

Een gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde, dubbel dummy, drie-weg crossover studie om de effecten te onderzoeken van een intraveneuze ethanol clamp en een morfine infuus op resting state functional magnetic imaging bij gezonde mannelijke vrijwilligers.

Gepubliceerd: 17-07-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair:- Het effect onderzoeken van een stabiele ethanol spiegel (0.6 g/L) in het bloed op activatie patronen in de hersenen gemeten met behulp van fMRI.- Het effect onderzoeken van een stabiele morfine spiegel (80 nmol/L) in het bloed op activatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31294

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De effecten van ethanol en morfine op resting state fMRI

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

niet van toepassing

Aandoening

Er zal bij deze studie niet gekeken worden naar de aandoening die het middel behandelt. De farmacodynamische effecten van morfine/ethanol op resting state networks in de hersenen zullen worden bestudeerd.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alcohol, ethanol, fMRI, morfine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

CNS farmacodynamiek:

- Visual Analogue Scale (VAS) om een inschatting te kunnen maken van stemming, alertheid en kalmte (Bond en Lader),
- VASalcohol om subjectieve alcohol effecten te bepalen,
- VASnausea om subjectieve klachten van 'misselijkheid' te beoordelen,
- VASBowdle om psychedelische effecten te kunnen vaststellen.

fMRI:

- Resting State Network (RSN) activiteit.

farmacokinetiek:

- ethanol ademsamples,

- plasma spiegels van morfine, morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G).

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks het feit dat fMRI al jarenlang wordt toegepast, heeft het nooit echt een plek gekregen binnen de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dit komt grotendeels door enkele technische beperkingen die fMRI met zich meebrengt. Oorspronkelijk werden de fMRI signalen verkregen na een herhaalde cognitieve, motorische of sensorische taak en de signalen verkregen in rust van elkaar afgetrokken. Hierbij zijn de veranderingen in activatie van de hersenen sterk afhankelijk van het gekozen stimulus paradigma. In de literatuur zijn er studies beschreven waarbij gekeken is naar de effecten van bepaalde geneesmiddelen op deze stimulus afhankelijke fMRI patronen. Er zijn kleven echter praktische bezwaren aan de taken die in een MRI scanner kunnen worden uitgevoerd. Het is daarom tot op heden nog niet gelukt om zinvolle paradigma's te ontwikkelen voor alle (nieuwe) geneesmiddelen. Geneesmiddel geïnduceerde fMRI veranderingen zouden idealiter onafhankelijk moeten zijn van een taak en juist gerelateerd moeten kunnen worden aan hun concentraties en het farmacologisch effect op de verschillende gebieden in de hersenen. Dit was tot op heden niet mogelijk. Recent innovatief onderzoek in de signaal analyse heeft echter geleid tot nauwkeurige detectie van zogenaamde resting state networks (RSN), niet-geactiveerde fMRI signalen. Er zijn tot op de dag van vandaag nog geen studies uitgevoerd met deze nieuwe innovatieve techniek. Het primaire doel van deze studie is het detecteren van door geneesmiddelen geïnduceerde effecten op fMRI. Zowel alcohol als morfine zullen tijdens dit project worden gebruikt om hun effecten op RSN aan te tonen. Er zijn nauwkeurige infusie schema's ontwikkeld voor beide compounds. Deze paradigma's leiden tot stabiele serum spiegels met bekende CNS-effecten. Het voordeel van het opbouwen van een gefixeerde concentratie gedurende 2.5 uur is dat het de variabiliteit van het fMRI signaal reduceert. Zeker gezien de fase van ontwikkeling waarin deze techniek zich bevindt lijkt dit van belang. Ethanol is gekozen voor deze studie, vanwege de uitgebreide effecten op het centrale zenuwstelsel, die mogelijk geassocieerd zijn met verschillende fMRI activatie gebieden. Morfine blijft, ondanks de milde tot soms serieuze bijwerkingen, een van de meest waardevolle analgetica in de huidige klinische praktijk. Ook morfine zal worden onderzocht in deze studie in verband met het

veelvuldig gebruik in de klinische setting en vanwege de uitgebreide onderzoekservaring die er bestaat met deze mu-opioid receptor agonist binnen onze onderzoeksgroep (Dahan et. al).

