polyethyleen glycol 4000 = macrogol 4000
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	EUCTR2014-005467-32-NL
CCMO	NL57969.098.16
Ander register	TC6110