

Pilot studie: Is het gelijktijdig toedienen van lidocaine gedurende oxaliplatin infusie in staat om pijn als gevolg van oxaliplatin geïnduceerde acute neuropathie te voorkomen

Gepubliceerd: 21-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doel Beoordelen van het analgetisch effect van lage dosis intraveneus lidocaïne in vergelijking met placebo na de eerste toediening van oxaliplatin gemeten middels een numerieke beoordelingsschaal (NRS 0-10). Secundaire doelstellingen 1....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42676

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LiON

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Zenuwpijn als gevolg van oxaliplatine

Aandoening

Pijngeneeskunde

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gastro-intestinale tumoren, Lidocaine, oxaliplatin, polyneuropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in NRS score voor en na de eerste kuur oxaliplatin.

Secundaire uitkomstmaten

Verschil in NRS vóór en na de volgende oxaliplatin (cycli 2-8) infusies en bij

3 maanden follow up

Cytokines en ICAM-1: voor en na de eerste infusie van oxaliplatin

De resultaten van de volgende vragenlijsten

- NCI-CTC bij aanvang, vóór elke oxaliplatin infusie en bij 3 maanden follow-up

- EORTC-CIPN20 bij aanvang, vóór elke oxaliplatin infusie en bij 3 maanden

follow-up

- EORTC QLQ-C30 bij baseline en 3 maanden follow up

Patiënt gerapporteerde uitkomsten met betrekking tot sensorische symptomen: bij

aanvang, na elke kuur en bij 3 maanden follow up

Resultaat verkregen van lichamelijk onderzoek:

- Kwantitatieve sensorische tests bij aanvang, vóór vierde en achtste oxaliplatin infusie en bij 3 maanden follow-up
- Klinische totale neuropathie score bij aanvang, vóór vierde en achtste oxaliplatin infusie en bij 3 maanden follow-up
- Sock / handschoen vormige sensore afwijkingen gemeten in centimeters (koude en pinprick) bij aanvang, vóór vierde en achtste oxaliplatin infusie en bij 3 maanden follow-up
- Tijd hand in ijswater bij aanvang en na de eerste infusie van oxaliplatin

De resultaten van neurofysiologische studies

- Skin rimpel test bij aanvang, na de vierde en acht oxaliplatin infusie en bij 3 maanden follow-up
- Zenuwgeleidingsonderzoek bij aanvang, na de vierde en acht oxaliplatin infusie en bij 3 maanden follow-up
- Oppervlakte EMG bij aanvang en na de eerste infusie van oxaliplatin

Cumulatieve oxaliplatin dosis bij 3 maanden follow-up

Analgetica gebruik bij 3 maanden follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland wordt er jaarlijks bij zo'n 12.700 mensen colorectaal adenocarcinoma vastgesteld. Per jaar overlijden ruim 5.000 mensen aan deze

ziekte. Na prostaatkanker en longkanker is dikke darm kanker de meest voorkomende soort kanker bij mannen. Bij vrouwen komt, na borstkanker, dikke darm kanker op de tweede plaats.

Ruim 50% van deze patiënten (ruim 50%) zal na een operatie aanvullend behandeld worden met chemotherapie om de kans op genezing zo groot mogelijk te maken. Desondanks zal een belangrijk deel van de patiënten geconfronteerd worden met uitzaaiingen en in deze situatie eveneens met chemotherapie behandeld worden om de levensduur te verlengen.

Oxaliplatin is een chemotherapeuticum wat bij vele tumoren van het maag-darmkanaal wordt toegediend. Tot 90% van deze patiënten ontwikkelt een acute neuropathie (i.e. natrium kanaalopathie) als gevolg van oxaliplatin. In de acute fase (tijdens toediening van oxaliplatin) ervaren patiënten heftig pijnlijke tintelingen in keel, gelaat, handen en voeten. In een belangrijk deel, 25-30%, van de patiënten ontstaat een chronische polyneuropathy (i.e. sensore neuropathie ontwikkelt met continue pijnlijke handen en voeten, welke leiden tot discomfort bij wandelen, vasthouden van koude voorwerpen en vermindering van de fijne motoriek).

