

Behandeling van apomorfine-geïnduceerde huidreacties: een verkennend onderzoek

Gepubliceerd: 11-05-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de effectiviteit van de vier behandelmogelijkheden bij huidreacties als gevolg van continue subcutane apomorfine infusie te onderzoeken, vergeleken met geen behandeling. Het primaire eindpunt is de absolute...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41221

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van apomorfine-geïnduceerde huidreacties: een pilot onderzoek

Aandoening

- Toedieningsplaatsreacties
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ApotheekZorg

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apomorfine, Behandeling, Huidreacties, Subcutane noduli

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van iedere behandeling wordt geëvalueerd aan de hand van verandering op de global perceived effect (GPE) schaal.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering in grootte van noduli;

Verandering in grootte van erytheem;

Verandering in histologische weefsel karakteristieken;

Andere uitkomstmaten:

Eosinofilie om een systemische allergische reactie te bepalen.

Om allergische predispositie voor het optreden van huidreacties te bepalen wordt de proefpersoon gevraagd naar bekende allergieën en atopie bij de proefpersoon zelf en bij zijn/haar familie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Levodopa is geassocieerd met het ontstaan van motorische complicaties op de lange termijn. Na 5 jaar ontwikkelt 50% van de patiënten motorische responsfluctuaties en dyskinesieën, en 80% na 10 jaar behandeling met levodopa (Chase et al., 1993; Schrag & Quinn, 2000). Bij de behandeling van motorische responsfluctuaties en dyskinesieën heeft continue subcutane apomorfine infusie bewezen zeer effectief te zijn. Echter, een veelvoorkomende bijwerking van apomorfine infusie is de vorming van subcutane noduli (Deleu et al., 2004). Het kan patiënten leed veroorzaken door het geven van roodheid, jeuk en pijn (van

Laar et al., 1998). Subcutane noduli interfereren met de absorptiesnelheid en kan 'flip-flop' kinesie veroorzaken (Neef & van Laar, 1999), wat de duur en de effectiviteit van apomorfine kan beperken.

De histopathologie van noduli is nog niet opgehelderd. In vier onderzoeken zijn biopten van subcutane noduli genomen die door continue subcutane apomorfine infusie werden geïnduceerd (Stibe et al., 1988; Acland et al., 1998; van Laar et al., 1998; Pot et al., 2005), alleen in twee onderzoeken zijn meerdere biopten genomen (Acland et al., 1998; van Laar et al., 1998). Acland en collega's (1998) namen biopten van laesies van de infusieplek van de vorige dag. Zes van de tien biopten lieten een voornamelijk eosinofiel infiltraat in het subcutane vetweefsel zien. Van Laar en collega's (1998) namen meerdere biopten bij dezelfde patiënten variërend tussen 1 tot 14 dagen na beëindiging van het continue subcutane apomorfine infuus. Deze biopten lieten een voornamelijk eosinofiel infiltraat zien, waarbij het infiltraat van de meer recente laesies meer melanine-achtig pigment bevatte. Dit pigment wordt verondersteld het resultaat te zijn van metabolisme van apomorfine in de huid. Apomorfine kan gemakkelijk worden geoxideerd in o-quinonen. O-quinonen kunnen een conjugatiereactie aangaan of gepolymeriseerd worden in donker melanine-achtig pigment (van Laar et al., 1998). Wat o-quinonen bijdragen aan de vorming van subcutane noduli is onbekend. De vorming van noduli wordt beschouwd als een overgevoeligheidsreactie door ofwel een vertraagd type IV reactie of een late vorm van een snelle type I reactie (Acland et al., 1998; van Laar et al., 1998). Apomorfine als derivaat van morfine en structureel gelijkenissen heeft met morfine, kan dezelfde allergene eigenschappen hebben als morfine (van Laar et al., 1998). Patch testing ondersteunde een type IV overgevoeligheidsreactie niet, echter misschien is een te lage concentratie apomorfine gebruikt (Acland et al., 1998).

