

Multicenter, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie naar mebeverine in kinderen met PDS (prikkelbare darm syndroom) of FAP-NOS (functionele buikpijn - niet anders gespecificeerd).

Gepubliceerd: 01-12-2015 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Het onderzoeken van de effecten van mebeverine op buikklachten bij kinderen met IBS of FAP-NOS door de effecten van mebeverine te vergelijken met de effecten van een placebo.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55563

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Duski

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

functionele buikpijn - niet anders gespecificeerd, prikkelbare darm syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Mylan. Bijdrage: €70.000, Stichting Kindermotiliteit; Emma Kinderziekenhuis; AMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen, Mebeverine, Prikkelbare darm syndroom, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het aantal kinderen dat meer dan 50% afname heeft van intensiteit en frequentie van de buikpijn aan het einde van de therapie (12 weken). Het hoofddoel van de behandeling van kinderen met IBS of FAP-NOS is reductie van de buikpijn en om die reden is de mate van reductie van pijn dan ook onze primaire uitkomstmaat. Zowel de intensiteit als frequentie van de buikpijn zal worden bijgehouden door middel van een dagboek, dat patiënten steeds gedurende een week dagelijks bijhouden. Het bijhouden van een dergelijk dagboek gedurende 7 opeenvolgende dagen is redelijk intensief voor de kinderen, maar heeft als voordeel dat het probleem van variabiliteit in de symptomen gedurende de tijd wordt gereduceerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn het bestuderen van het effect van de eerste stap van de standaardbehandeling op de intensiteit en frequentie van de buikklachten, het bestuderen van de invloed van labeling op het effect van mebeverine en placebo, veranderingen in andere abdominale symptomen, veranderingen in kwaliteit van leven, veranderingen in depressie of angst en veranderingen in het gemiste aantal schooldagen, veranderingen in de samenstelling van het fecale microbioom en het monitoren van de veiligheid van

het gebruik van mebeverine, gemeten aan het einde van de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische buikpijn als gevolg van prikkelbare darm syndroom (IBS) of functionele buikpijn - niet anders gespecificeerd (FAP-NOS) komt veel voor bij kinderen, leidt tot een verminderde kwaliteit van leven, en is geassocieerd met een angststoornis of depressie. De eerste stap in de standaardbehandeling van deze chronische buikklachten is uitgebreide uitleg krijgen over de aandoening, waardoor het kind en de ouders gerustgesteld kunnen worden. Daarnaast kan de arts adviezen geven over het eetpatroon en aanraden pijnstilling te gebruiken voor de buikpijn. Het is nog niet voldoende onderzocht hoe effectief deze behandeling is. Naast normale pijnstilling wordt door huisartsen en maag-darmartsen al jarenlang mebeverine voorgeschreven aan kinderen met chronische buikklachten. Mebeverine is een spasmolyticum. Bij volwassenen is de effectiviteit van dit middel al wel voldoende geëvalueerd, maar bij kinderen nog niet, terwijl het middel wel al geregistreerd staat voor kinderen vanaf 10 jaar.

De setting van een gerandomiseerd onderzoek is niet vergelijkbaar met de dagelijkse praktijk, waarin patiënten weten dat zij het werkende middel krijgen, in tegenstelling tot de geblindeerde situatie in een RCT waarin patiënten het niet weten. Er wordt gesuggereerd dat het geven van informatie aan patiënten over medicatie van invloed kan zijn op het placebo-effect, maar ook op het effect van het medicijn. Er is echter nog nooit onderzoek gedaan bij kinderen naar het effect van het zogenaamd 'labelen' van medicatie.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de effecten van mebeverine op buikklachten bij kinderen met IBS of FAP-NOS door de effecten van mebeverine te vergelijken met de effecten van een placebo.