Door deze neuropathische pijnklachten/symptomen is er een substantiële vermindering van kwaliteit van leven. Het ontstaan van deze klachten lijkt afhankelijk te zijn van enerzijds de totale toegediende dosering oxaliplatin, anderzijds spelen ook patiënt gebonden (immunologische en genetische) factoren een rol.

Medisch gezien is het ontstaan van polyneuropathie (en de klachten die dit geeft voor de patiënt) reden om de dosering oxaliplatin te verminderen of zelfs geheel te stoppen. In het kader van een aanvullende behandeling betekent dit een kleinere kans op genezing; in de situatie van uitgezaaide ziekte een kortere overleving, omdat er, zonder oxaliplatin, minder behandelmogelijkheden zijn.

Ondanks uitgebreid onderzoek is er nog geen effectieve behandeling voor oxaliplatin geïnduceerde polyneuropathie; de gebruikelijke pijnstillers (paracetamol, NSAIDS, morfine) hebben nauwelijks effect op de klachten. Er zijn geen behandelmogelijkheden bekend om deze klachten te voorkomen.

Lidocaine is een middel wat pijnstillend werkt en als locale verdoving in gebruik is. Uit onderzoek is gebleken dat intraveneus lidocaine, effectief is bij sommige vormen van perioperatieve en chronische neuropathische pijn. Dit effect is mogelijk te wijten aan een direct effect van lidocaïne op zenuwvezels en / of modulatie van het immuunsysteem. Het pathofysiologische mechanisme van oxaliplatin geïnduceerde neuropathie zijn gedeeltelijk gemedieerd via natrium en kalium kanalen en via inflammatoire mechanismen, die door lidocaïne worden geïnhibeerd.

We nemen aan dat intraveneus lidocaine gelijktijdig toegediend met oxaliplatin pijn als gevolg van acute en chronische vervolgens oxaliplatin geïnduceerde neuropathie vermindert. Daarnaast zullen we de acute ontstekingsreactie op oxaliplatin onderzoeken en veronderstellen dat lidocaïne dit zal moduleren. Intraveneuze lidocaine toediening tijdens behandeling met oxaliplatin lijkt een zeer interessante, veilige en goedkope therapeutische optie voor de behandeling van acute en opvolgende chronische chemotherapeutische geïnduceerde

neuropathie, die bovendien leidt tot een verbeterde oncologische behandeling. Het optimaliseren van de kwaliteit van leven van kankerpatiënten is van het grootste belang.

Bovendien verschillende andere chemotherapeutica (paclitaxel, vinca alkaloiden, bortezomib, cisplatine) zijn bekend voor de ontwikkeling van neuropathie. De inzichten die deze (pilot) studie zal onthullen, kan van bijzonder belang voor andere patiëntengroepen zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Beoordelen van het analgetisch effect van lage dosis intraveneus lidocaïne in vergelijking met placebo na de eerste toediening van oxaliplatin gemeten middels een numerieke beoordelingsschaal (NRS 0-10).

Secundaire doelstellingen

1. Beoordelen van verschil in pijnscores tijdens en na alle cycli van oxaliplatin tussen placebo en lage dosis intraveneus lidocaïne
2. Verminderd een lage dosis lidocaïne intraveneus toegediend tijdens oxaliplatin infusie de systemische ontstekingsreactie gemeten door plasma cytokine levels van interleukine (IL) -6, IL-8, IL-10, IL-1 β , TNF- α en ICAM-1?
3. Beoordelen of lidocaïne toegediend tijdens oxaliplatin infusie invloed heeft op QST-metingen (druk algometrie en ijswater test).
4. Beoordelen of lidocaïne de chronische neuropathische veranderingen als gevolg van oxaliplatin beïnvloedt, gemeten middels de klinische totale neuropathie score (TNS), neurofysiologische geleidings studies, en middels een NCI-CTC en EORTC QLQ-CIPN20 vragenlijst.
5. Cumulatieve oxaliplatin dosering.
6. Cumulatieve analgetica gebruik.
7. Andere secundaire uitkomstmaten zijn: de kwaliteit van leven gemeten middels de EORTC QLQ-C30 en de patiënt gerapporteerde uitkomstvariabelen voor sensorische functie.