Omdat de histopathologie van noduli nog niet is opgehelderd, zijn behandel mogelijkheden beperkt en suggestief. Onderzoekers suggereren dat het gebruik van ultrasound, massage, gebruik van silicone patches en verdunning van apomorfine met 0.9% NaCl de vorming van noduli significant verminderen (Bowron et al., 2004; Deleu et al., 2004; Colzi et al., 1998; Lees et al., 2002; Poewe & Wenning, 2000). Alleen het gebruik van ultrasound is onderzocht in een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in een kleine groep en liet een positief effect op gevoeligheid en hardheid zien in vergelijking met een placebo ultrasound, echter dit verschil bleek niet significant (Poltawski et al., 2009). In Nederland wordt het gebruik van ultrasound niet toegepast bij de behandeling van apomorfine-geïnduceerde huidreacties.

In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) worden massage, verdunning en hydrocortison zowel dermaal als subcutaan toegediend bij de behandeling van apomorfine-geïnduceerde huidreacties. Echter, het bewijs voor een van deze behandel mogelijkheden ontbreekt. Dit onderzoek beoogt de effectiviteit van deze behandel mogelijkheden te onderzoeken om dergelijk bewijs te leveren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de effectiviteit van de vier behandelmogelijkheden bij huidreacties als gevolg van continue subcutane apomorfine infusie te onderzoeken, vergeleken met geen behandeling.

Het primaire eindpunt is de absolute verandering op de Global Perceived Effect (GPE) schaal na behandeling met een van deze behandelingen.

Het secundaire doel is om de rol van allergie bij apomorfine-geïnduceerde huidreacties te onderzoeken.

De secundaire eindpunten zijn daarvoor verandering in grootte van de nodulus en van het erytheem, verandering in histologische huidweefsel karakteristieken (mate van eosinofilie, hoeveelheid melanine-achtig pigment), mate van eosinofilie, persoonlijk en familiale belasting met allergiën en atopie.

Onderzoeksopzet

Dit verkennende onderzoek is ontworpen als een open-label crossover onderzoek met 4 behandelingen in een vaste volgorde met 20 PD patienten met apomorfine-geïnduceerde huidreacties. Het onderzoek behelst 1 screening bezoek om de geschiktheid van de potentiële proefpersoon vast te stellen. De duur van inclusie is 6 maanden. Alle proefpersonen worden behandeld met 4 behandelingen met een totale duur van 16 weken. Iedere behandeling zal voor 2 weken worden gegeven, voorafgegaan door 2 weken geen behandeling. Na elke behandeling van 2 weken zullen 2 tweetrapsbipten worden genomen om de secundaire eindpunten te bepalen, 1 bipt van de laesie die 3 dagen is behandeld en 1 van de laesie die 2 weken is behandeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelopties die deel uitmaken van dit onderzoek zijn de huidige behandelmogelijkheden bij huidreacties bij Parkinsonpatiënten die behandeld worden met continue subcutane apomorfine infusie. Proefpersonen worden standaard geïnstrueerd om de volgende instructies te hanteren: • Strikte hygiëne; • Dagelijks rotatie van de injectieplek waarbij gebruik gemaakt kan worden van de gehele buik; De behandelmogelijkheden worden gegeven in een vaste volgorde: 1. Massage: start met massage van de nodulus met een massageballetje. Masseer drie keer per dag voor twee minuten. Bepaal na 14 dagen de grootte van de nodulus en van het erytheem (diameter) van de laesie behandeld voor 14 dagen en 3 dagen, en neem een foto met schaal van de laesies en de gehele buik. Neem een tweetrapsbipt van de laesie na 3 en 14 dagen behandeling en doe bloedonderzoek. Neem de global perceived effect (GPE) schaal af; 2. Dermale toediening van hydrocortisoncrème: Start met hydrocortisoncrème 1% één keer per dag. Bepaal na 14 dagen de grootte van de nodulus en van het erytheem (diameter) van de laesie behandeld voor 14 dagen en 3 dagen, en neem een foto met schaal van de laesies en de gehele buik. Neem een tweetrapsbipt van de laesie na 3 en 14 dagen behandeling en doe bloedonderzoek. Neem de global perceived effect (GPE) schaal af; Verdunning van apomorfine: Start met verdunning van apomorfine. Verdun apomorphine 0.5% (5 mg/ml) tot 0.25% (2.5 mg/ml) door het toevoegen