Onderzoeksopzet

Er zullen 284 kinderen tussen de 12 en 18 jaar die gediagnosticeerd zijn met IBS of FAP-NOS volgens de Rome IV criteria geïnccludeerd worden in het onderzoek. Elk kind zal gedurende de baseline periode, die 4 weken duurt, behandeld worden volgens de eerste stap van de standaardbehandeling voor chronische buikklachten, bestaande uit uitleg, dieetadviezen en eventueel pijnstilling. Er zal geen mebeverine of placebo gegeven worden en ook geen andere medicijnen die de motiliteit van de darm kunnen beïnvloeden. Na deze 4 weken wordt aan de hand van een vragenlijst geëvalueerd of er voldoende

verbetering van de buikpijnlachten is opgetreden met deze standaardbehandeling. Als dit het geval is, zullen de kinderen uit de studie gaan. Als dit niet het geval is, zullen de kinderen starten met de gerandomiseerde, dubbelblinde behandelperiode, waarin zij gedurende 8 weken ofwel 2dd mebeverine ofwel 2dd de placebo krijgen. Aan de helft van de patiënten die gerandomiseerd worden voor één van beide behandelarmen, wordt verteld dat zij het actieve middel (mebeverine) krijgen. Dit resulteert in een *gelabeled* medicijn. Met deze studieopzet kan het therapeutische effect van positief labelen op buikpijn onderzocht worden.

De primaire uitkomstmaat is het aantal kinderen dat meer dan 50% afname heeft van intensiteit en frequentie van de buikpijn aan het einde van de medicatie-therapie (12 weken). Wij verwachten dat dit percentage na 8 weken behandeling met unlabeled-mebeverine 65% is. In de unlabeled placebo-groep verwachten wij een succespercentage van 40%. Met twee gelijke groepen van 71 personen zal met een power van 80% een statistisch significant verschil tussen beide groepen gedetecteerd kunnen worden. Om het effect van labelen op de uitkomstmaat te bestuderen, zullen er twee groepen toegevoegd worden, waarvan er één 'open-label' mebeverine krijgt en de ander 'open-label' (gelabeled als mebeverine) placebo. In kinderen is niet eerder onderzoek gedaan naar de invloed van labelen op de uitkomst, daarom gaan wij uit van een verwacht verschil van 25% in effectiviteit tussen de labeled-groep en de unlabeled-groep in beide behandelarmen. Dit verschil achten wij klinisch relevant. Op basis van de eerder beschreven berekening hebben wij per groep 71 personen nodig om dit verwachte verschil van 25% met een power van 80% te detecteren.

Secundaire uitkomstmaten zijn het bestuderen van het effect van de eerste stap van de standaardbehandeling op de intensiteit en frequentie van de buikklachten, het bestuderen van de invloed van labeling op het effect van mebeverine en placebo, veranderingen in andere abdominale symptomen, veranderingen in kwaliteit van leven, veranderingen in depressie of angst en veranderingen in het gemiste aantal schooldagen, veranderingen in de samenstelling van het fecale microbiom en het monitoren van de veiligheid van het gebruik van mebeverine, gemeten aan het einde van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de eerste 4 weken zullen alle kinderen behandelend worden volgens de eerste stap van de standaardbehandeling, die bestaat uit het uitgebreid uitleg geven over de aandoening, uit het geven van dieetadviezen en er kan eventueel pijnstilling in de vorm van bijvoorbeeld paracetamol of Ibuprofen worden voorgeschreven. Als deze behandeling niet voldoende reductie van de buikpijnlachten geeft, zullen de kinderen gerandomiseerd gaan worden over 4 groepen, namelijk de unlabeled mebeverine-groep, de labeled mebeverine-groep, de unlabeled placebo-groep en de labeled placebo-groep. In de unlabeled-groepen zullen zij dus niet weten welk middel ze krijgen, in de labeled-groep wordt hen verteld dat zij mebeverine krijgen. Vervolgens slikken ze gedurende 8 weken ofwel 2dd de mebeverine capsule dan wel 2dd de placebo capsule.

