

Gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie met fenytoïne crème bij patiënten met pijnlijke chronische idiopathische axonale polyneuropathie

Gepubliceerd: 15-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het belangrijkste doel is om de werkzaamheid en veiligheid van fenytoïne crème te evalueren bij patiënten met neuropathische pijn als gevolg van CIAP. Het tweede doel is het bepalen van de voorspellende waarde van een DOBRET om aanhoudende responders...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cross-over RCT met fenytoïne crème bij CIAP-patiënten

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

chronische idiopathische axonale polyneuropathie, zenuwpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: analgeticum, fenytoïne, polyneuropathie, topicaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering in pijnintensiteit van baseline NRS naar de gemiddelde NRS in de tweede week.

Secundaire uitkomstmaten

Alle secundaire eindpunten zijn voor fenytoïne 20% versus 10% versus placebocrème bij DOBRET positieve, negatieve en alle deelnemers.

De verandering tussen baseline en week 2 van elke interventie wordt beoordeeld voor:

- 1) Verandering in pijnintensiteit op de NRS bij aanvang tot gemiddelde NRS in de tweede week van elke behandelingsperiode.
- 2) Verandering van baseline tot het einde van de tweede week van elke behandelingsperiode in kwaliteit van leven zoals beoordeeld met de EQ5-5D-5L, subschalen van de BPI, pijnkenmerken zoals beoordeeld met de NPSI, ergste pijnkenmerken
- 3) Correlaties tussen de volgende items: duur van pijnlijke CIAP, baseline NRS-niveau, PCS, naïeve pijnbehandeling versus pijnbehandeling resistente deelnemers, ergste pijnkenmerk, pijnverminderend effect op NRS, DOBRET-resultaten en PGIC

- 4) 30% en 50% verbetering (MEC30 en MEC50) of meer op de NRS vergeleken met placebo bij één patiënt
- 5) Tijd van verslepingseffecten na een behandelperiode
- 6) Aantal deelnemers dat responders zijn op de PGIC na een behandelperiode
- 7) Begin van pijnstillend effect na aanbrengen
- 8) Duur van analgetisch effect
- 9) Dagelijks aantal crème-toepassingen
- 10) Percentage analgetisch effect zoals beoordeeld door de patiënt
- 11) Lokale en / of systemische bijwerkingen
- 12) Detectie van fenytoïne in plasma
- 13) Voorspellende waarde van DOBRET
- 14) Gebruik van ontsnappingspijnmedicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CIAP is een langzaam progressieve distale symmetrische sensorische of sensorimotorische axonale polyneuropathie zonder bekende oorzaak. Ongeveer een derde van de CIAP-patiënten heeft neuropathische pijn. Tot nu toe zijn er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een pijnlijke CIAP. Perifere neuropathische pijn kan erg invaliderend zijn en beïnvloedt de kwaliteit van leven aanzienlijk. Bij de meeste patiënten hebben de huidige behandelingen onvoldoende pijnverminderende effecten en / of veroorzaken zij aanzienlijke bijwerkingen. Daarom stopt meer dan de helft van de patiënten binnen 3 maanden met orale neuropathische pijnstillers. Nieuwe behandelingsstrategieën zijn nodig om neuropathisch pijnmanagement te verbeteren. Fenytoïne crème zou aan deze behoefte kunnen voldoen.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel is om de werkzaamheid en veiligheid van fenytoïne crème te evalueren bij patiënten met neuropathische pijn als gevolg van CIAP. Het

tweede doel is het bepalen van de voorspellende waarde van een DOBRET om aanhoudende responders te identificeren.

Onderzoeksopzet

Enrichment gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie met fenytoïne crème bij patiënten met pijnlijke CIAP (EPHENE-studie) met de duur van 6 weken zal worden uitgevoerd. Bij aanvang van het onderzoek zal een DOBRET met fenytoïne 10% en placebocrème worden uitgevoerd, om de deelnemers te stratificeren op basis van hun respons op de DOBRET voordat de dubbelblinde cross-overfase wordt ingegaan. DOBRET-positieve deelnemers zijn degenen die binnen 30 minuten ten minste twee punten pijnvermindering ervaren op de 11-punts numerieke beoordelingsschaal (NRS) op het fenytoïne 10% crème aangebrachte gebied en ten minste één punt verschil op de NRS tussen fenytoïne 10% en placebo crème gebied, in het voordeel van fenytoïne 10% crème.