van eenzelfde volume 0.9% NaCl (fysiologisch zout). Bepaal na 14 dagen de grootte van de nodulus en van het erytheem (diameter) van de laesie behandeld voor 14 dagen en 3 dagen, en neem een foto met schaal van de laesies en de gehele buik. Neem een tweetrapsbiopsie van de laesie na 3 en 14 dagen behandeling en doe bloedonderzoek. Neem de global perceived effect (GPE) schaal af; Subcutane toediening van hydrocortison: Start met voorbehandeling met Solu-Cortef 10mg. Bepaal na 14 dagen de grootte van de nodulus en van het erytheem (diameter) van de laesie behandeld voor 14 dagen en 3 dagen, en neem een foto met schaal van de laesies en de gehele buik. Neem een tweetrapsbiopsie van de laesie na 3 en 14 dagen behandeling en doe bloedonderzoek. Neem de global perceived effect (GPE) schaal af.

Inschatting van belasting en risico

Risico

Apomorfine-geïnduceerde huidreacties kunnen het gevolg zijn van een allergische reactie (Acland et al., 1998; van Laar et al., 1998). De veiligheidspunten bestaan uit het bepalen van leverenzymen om op een chronische allergische reactie, die schadelijk kunnen zijn, te evalueren. Uiteindelijk kan het nodig zijn om van behandeling met apomorfine te staken.

De extra invasieve procedures (dat wil zeggen de twee-trapsbiopsieën en bloedafnames bij ieder bezoek) worden beschouwd als lage risico procedures. Het risico op een bloeding is minimaal zelfs als anti-coagulantie worden gebruikt.

Voordeel

Het voordeel voor de patiënten ligt in een mogelijk positief therapeutisch effect, en met participatie in het onderzoek dragen de proefpersonen bij aan een wetenschappelijk onderbouwing van de behandelingstrategie bij apomorfine-geïnduceerde huidreacties.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

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)

- Vrouwelijke en mannelijke proefpersonen met eenleeftijd van ≥ 30 ;
- Gediagnosticeerd met idiopathisch ziekte van Parkinson met een ziekte duur van > 3 jaren, volgens de definitie van de UK Brain Bank criteria, met de uitzondering dat > 1 aangedaan familielid is toegestaan, zonder dat er een andere bekende of veronderstelde oorzaak ten grondslag ligt aan Parkinsonisme (Gibb & Lees, 1988);
- Behandeling met continue subcutane apomorfine infusie;
- Hebben van apomorfine-geïnduceerde huidreacties (dat wil zeggen erytheem, zwelling en/of vorming van noduli);
- Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen moeten een zeer betrouwbare anti-conceptiemethode toepassen (orale hormonale anti-conceptie alleen wordt niet beschouwd als een zeer betrouwbare methode en moet gecombineerd worden met een barrièremethode) tijdens het onderzoek, als zij seksueel actief zijn;
- Proefpersonen die beschouwd worden als betrouwbaar en in staat zich te houden aan het protocol, afspraken en medicatie-inname volgens het oordeel van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Sterke verdenking op een ander Parkinson syndroom ;
- Een verleden met ademhalingsdepressie;
- Overgevoeligheid voor hydrocortison of een ander bestandsdeel van het geneesmiddel;
- Gelijktijdige behandeling met anti-histaminica of (gluco)corticosteroiden;

- Cushing of hypercortisolisme;
- Elke medische conditie die een adequate participatie aan het onderzoek onmogelijk maakt, waaronder onstabiele epilepsie, klinisch relevant cardiale dysfunctie en/of een myocardinfarct of een herseninfarct in de afgelopen 12 maanden;
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
- Op het moment van onderzoek een infectieuze ziekte met koorts.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-10-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	APO-go
Generieke naam:	Apomorfine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hydrocortisoncrème 10 mg/g FNA Fagron
Generieke naam:	Hydrocortison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Solu-Cortef

Generieke naam: Hydrocortison
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-000657-36-NL

NCT02230930

NL46934.042.14