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het effect onderzoeken van een stabiele ethanol spiegel (0.6 g/L) in het bloed op activatie patronen in de hersenen gemeten met behulp van fMRI.
- Het effect onderzoeken van een stabiele morfine spiegel (80 nmol/L) in het bloed op activatie patronen in de hersenen gemeten met behulp van fMRI.

Secundair:

- Bepalen of ethanol geïnduceerde veranderingen in activatie patronen in de hersenen, gemeten met fMRI, zich lenen voor PK/PD analyses.
- Bepalen of morfine geïnduceerde veranderingen in activatie patronen in de hersenen, gemeten met fMRI, zich lenen voor PK/PD analyses.

Onderzoeksopzet

De studie zal gerandomiseerd, dubbel blind, placebo gecontroleerd, double dummy en 3-weg crossover worden uitgevoerd. De washout periodes bedragen zeven dagen.

Een lid van het studie team, die niet betrokken is bij de metingen, zal worden belast met het afnemen van de "alcohol adem samples" (BrAc). Aan de hand van deze BrAc waarden zal deze persoon de infuussnelheid van het ethanol/placebo infuus telkens aanpassen. De rest van het studie team is en blijft geblindeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ethanol 10 % w/v oplossing in 5 % glucose zal gedurende 150 minuten intraveneus worden geïnfundeerd om een stabiele alcohol spiegel van 0.60 g/L te verkrijgen. Deze concentratie lijkt een veilige keuze, aangezien deze serum concentratie ook zonder problemen kon worden toegediend tijdens een aantal vorige CHDR studies, zelfs gedurende langere perioden (tot 5 uur) (CHDR0313 en CHDR0502 - data on file). Tijdens deze studies waren er, gebruikmakend van de 0.6 g/L clamp, statistisch significante CNS-effecten te zien. Verder wordt deze waarde regelmatig bereikt tijdens 'social drinking'. Om lokale pijn tijdens het begin van de ethanol infusie te voorkomen, zal er ook een parallel glucose 5 % infuus lopen. Voorafgaand aan de morfine infusie zal 4 mg ondansetron worden toegediend om klachten van misselijkheid te voorkomen. Tijdens de andere occasions zal de proefpersoon een placebo van ondansetron toegediend krijgen. Bij de morfine infusie zal in eerste instantie in een minuut een bolus worden geïnfundeerd van 100 mcg/kg. Daarna start de continue infusie (30 mcg/kg/hr) gedurende 2.5 uur, om een stabiele morfine spiegel van 80 nmol/L te bereiken. Eerdere morfine studies laten zien dat dit infusie regime veilig kan worden toegediend en dat dit leidt tot zowel een stabiele serum spiegel (80 nmol/L) als aantoonbare farmacodynamische effecten. De totale hoeveelheid morfine die zal worden toegediend in 2.5 uur, gebruikmakend

van dit doseringsschema, zal ongeveer 14 mg bedragen voor een gemiddelde mannelijke vrijwilliger. Aangezien deze dosering precies binnen het therapeutische window valt, zoals staat omschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas, kan deze hoeveelheid als veilig en rationeel worden omschreven. Glucose 5 % zal worden gebruikt als placebo.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen ethanol: dronken gevoel, misselijkheid, kater.

Bijwerkingen morfine: obstipatie, sedatie, misselijkheid (zal worden geantagoneerd door ondansetron), jeuk.

Zeldzame bijwerkingen morfine, niet te verwachten bij de voorgestelde dosering: psychomimetische effecten, ademhalingsdepressie en histamine release.

fMRI: claustrofobie

Keuring: 1 venapunctie (22.5 ml totaal).

Tijdens elke studiedag (3 in totaal) zullen er 3 infuusnaalden worden ingebracht (1 voor de toediening van morfine/placebo, 1 voor de toediening van ethanol/placebo en een naald voor bloedafnames (i.v.m. de farmacokinetiek van morfine). Tijdens elke testdag wordt er 11 keer 10 ml bloed afgenomen voor het bepalen van de concentraties morfine. Over de andere 2 naalden zal per testdag respectievelijk ongeveer 500 ml ethanol/placebo en 60 ml morfine/placebo worden toegediend, alsmede ongeveer 20 ml glucose om het eventuele vaatwand irriterende effect van alcohol in de eerste 10 infusie minuten tegen te gaan. Deze infusie loopt parallel aan de ethanol/placebo infusie en over dezelfde naald.

