

Voorkomen van obstipatie als gevolg van gebruik van morfine-achtige pijnstillers bij patiënten met pijn bij gevorderde kanker

Gepubliceerd: 06-09-2022 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509462-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Bij patiënten met gevorderde kanker, die beginnen met opioïden voor pijn: • Het aantonen van non-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselsteekpijn en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53756

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OMAMA-studie - voorkomen van opioïd-geïnduceerde obstipatie

Aandoening

- Maagdarmselsteekpijn en -symptomen

Synoniemen aandoening

hardlijvigheid, obstipatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gevorderde kanker, obstipatie, opioïden, pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is obstipatie, gedefinieerd als het percentage patiënten met een score van <30 van de Bowel Function Index, gemeten op dag 14.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering van de Bowel Function Index Score tussen dag 0 en dag 14;
- Kwaliteit van het leven;
- Rome IV-criteria voor opioïde-geïnduceerde obstipatie zoals beoordeeld door professionele zorgverleners
- Kankerpijnscore
- Patiënttevredenheid met laxermiddel;
- Bijwerkingen van laxemiddelen;
- Kosteneffectiviteit van macrogol/elektrolyten in vergelijking met magnesiumhydroxide

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Meer dan 70% van de patiënten met uitgezaaide kanker heeft pijn die vaak moet worden behandeld met opioïden (morfine-achtige middelen) (Teunissen 2007). Obstipatie is hierbij een vaak voorkomende bijwerking (59%) (Davies 2021). Opioïde-geïnduceerde obstipatie (OIC) heeft een significant negatief effect op de kwaliteit van leven van patiënten, vanwege fysieke problemen, psychische problemen en sociale gevolgen (Bell 2009, Christensen 2017, Davies 2021, Dhingra 2013, Penning-van Beest 2010). Het heeft gevolgen die variëren van dagelijks ongemak met sociale onzekerheid en beperkingen tot een

darmafsluiting. Het leidt tot beperkingen in de eigen regie, een verminderde kwaliteit van leven en een risico op noodzaak tot meer zorg, waaronder ziekenhuisopname. Standaard laxeermiddelen worden aanbevolen om OIC te voorkomen, hoewel er weinig bewijs is om dit te ondersteunen (Farmer 2019). Er zijn slechts twee gerandomiseerde onderzoeken geweest met laxeermiddelen bij symptomatische OIC (Freedman 1999, Hawley 2020). Freedman (1999) voerde een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek uit bij 57 opioïde afhankelijke mannen en vrouwen met OIC die methadon kregen, waarbij macrogol/elektrolyten werden vergeleken met lactulose en een placebo. Macrogol/elektrolyten en lactulose produceerden meer "niet-harde" ontlasting dan de placebo ($P < 0,01$) en baseline ($P < 0,003$). Er was geen statistisch significant verschil tussen macrogol/elektrolyten en lactulose. Macrogol/elektrolyten produceerden de meest losse ontlasting ($P < 0,0001$) vergeleken met baseline, terwijl lactulose de meeste bijwerkingen had. Hawley (2020) vergeleek macrogol/elektrolyten met sennosiden bij 70 kankerpatiënten (van wie 42 de eerste behandeling voltooiden) die risico liepen of al OIC hadden in een gerandomiseerde, dubbel-blinde, dubbel-placebo gecontroleerde cross-over studie. Ze vond zwak bewijs dat macrogol/elektrolyten superieur waren aan sennosiden in termen van meer dagen met een bevredigende stoelgang gedurende drie weken behandeling. Een recent review vond een matig voordeel voor osmotische of stimulerende laxeermiddelen voor patiënten met kanker en symptomatische OIC (Ginex 2020). Magnesiumhydroxide is geregistreerd als anti-pepticum, maar wordt ook gebruikt als laxeermiddel (maar niet geregistreerd voor deze indicatie). In het verleden en in eerdere onderzoeken werd magnesiumoxide gebruikt. Aangezien magnesiumoxide in de maag wordt omgezet in magnesiumhydroxide, worden deze geneesmiddelen als hetzelfde beschouwd. Momenteel wordt in Nederland alleen magnesiumhydroxide voorgeschreven. Er zijn geen onderzoeken gedaan naar magnesium (hydr)oxide bij symptomatische OIC. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan naar preventie van OIC door magnesium(hydr)oxide. Twee prospectieve niet-gerandomiseerde onderzoeken vergeleken de prevalentie van OIC na 14 dagen met of zonder profylactische laxeermiddelen (meestal magnesiumoxide): 48% versus 65% (Tokoro 2019, prospectief onderzoek) en 34% versus 55% (Ishihara 2012). Zo zal ongeveer 60% van de patiënten die met opioïden beginnen en geen laxeermiddelen gebruiken, obstipatie ontwikkelen en 40% niet. Nederlandse richtlijnen over pijn bij kankerpatiënten (2019, www.pallialine.nl) en obstipatie bij palliatieve zorgpatiënten (2010, www.pallialine.nl) bevelen ofwel macrogol/elektrolyten ofwel magnesiumhydroxide aan als eerstelijns laxerende behandeling om OIC te voorkomen. De richtlijn obstipatie bij palliatieve zorgpatiënten wordt momenteel herzien. Het voorlopige advies van de conceptrichtlijn is ongewijzigd. Op basis van twee gerandomiseerde onderzoeken (Freeman 1999, Hawley 2020) is dus bewezen dat macrogol/elektrolyten effectief zijn bij symptomatische OIC en het is voor deze indicatie geregistreerd. Het is echter niet bewezen effectief te zijn voor de preventie van OIC en is niet expliciet geregistreerd voor deze indicatie. Vanwege de smaak wordt het door patiënten soms als onaangenaam ervaren. Voor magnesiumoxide zijn retrospectieve gegevens beschikbaar (Ishihara 2012, Tokoro 2019), die suggereren dat het OIC kan voorkomen en daarnaast heeft het een