Inschatting van belasting en risico

Bij intake wordt uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk onderzoek verricht. Om organische oorzaken voor buikpijn uit te sluiten wordt een standaard panel aan bloed en fecesonderzoek verricht, tenzij dit recent door de huisarts is gedaan. Indien de patiënt aan de Rome IV criteria voor functionele buikpijn - niet anders gespecificeerd/prikkelbare darmsyndroom voldoet, zal aan de patiënt gevraagd worden om deel te nemen aan de studie. Kinderen en ouders zullen dan een drietal vragenlijsten invullen en gedurende één week voorafgaande aan de studie een buikpijndagboek bijhouden. Alle kinderen zullen tijdens de 4 weken durende baseline periode behandeld worden volgens de eerste stap van de standaardbehandeling. Na deze 4 weken vullen zij opnieuw een buikpijndagboek in en één vragenlijst. Als zij onvoldoende verbetering van de klachten hebben ervaren, zullen zij gerandomiseerd gaan worden voor ofwel mebeverine of placebo. Ongeacht in welke groep zij terecht komen, vragen wij ze na 8 (vanaf start baseline periode), 12, 16 weken en 36 weken nogmaals gedurende één week een buikpijndagboek bij te houden. Ook vragen wij de kinderen en de ouders na 12 en 36 weken nog een keer de drie vragenlijsten in te vullen. Tenslotte vragen wij ze na 16 weken nog één vragenlijst in te vullen. Daarnaast vragen wij de kinderen bij start van de studie (t=0 weken), visit 2 (t=4 weken) en bij visit 3 (t=12 weken) ochtendontlasting in te leveren. Er zijn voor de kinderen nauwelijks risico's aan de studie verbonden. Onderzoek in volwassenen naar mebeverine heeft aangetoond dat het een veilig middel is. Daarnaast wordt mebeverine ook al jarenlang voorgeschreven bij kinderen, waardoor we weten dat de kans op bijwerkingen zeer klein is.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen tussen de 12 en de 18 jaar die gediagnosticeerd zijn met het prikkelbare darm syndroom of chronische buikpijn volgens de ROME IV criteria. Tevens moet er toestemming gegeven zijn door de ouders en als het kind ouder is dan 12 jaar, ook door het kind zelf. De ROME IV criteria zijn internationaal geaccepteerd als standaard criteria voor het definiëren van functionele gastro-intestinale aandoeningen zoals het prikkelbare darm syndroom of functionele buikpijn - niet anders gespecificeerd. Vóór inclusie wordt bij alle patiënten routine laboratoriumonderzoek afgenomen om onderliggende organische aandoeningen uit te sluiten: volledig bloedbeeld, CRP, coeliakie screening (anti-tTG, IgA), en fecaal calprotectine.

Verder moeten patiënten, volgens de recent door de Rome Foundation gepubliceerde richtlijn voor het opzetten van farmacologische klinische trials bij kinderen, een gemiddelde dagelijkse pijnscore van ≥ 2 op de Wong Baker Faces Pain Scale hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een mogelijke deelnemer die aan één van de volgende criteria voldoet zal deelname aan deze studie ontegensprekend worden:

- Huidige behandeling door een andere zorgverlener voor buikklachten
- Eerder gebruik van mebeverine
- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de hulpstoffen (magnesium stearate, polyacrylate dispersion, talc, hypromellose, methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion, glycerol triacetate, gelatine, titanium dioxide (E171), shellac (E904), propylene glycol, ammonia

solution (concentrated), potassium hydroxide, iron oxide black (E172)).

- Gediagnosticeerd met taaislijmziekte
- Gediagnosticeerd met porfyrie
- Bekend met andere organische gastro-intestinale aandoeningen
- Gebruik van medicijnen die de gastro-intestinale motiliteit beïnvloeden, zoals erytromycine, azitromycine, domperidon en Iberogast (als patiënt voor aanvang van de studie al medicijnen gebruikt die de gastro-intestinale motiliteit beïnvloeden, dan mag patiënt deze medicatie continueren, mits dit een stabiele dosis is en de dosis niet wordt aangepast tijdens de studieperiode).
- Onvoldoende kennis van de Nederlandse taal
- Bekende zwangerschap of het geven van borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-11-2018
Aantal proefpersonen:	284
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Duspatal
Generieke naam:	Mebeverine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2020
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

ID: 23931

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-003293-32-NL
CCMO	NL55301.018.15
Ander register	Trial NL7508
OMON	NL-OMON23931