Nakeuring: 1 venapunctie (12.5 ml). Tijdens de gehele studie wordt er ongeveer 365 ml bloed afgenomen.

De risico's/nadelen die kleven aan deelname aan het onderzoek, zijn zeker bij gezonde (jonge) vrijwilligers en bij de gekozen rationele doseringen, zeer gering. Daar tegenover staat de ontwikkeling van deze nieuwe methode, die mogelijk een zeer belangrijke rol kan gaan spelen in early drug development.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

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)

a. Gezonde, wettelijk bevoegde, mannelijke vrijwilligers tussen de 18 en 40 jaar oud.;b. Geen extreem onder- of overgewicht. BMI tussen de 18 - 26 kg/m², uiterste waarden worden geincludeerd.;c. De vrijwilliger is bekend met het gebruik en met de effecten van alcohol.
d. De vrijwilliger is bekend gemaakt met alle studie gerelateerde procedures en heeft ingestemd om deel te nemen aan het onderzoek, na een mondelinge informatiebijeenkomst en na het tekenen van een informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a. De vrijwilliger heeft een (voorgeschiedenis van een) medische aandoening, die een risico vormt voor de deelnemer of die het doel van de studie in gevaar brengt, gebaseerd op de medische voorgeschiedenis, de anamnese, het lichamelijk onderzoek, het ECG of op basis van urine/bloeduitslagen.;b. De vrijwilliger heeft een positieve bloedsuitslag op hepatitis B, C en/of HIV.;c. De vrijwilliger drinkt gemiddeld meer dan 4 alcoholische consumpties per dag.;d. De vrijwilliger heeft een significante cardiale voorgeschiedenis, asthma of een andere longaandoening, significante gastrointestinale afwijkingen, een ulcus pepticum, een

leveraandoening, een neurologische of psychiatrische stoornis, hematologische ziekten (inclusief stollingsstoornissen), hormoonstoornissen, een nieraandoening of een ernstige urogenitale afwijking of gebruikt enige vorm van medicatie, die volgens de onderzoeker zou kunnen interfereren met de studie.;e. De vrijwilliger heeft een belaste voorgeschiedenis of verkeerd in een conditie die interfereert met optimale studie deelname, die een 'confounding factor' vormt voor de resultaten of die een extra risico kan vormen voor de deelnemer bij het toedienen van alcohol of morfine (bijv.: opioïd allergie).;f. De vrijwilliger rookt meer dan 5 sigaretten per dag of is niet in staat om niet te roken tijdens de studiedagen.;g. De vrijwilliger heeft in de afgelopen 3 maanden voor de studie deelgenomen aan een trial of de vrijwilliger heeft in het afgelopen jaar meer dan 4 keer deelgenomen in een klinische trial.;h. De vrijwilliger heeft in de afgelopen 3 maanden bloed gedoneerd (inclusief bloedafnames tijdens klinische trials).;i. De vrijwilliger consumeert gemiddeld meer dan 6 cafeïne-houdende producten per dag.;j. De vrijwilliger gebruikt regelmatig drugs (inclusief recreatief gebruik) of heeft een voorgeschiedenis van alcohol en/of drugs misbruik.;k. De vrijwilliger is niet in staat om vanaf 14 voorafgaand aan de studie tot en met de laatste studiedag geen kinine houdende producten en grapefruit of grapefruitsap meer te nuttigen.;l. De vrijwilliger is in het bezit van een pacemaker, kunstheup of kunstknie, oorimplantaten, vaatclips of een subcutane insuline pomp of heeft andere metalen deeltjes in/op het lijf (bijv. metaalsplinters in het oog).;m. De vrijwilliger heeft een significante claustrofobische voorgeschiedenis.;n. De vrijwilliger is professioneel betrokken bij de studie of is familie van de onderzoeker.;o. De vrijwilliger heeft geen regelmatig dag/nacht ritme.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	morfine
Generieke naam:	morfine HCL CF 10 mg/ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zofran
Generieke naam:	Ondansetron ratiopharm 4 mg/2 ml injectie, oplossing voor injectie 2mg/ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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

Ander register

CCMO

ID

EUCTR2007-001593-93-NL

NA

NL17581.058.07