Op basis van een overzicht van de literatuur, welke tijdens de IMMPACT - II consensus bijeenkomst is besproken en na discussies onder de deelnemers; wordt een 11-punts (dwz 0-10) NRS als maat voor de pijnintensiteit aanbevolen als een kern uitkomstmaat in studies betreffende pijn behandelingen.

Daarnaast, zijn de ernst en gevolgen van de OIPN een andere uitkomstmaat. Dit zal worden gemeten door de klinische totale neuropathie score, kwantitatieve sensorische testen (druk algometry), NCI-CTC en EORTC QLQ-CIPN20 vragenlijst, en neurofysiologische studies (huid rimpel testen, zenuwgeleiding studies, oppervlakte EMG en naald EMG indien nodig) die gewoonlijk worden gebruikt in andere studies. Huid rimpel test is een betrouwbare en efficiënte techniek om kleine vezels neuropathie detecteren. Het combineren van verschillende metingen voor het opsporen van neuropathie en indeling van de ernst van de

chemotherapie-geïnduceerde neuropathie wordt geadviseerd in de literatuur.

Onderzoeksopzet

Dit is een single centrum dubbel blind gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep I krijgt een bolus van 1,5 mg / kg lidocaïne intraveneus 30 minuten vóór toediening van oxaliplatin, gevolgd door 1,5 mg / kg / h continue infusie gedurende 3 uur. Groep II ontvangt een zoutoplossing in een zelfde volume. Patiënten krijgen elk oxaliplatin infuus dezelfde studie medicatie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen bij aanvang, elk uur tijdens de toediening van oxaliplatin en gedurende 5 dagen (dagboekje) na elk oxaliplatin infusie NRS scores worden gevraagd (handen/voeten, last bij slikken koude voedingstoffen, last bij vastpakken koude voorwerpen, keelklachten en spierkrampen). Tijdens de toediening van oxaliplatin en tot 5 dagen erna zullen patiënten sensore veranderingen als gevolg van oxaliplatin registreren.

Tijdens toediening van de studie medicatie zullen respiratoire en hemodynamische parameters worden gecontroleerd, en mogelijke bijwerkingen van lidocaïne zorgen zal worden vastgelegd.

Voor toediening van de lidocaine zal een extra intraveneus infuus worden geplaatst.

Na de eerste oxaliplatin toediening zal een extra vena punctie (of als mogelijk uit infuus) worden verricht om cytokine levels te bepalen en voor RNA biobanking.

De NCI-CTC en de EORTC QLQ-CIPN20 vragenlijst zal bij aanvang, voor elke kuur en bij 3 maanden follow up worden afgenomen (15min)

Bij aanvang, voor de vierde en achtste infusie van oxaliplatin en bij 3 maanden follow up zal een klinische totale neuropathie score, kwantitatieve sensorische testen worden uitgevoerd, (+/- 30 min)

Bij aanvang en bij 3 maanden follow up zal een EORTC QLQ-C30 worden gevraagd (+/-10min)

Neurofysiologische studies zullen worden uitgevoerd op baseline, direct na de eerste infusie van oxaliplatin (een kortdurende, enkel surface-EMG), na de vierde en acht cyclus van oxaliplatin en bij 3 maanden follow up (+/-1uur).

Totale tijd investering van de deelnemers zal ongeveer 12 uur zijn en duur waarin patiënten vervolgd worden 9 maanden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

Patiënten met stadium II tot IV colrectaal adenocarcinoom, welke staan gepland voor 6-8 cycli van oxaliplatin elke 3 weken 130mg/m².

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Patiënten die andere chemotherapeutica hebben gehad in verleden
Allergie voor soort lokale anesthetica amide
Recent myocard ischemie (< 6 maanden)
Arrhytmieën
Nierfunctiestoornissen (MDRD < 60)
Leverfalen (bilirubine > 1,5x bovengrens van normaal)
Adequate hematologische parameters
Hypokaliëmie
Zwangerschap of borstvoeding
Het gebruik van anti-aritmica (bv: flecainide)
Reeds bestaande vorm van neuropathie (polyneuropathie of kleine vezels neuropathie)
Voorgeschiedenis van chronische pijn en het gebruik van opioïden
Risicofactoren voor CIPN: alcoholisme, diabetes mellitus
Geen informed consent verkregen van patiënt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-06-2017
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

CCMO

ID

EUCTR2015-002202-37-NL

NL54639.091.15