

Gepersonaliseerde behandeling van functionele dyspepsie met nortriptyline: een dubbelblind placebo gecontroleerde studie

Gepubliceerd: 19-12-2017 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Doel: Het onderzoeken van de effectiviteit van nortriptyline bij FD. Nortriptyline is een tweede generatie TCA met beduidend minder anticholinerge bijwerkingen dan de eerste generatie TCA amitriptyline. Bovendien wordt nortriptyline via één...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselstelseltekens en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52924

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TENDER

Aandoening

- Maagdarmselstelseltekens en -symptomen

Synoniemen aandoening

Functionele dyspepsie / overgevoelige maag

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP genotypering, Functionele dyspepsie, Nortriptyline, Tricyclische antidepressiva

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Response gedefinieerd als een 30% reductie ten opzichte van baseline in het wekelijks gemiddelde van symptoomscores, gedurende ten minste 50% van de weken 3-12 van behandeling. De gerapporteerde symptomen zijn de 5 core symptomen van functionele dyspepsie, zoals omschreven in de recent ontwikkelde FD diary.

Week 1 en 2 worden buiten beschouwing gelaten omdat gedurende deze periode eerst een "steady-state" van het medicijn bereikt moet worden.

Secundaire uitkomstmaten

1 - Patiënt gerapporteerde globale verlichting van klachten (gedefinieerd als een "ja" in ten minste 50% van de weken 3-12 van de behandeling).

De antwoorden worden elektronisch verzameld.

2 - Dyspepsie specifieke kwaliteit van leven (NDI)

3 - Kwaliteit van leven (EQ-5D-5L)

4 - Kosten effectiviteit (gebaseerd QALY toename, gezondheidszorg consumptie (MCQ) en werkproductiviteit (PCQ) en behandel kosten)

5 - Gebruik van rescue medicatie

6 - Aantal bijwerkingen

7 - Response 6 maanden na staken van behandeling (follow-up), gedefinieerd als een "ja" response op de vraag of de patient verlichting heeft ervaren van zijn/haar klachten tov baseline

8 - Worst-case analyse. Hierbij wordt een non-response ingevoerd bij patiënten op nortriptyline wanneer er geen data is; bij placebo vice versa.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dyspeptische symptomen, waaronder pijn in de maagstreek en een opgeblazen gevoel, komen in de Westerse populatie vaak voor (incidentie tot 40%). Hierbij betreft het hoofdzakelijk dyspeptische klachten zonder aanwijsbare organische oorzaak (70%), waarbij men spreekt van functionele dyspepsie (FD). Aangezien er geen biomarkers bestaan voor FD, is de diagnose gebaseerd op klinische criteria. De huidige Rome IV criteria vormen hierbij de standaard. Volgens de Rome IV (ingevoerd in mei 2016) is FD gedefinieerd als het hebben van een bezwaarlijk vol gevoel na de maaltijd, vroege verzadiging of pijn/branden in de maagstreek, zonder dat er bewijs is voor een organische aandoening.

De globale prevalentie van FD ligt tussen de 5-11%, met een frequenter voorkomen in het Westen (10-20%). Dit in combinatie met de aanzienlijke kosten door zorgconsumptie en verlies aan werk productiviteit maakt FD tot een aandoening met significante maatschappelijke impact. Helaas is er op dit moment geen duidelijk effectieve behandeling beschikbaar voor deze aandoening. Twee factoren spelen hierbij een belangrijke rol: 1) FD is een heterogene aandoening (de ene patiënt is de andere niet), en 2) de pathogenese is nog niet volledig opgehelderd. Factoren die als oorzaak zijn geopperd zijn viscerale hypersensitiviteit, verminderde gastrische accommodatie, vertraagde maaglediging en laaggradige duodenale inflammatie.

De behandeling van FD bestaat op dit moment uit dieet aanpassingen, anti-emetica, maagzuurremmers, prokinetica, psychologische interventies en pijnstillers. De keuze van een bepaalde therapie wordt vaak gestuurd door de op de voorgrond staande klachten. Echter, wetenschappelijk bewijs voor deze strategie is beperkt. Op dit moment wordt er op basis van de Rome criteria onderscheid gemaakt tussen EPS (epigastrisch pijnsyndroom) en PDS (postprandiale distress). Deze onderverdeling is gemaakt in de veronderstelling dat de onderliggende pathofysiologische mechanismen verschillen. Steeds meer bewijs lijkt richting het tegenovergestelde te wijzen. Zo is viscerale hypersensitiviteit aangetoond bij zowel PDS als EPS, waarbij een duidelijke associatie lijkt te bestaan met de klachten. Bovendien lijken overlap syndromen (PDS en EPS) veelvuldig voor te komen.