neutrale smaak. Hoewel het ook wordt aanbevolen door de richtlijn, is het niet geregistreerd voor de behandeling of preventie van obstipatie. Om het advies van de richtlijn te ondersteunen en aan te tonen dat een keuze mogelijk is, is het belangrijk om aan te tonen dat magnesiumhydroxide niet onderdoet voor macrogol/elektrolyten en daarnaast ook bijwerkingen en verdraagbaarheid te vergelijken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509462-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: Bij patie*nten met gevorderde kanker, die beginnen met opioi*den voor pijn: • Het aantonen van non-inferioriteit van magnesiumhydroxide aan macrogol/elektrolyten bij de preventie van OIC, gebaseerd op het percentage patie*nten zonder obstipatie (BFI-score <30) na 14 dagen behandeling. Secundaire doelstellingen: Bij patie*nten met gevorderde kanker, die beginnen met opioi*den voor pijn: • Het vergelijken van magnesiumhydroxide met macrogol/elektrolyten met betrekking tot de Rome IV-criteria na 14 dagen behandeling; • Het vergelijken van magnesiumhydroxide met macrogol/elektrolyten wat betreft kwaliteit van leven (gemeten met de EQ5D) na 14 dagen behandeling; • Het vergelijken van magnesiumhydroxide met macrogol/elektrolyten met betrekking tot bijwerkingen en patie*nttevredenheid met het laxeermiddel na 14 dagen behandeling; • Het vergelijken van magnesiumhydroxide met macrogol/elektrolyten met betrekking tot verschil in pijnscore tussen de laxerende behandelingen na 14 dagen behandeling; • Het vergelijken van magnesiumhydroxide met macrogol/elektrolyten met betrekking tot kosteneffectiviteit; • Het voorspellen van non-responders op geslacht, leeftijd, BMI, plaats van kanker, plaats van metastasen en medicijngebruik.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, open-label studie gedurende 14 dagen (dag 1-14). Na geïnformeerde toestemming (maximaal een dag na de start van de opioïde) zal randomisatie (lokaal), gestratificeerd per centrum, worden uitgevoerd tussen macrogol/elektrolyten en magnesiumhydroxide.

Patiënten met gevorderde kanker die starten met opioïden voor pijn zullen worden opgenomen vanuit de afdelingen medische oncologie, longziekten en radiotherapie van zowel academische als niet-academische ziekenhuizen in Nederland.

Deze studie wordt beschouwd als een trial met een lage interventie volgens de verordening van de Europese Unie nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie

(https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie tussen macrogol/elektrolyten of magnesiumhydroxide ter voorkoming van OIC bij aanvang van de behandeling met opioïden gedurende een behandelperiode van 14 dagen. Macrogol/elektrolyten wordt gestart met een dosis van 1 sachet eenmaal daags en magnesiumhydroxide met een dosis van 724 mg driemaal daags, beide oraal. Macrogol/elektrolyten wordt beschouwd als de standaardbehandeling (gebruikelijke zorg) waarmee magnesiumhydroxide wordt vergeleken. De dosis macrogol/elektrolyten en magnesiumhydroxide kan tijdens de onderzoeksperiode worden verlaagd of verhoogd tot respectievelijk 2 sachets per dag en 1448 mg driemaal daags. De laxans kan tijdens de onderzoeksperiode ook gestaakt worden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's van het onderzoek zullen naar verwachting minimaal zijn. De patiënten krijgen dezelfde behandeling als in de reguliere praktijk. Ze moeten twee keer vragenlijsten invullen, die ongeveer 15 minuten per vragenlijst in beslag nemen.

OIC heeft een significant negatief effect op de kwaliteit van leven van patiënten, vanwege fysieke problemen, psychische problemen en sociale gevolgen. De resultaten van deze studie zullen leiden tot een betere preventie van OIC bij patiënten met gevorderde kanker die opioïden gebruiken voor pijn, wat leidt tot een betere kwaliteit van leven. Mogelijk kan het ook leiden tot een betere pijnbeheersing, aangezien de behandeling met opioïden minder wordt gehinderd door dosisverlagingen of veranderingen in de pijnbehandeling als gevolg van obstipatie. Ten slotte kan het leiden tot registratie van magnesiumhydroxide voor deze indicatie.

Het onderzoek kan alleen met deze patiëntengroepen worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

- Patienten met gevorderde kanker (≥ 18 jaar);
 - die starten met slow release or transdermaal opioïd wegens pijn;
 - in staat zijn in het Nederlands een vragenlijst in te vullen.
- Eerder gebruik van opioïden is toegestaan, indien dit langer dan 4 weken geleden is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met contra-indicaties voor laxantia
- Onderhoudsbehandeling met laxantia in de laatste 2 weken
- Ernstig nierfunctieverlies (serum creatinine >180 $\mu\text{mol/l}$)
- Levensverwachting <1 maanden

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-12-2022
Aantal proefpersonen:	330
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet aanwezig
Generieke naam:	magnesiumhydroxide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	o.a. Movicolon, Molaxole
Generieke naam:	macrogol/elektrolyten
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CTIS	CTIS2023-509462-38-00
EudraCT	EUCTR2022-000408-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05216328
CCMO	NL80508.029.22