Voor de gerandomiseerde fase van de cross-over-studie zullen 48 DOBRET-positieve deelnemers de DOBRET-positieve groep en 24 DOBRET-negatieve deelnemers de DOBRET-negatieve groep betreden. Deelnemers worden toegewezen aan een willekeurige volgorde van de 3 behandelingen: fenytoïne 10%, fenytoïne 20% en placebocrème. De duur van elke behandelperiode is twee weken. Deelnemers zullen twee keer overstappen op elk van de andere behandelingen.

Na de 6-weekse studie kunnen de deelnemers er voor kiezen om mee te doen aan een 1 jarige open label extensie studie met fenytoïne 20% crème.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen elke 2 weken een van de volgende interventies testen: fenytoïne 20% crème, fenytoïne 10% crème en placebo crème, met de instructie om 2 tot 4 maal per dag de crème te appliceren op de pijnlijke gebieden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat uit de tijd die nodig is om de vragenlijsten in te vullen en dagelijks een pijndagboek bij te houden, drie extra ziekenhuisbezoeken en één venapunctie voor detectie van fenytoïne in plasma na de tweede week (T1). De risico's zijn minimaal, omdat we geen klinisch relevante bijwerkingen van de interventie verwachten en er slechts eenmaal een minimaal invasieve procedure (venapunctie) is. Het voordeel van deelname aan het onderzoek is dat deelnemers in korte tijd kunnen ervaren of 10% en / of 20% fenytoïne crème een klinisch relevant analgetisch effect heeft (gepersonaliseerde geneeskunde).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

* CIAP wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symmetrische distale sensorische of sensorimotorische symptomen zoals gevoelloosheid, prikkelingen, strak en koud gevoel, onvastheid, spierkrampen en zwakte beginnend in de voeten, zoals bij polyneuropathie; aanwezigheid van symmetrische distale sensorische of sensorimotorische symptomen met tekenen van betrokkenheid van de dikke zenuwvezels zoals verminderd gevoel bij aanraking, vibratie en proprioceptie, meestal in aanwezigheid van verminderd gevoel bij prikken, verminderend discriminerend vermogen van temperatuur, verminderde / afwezige peesreflexen of lichte spierzwakte bij neurologisch onderzoek, zoals bij polyneuropathie; een sluipend begin en langzame of geen progressie van de polyneuropathie gedurende van ten minste 6 maanden; geen identificeerbare

oorzaak voor de polyneuropathie na grondige anamnese, klinisch onderzoek en uitgebreid bloedonderzoek; geen aanwijzingen voor een erfelijke polyneuropathie op basis van gedetailleerde familieonderzoek (d.w.z. een of meer aangedane familieleden), neurologisch onderzoek of bevestiging door genetische analyse; en zenuwgeleidingsonderzoek met uitsluiting van een demyeliniserende polyneuropathie en bevestiging van betrokkenheid van dikke zenuwvezels als de bevindingen bij neurologisch onderzoek overeenkomen gezien de leeftijd van de patiënt.

Aanwezigheid van chronische gelokaliseerde neuropathische pijn als gevolg van CIAP

- * Neuropathische pijn gelokaliseerd in twee anatomisch symmetrische gebieden van voeten / onderbenen
- * Duur van neuropathische pijn * 3 maanden
- * Duur van * 1 uur neuropathische pijn per dag
- * Neuropathische pijnkenmerken gedefinieerd door een DN4-score *4
- * Gemiddelde pijnscore van *4 en <10 op de NRS bij aanvang van de studie (baseline)
- * Verschil in pijnintensiteit tussen linker- en rechterschoon en / of onderbeen van niet meer dan 1 punt op de NRS

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Andere pijnlijke (poly) neuropathie dan CIAP
- * Zwangerschap of geplande zwangerschap in de onderzoeksperiode
- * Gebruik van fenytoïne oraal
- * Open wonden in het neuropathische pijngebied
- * Huidig **gebruik topische analgetica
- * Aanwezigheid van andere pijnsyndromen zoals het wijdverspreid pijnsyndroom of gewrichtspijn
- * Aanwezigheid van ernstige psychologische / psychiatrische morbiditeit
- * Verslaving aan bedwelmende middelen
- * Overgevoeligheid voor de onderzoeksmedicatie (werkzame stof en hulpstoffen)
- * Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal
- * Cognitieve beperking en onvoldoende in staat om het doel van de studie te begrijpen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-12-2020
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	fenytoïne 10% creme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	fenytoïne 20% creme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
EudraCT	EUCTR2020-001340-25-NL
CCMO	NL73339.041.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	13-06-2023
Totaal aantal deelnemers:	81