Er is op dit moment een sterke wens voor een effectieve therapie voor FD, daar de huidige opties weinig soelaas bieden. In het verleden is er gekeken naar

tricyclische antidepressiva (TCAs). Hoewel oorspronkelijk geregistreerd als behandeling van depressie, is duidelijk geworden dat deze middelen ook als pijnmodulatoren fungeren wanneer gegeven in lage dosering. Studies bij FD zijn echter van beperkte kwaliteit geweest, waardoor deze middelen nog niet vaak gebruikt worden. Bovendien is er enige terughoudendheid om deze middelen te gebruiken gezien het label 'antidepressiva'. Daar komt bij dat de bijwerkingen bezwaarlijk kunnen zijn. Een wezenlijk verschil met de behandeling van depressie is echter dat een veel lagere dosering nodig is voor een therapeutisch effect. Vermoedelijk is het optreden van bijwerkingen gerelateerd aan de snelheid van medicijnafbraak. Dit proces is in het geval van nortriptyline weer afhankelijk van een bepaald enzym, CYP2D6 geheten. Door een CYP genotypering kan de medicijnafbraak daarom eenvoudig voorspeld worden. Vermoed wordt dat patiënten met een "normaal" CYP2D6 metabolisatieprofiel (zogeheten extensive metabolizers; 90% van de Europese populatie) nortriptyline het beste kunnen verdragen. Om deze reden worden in de huidige studie poor, intermediate en ultrarapid CYP2D6 metabolizers geëxcludeerd. De verwachting is dat hiermee bijwerkingen nog beter beperkt blijven en hierdoor uiteindelijk de compliance verbetert, hetgeen ook op groepsniveau de effectiviteit ten goede kan komen.

Doel van het onderzoek

Doel: Het onderzoeken van de effectiviteit van nortriptyline bij FD.

Nortriptyline is een tweede generatie TCA met beduidend minder anticholinerge bijwerkingen dan de eerste generatie TCA amitriptyline. Bovendien wordt nortriptyline via één enzymatische stap gemetaboliseerd. Hierdoor is de medicijnafbraak veel beter te voorspellen op basis van polymorfismen. Hiertoe zal vooraf aan de start van de behandeling een genotypering van het betrokken enzym, CYP2D6, verricht worden. Alle afwijkende CYP2D6 metabolizers (poor, intermediate en ultrarapid metabolizers) worden vervolgens geëxcludeerd.

Primaire doelstelling:

1. Het bepalen van de effectiviteit van behandeling met nortriptyline bij FD patiënten, geïdentificeerd als CYP2D6 extensive metabolizers, zonder onderliggende psychiatrische stoornis, in vergelijking met placebo.

Secundaire doelstellingen:

1. Het evalueren van het effect van behandeling op de kwaliteit van leven, in vergelijking met placebo.
2. Het evalueren van de kosten-effectiviteit van behandeling, in vergelijking met placebo.
3. Het evalueren van de effect van behandeling nadat deze gestaakt is, in vergelijking met placebo.
4. Het evalueren van bijwerkingen van nortriptyline in vergelijking met placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde trial met FD patiënten. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een van de drie behandelarmen:

1. Placebo,
2. Nortriptyline in een opbouwschema

De behandelperiode zal 12 weken beslaan met een follow-up periode van 6 maanden na beëindiging van de therapie. Patiënten zullen in alle drie de armen ook de standaardbehandeling ontvangen (inclusief dieetadviezen en lifestyle coaching).

Na inclusie zullen patiënten willekeurig in een van de drie groepen ingedeeld worden. Randomizatie wordt verricht door het CTCM door middel van een computer-gegenereerd schema, gebaseerd op de minimalisatie methode. Toewijzing van behandeling wordt mede verdeeld op basis van inclusie centrum, geslacht, leeftijd (18-30; 31-50; 51-65) en FD subtype (postprandial distress, epigastric pain of overlap). Zowel patiënten, behandelend arts, onderzoeksverpleegkundige en coördinerend onderzoeker zijn geblindeerd ten aanzien van de behandeling van de patiënt.

Addendum:

Voorspelde poor en intermediate metabolizers zullen behandeld worden met 10 mg nortriptyline door hun eigen arts. Deze patiënten zullen opgevolgd worden conform na randomisatie. Deze open label extensie heeft een volledig exploratief karakter.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nortrilen (nortriptyline) Week 1-2: 10mg per dag Week 3-4: 25mg per dag Week 5-12: 50gm per dag Wat betreft de placebo groep zullen dezelfde capsules gebruikt worden, echter zonder werkzame stof. Addendum: Open label extensie in geval van poor of intermediate metabolizers, 10mg zonder ophoging. Opvolging door eigen arts.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen kunnen enige mate van hinder ervaren door (digitale) ziekenhuisbezoeken en vragenlijsten. Proefpersonen worden minimaal 3 maal gevraagd voor een (digitale) visite. Hierbij hoort ook de eerste visite waarbij gekeken wordt of de patiënt geschikt is voor deelname. Dit geschiktheidsonderzoek duurt maximaal 1 uur en bestaat uit een eenvoudige vragenlijst, een kort lichamelijk onderzoek en een zwangerschapstest (vrouwen < 55 jaar). Indien geschikt zal aan het einde van dit bezoek een bloedmonster worden verkregen door middel van een vingerprik, om zo tijdig CYP genotypering in te kunnen zetten. Hierna gaat de patiënt door naar de run-in periode. Tijdens deze periode worden patiënten gevraagd dagelijks hun symptomen te

rapporteren (elektronisch). Indien zij hierna voldoen aan de inclusie voorwaarden, zullen patiënten doorstromen naar de onderzoeksperiode (behandeling). Ook tijdens deze fase worden patiënten gevraagd een dagboek bij te houden. Aanvullende vragenlijsten worden aangereikt in week 4, 8 en 12 en 6 maanden na behandeling.

Standaard zal slechts één bloedafname wordt gedaan tijdens de huidige studie. De belasting van deze bloedafnams is echter minimaal, gezien gebruik gemaakt wordt van een dried blood spot (vingerprik), welke de patiënt zelf thuis kan doen. Op indicatie zal een venapunctie verricht worden (indien significante bijwerkingen). De belasting hiervan is minimaal; een venapunctie kan kortdurend ongemak veroorzaken. In uitzonderlijke gevallen kan een hematoom ontstaan door punctie. Dit resorbeert over het algemeen over enkele dagen. De arm kan over die tijd stijf aanvoelen.

Proefpersonen die zijn gerandomiseerd in de placebo groep kunnen belasting ervaren door het niet ontvangen van de veronderstelde werkzame therapie. Hier staat wel tegenover dat alle patiënten dieetadviezen krijgen, hetgeen ook positief effect kan hebben. Daarbij komt dat de placeboresponse in deze patiëntengroep over algemeen hoog is (zie Talley et al gastroenterology 2015)

Ten slotte is duidelijk dat patiënten bijwerkingen kunnen krijgen van nortriptyline. Hoewel lage doseringen worden gebruikt en een deel een gepersonaliseerde behandeling zal krijgen, zullen bijwerkingen optreden. Deze zijn echter over het algemeen mild en verdwijnen vaak wanneer de therapie doorgezet wordt. De meest voorkomende bijwerkingen zijn een droge mond, hoofdpijn, misselijkheid, hartkloppingen, gewichtstoename en wazig zicht door accommodatie stoornissen. ECG veranderingen kunnen optreden, maar zijn over het algemeen onschuldig (en bij de huidige lage doseringen bovendien minder waarschijnlijk).

Patiënten kunnen een voordeel hebben door deelname aan de huidige studie. Er zijn aanwijzingen dat TCAs effectief zijn bij de behandeling van FD. Daarbij hebben we reden om aan te nemen dat de CYP genotype gebaseerde aanpak zal leiden tot minder bijwerkingen dan de standaard aanpak (zonder genotypering vooraf aan behandeling). Het is daarom aannemelijk dat in ieder geval een deel van de patiënten behandeld met nortriptyline hier baat bij zal hebben.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
Den Haag 2593 CE
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
Den Haag 2593 CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose functionele dyspepsie op basis van Rome IV criteria
- Leeftijd tussen de 18 en 65 jaar
- Voorspeld CYP2D6 extensive metabolizer fenotype op basis van genotypering
- Bij alarmsymptomen: negatieve gastroduodenoscopie en negatieve helicobacter pylori test in periode 2jaar voorafgaande aan de studie.
- Onvoldoende effect op eerstelijns therapie.
- Vrouwen in vruchtbare levensfase worden gevraagd anticonceptie te gebruiken, Patiënten worden geïnccludeerd in primaire, secundaire en tertiaire gezondheidszorg setting.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Maagzweer in het verleden,

- Aanwijzingen voor angststoornis of depressie (GAD-7 of PHQ-9 score 10 of hoger, aangevuld met een interview door de onderzoeker, welke het vermoeden op een angststoornis of depressie dient te bevestigen)
- Voorspeld poor, intermediate of ultrarapid metabolizer fenotype op basis van CYP genotypering
- Huidig gebruik van psychotrope medicatie of 3 maanden voor inclusie
- Onvermogen prokinetica*, opiaten of NSAIDs te staken
- gebruik van meer dan 2 of 3 eenheden alcohol per dag (respectievelijk vrouwen en mannen)
- Gebruik van drugs
- Eerdere grotere abdominale chirurgie of radiotherapie die met de gastrointestinale functie kan interfereren. Toegestaan zijn ongecompliceerde cholecystectomie, hysterectomie of appendectomie, mits eerder dan 6 maanden voor inclusie.
- zwangerschap of het geven van borstvoeding
- bekend met epilepsie
- bekend met glaucoom, * patiënten die nog prokinetica gebruiken op het moment van inclusie worden verzocht deze te staken. Een washout van 2 weken wordt gehanteerd vooraleer patiënten kunnen deelnemen aan de run-in. Voor PPIs geldt dat patiënten verzocht worden deze te continueren in de dosis zoals op het moment van inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-10-2018
Aantal proefpersonen:	154

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nortrilen
Generieke naam: nortriptyline
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	clinical trials.gov registratie under review
EudraCT	EUCTR2017-003307-21-NL
CCMO	NL62932.068.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-07-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely