

Een bevestigend, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind, single-dummy, ratio-finding onderzoek met parallele groepen bij pijnpatiënten met obstipatie ter bepaling van de optimale hydromorfon-naloxon ratio resulterend in een betere stoelgang en een overeenkomende analgetische werking in vergelijking met hydromorfon alleen

Gepubliceerd: 12-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstellingen: onderzoeken of een combinatie van hydromorfon/naloxon resulteert in vergelijkbare pijnstilling (als gemeten via de NRS-schaal) met een afname in obstipatie (als gemeten via de Bowel Function Index (BFI)) bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37097

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Optimalisatie van de ratio Hydromorfon-Naloxon voor pijnbehandeling

Aandoening

- Overige aandoening

- Maagdarmsstelsel motiliteit en defecatie aandoeningen
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

chronische pijn bij kanker, kankergerelateerde achtergrond pijn

Aandoening

pijnbestrijding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mundipharma

Overige ondersteuning: farmaceutisch bedrijf: Mundipharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Hydromorfon, - Naloxon, - stoelgang

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling(en) van de werkzaamheid:

De werkzaamheid wordt beoordeeld op basis van gegevens afkomstig van dagelijks in te vullen dagboeken en periodieke bezoeken.

Primaire werkzaamheidsvariabelen:

* Bowel Function Index (BFI) als gemiddelde van de volgende (bij ieder bezoek te beoordelen) aspecten: gemak van defecatie (numerieke analoge schaal (NAS), waarbij 0=probleemloos en 100=zeer problematisch); gevoel van onvolledige ontlasting (NAS, waarbij 0=helemaal niet en 100= zeer sterk); en persoonlijk oordeel over obstipatie (NAS, waarbij 0=helemaal niet en 100=zeer sterk).

* Pijnintensiteitschaal * gemiddelde pijn in de voorafgaande 24 uur zoals beoordeeld bij ieder bezoek tijdens de dubbelblinde fase (numerieke

beoordelingsschaal (NRS) 0-10).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsvariabelen:

- * Frequentie van het gebruik van noodmedicatie
- * Incidentie/frequentie van het gebruik van laxantia
- * CSBMs * gemiddeld aantal per week

De gegevens die bij de beoordeling gebruikt worden zijn afkomstig uit dagelijks door de proefpersonen in te vullen dagboeken:

- * Optreden van ontlasting (met datum en tijdstip)
- * Mate van ontlasting (al dan niet volledig)
- * Datum en tijd van elk gebruik van laxantia
- * Gegevens van de PAC-SYM, een gevalideerde vragenlijst voor het beoordelen van symptomen van obstipatie. De PAC-SYM meet de ernst van 12 symptomen van obstipatie zoals die in de voorafgaande 7 dagen zijn opgetreden. De proefpersonen zal bij ieder gepland bezoek verzocht worden deze lijst in te vullen. De lijst omvat drie subschalen, die betrekking hebben op, respectievelijk, symptomen betreffende de stoelgang, symptomen betreffende het rectum en abdominale symptomen. Symptomen zijn: ongemak, opgeblazen gevoel en pijn in de buik; pijnlijke, brandende en onvolledige stoelgang; consistentie; en bloeden. De ernst van de symptomen wordt uitgedrukt in een score op een 5-puntsschaal, waarbij 0=afwezig, 1=mild, 2=matig, 3=ernstig en 4=zeer ernstig.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Opioid gerelateerde darmproblemen (o.a. obstipatie) kunnen de behandeling van pijnpatienten beperken en daardoor leiden tot onvoldoende pijnstilling.

Naloxon is een opioid receptor antagonist en wordt als injectie toegediend bij de behandeling van een opioid overdosis. Wanneer naloxon oraal wordt toegediend, kan het opioid geïnduceerde obstipatie verminderen vanwege een lokaal effect in de darmen. Naloxon heeft een hoog "first-pass" metabolisme, wat een voordeel is om alleen effect te geven in de darmen. Het centraal analgetisch effect van hydromorfon wordt nauwelijks geantagoneerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen: onderzoeken of een combinatie van hydromorfon/naloxon resulteert in vergelijkbare pijnstilling (als gemeten via de NRS-schaal) met een afname in obstipatie (als gemeten via de Bowel Function Index (BFI)) bij patiënten met matige tot ernstige chronische niet-kankergerelateerde of kankergerelateerde pijn die lijden aan obstipatie veroorzaakt of verergerd door opioïden, in vergelijking met hydromorfon alleen, en de optimale dosisratio van hydromorfon en naloxon bepalen op basis van de resultaten van de pijn- en stoelgangsbeoordelingen en de veiligheidsgegevens.

Secundaire doelstellingen: de frequentie van het gebruik van noodmedicatie beoordelen; de incidentie/frequentie van het gebruik van laxantia beoordelen; aspecten van obstipatie (Complete Spontaneous Bowel Movements (CSBMs - volledige spontane ontlasting)) beoordelen; en de subjectieve beoordeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie en de ernst en impact van obstipatiesymptomen (als gemeten via PAC-SYM) beoordelen.

Verkennde doelstellingen: de ernst en interferentie van pijn beoordelen op basis van de Brief Pain Inventory, Short Form (BPI-SF); de consistentie van de ontlasting beoordelen; de gemiddelde pijn in de voorafgaande 24 uur beoordelen op basis van de pijnintensiteitschaal zoals dagelijks ingevuld in het patiëntendagboek gedurende de dubbelblinde fase van 5 weken; de urinefunctie tijdens de dubbelblinde fase van 5 weken (subjectieve evaluatie) beoordelen; een algemene beoordeling (door de onderzoeker/onderzoekspersoon) van de behandeling (werkzaamheid, verdraagbaarheid, voorkeur) verkrijgen; aspecten inzake de kwaliteit van leven beoordelen op basis van SF-36 en EuroQol EQ-5D; en de stoelgang, pijnparameters en veiligheidsparameters tijdens de switch-backfase beoordelen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, single-dummy onderzoek met parallelle groepen met oraal toegediend hydromorfon met gereguleerde afgifte (HM PR), oraal toegediend naloxon met gereguleerde afgifte (naloxon PR) en een daarmee corresponderend naloxon placebo. Het onderzoek bestaat uit 2 fasen, een prerandomiseringsfase en een onderhoudsfase. Deze

laatste bestaat uit een dubbelblinde fase van 5 weken, een switch-backfase van 2 weken en een follow-upfase van 1 week.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingschema (procedure): Voorbereidingsfase: Screening: Bij Bezoek 1, en nadat schriftelijk geïnformeerde toestemming is verkregen, worden de proefpersonen uitgebreid beoordeeld (aan de hand van alle inclusie- en exclusiecriteria) om te bepalen of ze voor deelname in aanmerking komen. Proefpersonen die voldoen aan de criteria van de prospectieve evaluatie kunnen hun deelname aan het onderzoek voortzetten.

Aanlooperperiode (7 tot 28 dagen): Bij Bezoek 2 worden de proefpersonen volgens een open-label procedure omgezet van de vóór het onderzoek ontvangen opioïdentherapie op hydromorfon met gereguleerde afgifte (HM PR), dat aan het einde van de aanlooperperiode getitreerd wordt tot een werkzame analgetische dosering van 8, 24 of 48 mg per dag. Dagelijkse doseringen anders dan 8, 24 of 48 mg HM PR zijn alleen voor titratiedoeleinden toegestaan. Hydromorfon met directe afgifte (HM IR) wordt beschikbaar gesteld als noodmedicatie. Tevens worden de proefpersonen omgezet van de vóór het onderzoek ontvangen therapie met laxantia op behandeling met het onderzoeksloxans, dat gedurende deze periode in geval van obstipatie volgens de onderzoeksvoorschriften moet worden gebruikt (zie de paragraaf over concomiterende medicatie). Op zijn vroegst op de dag waarop in de aanlooperperiode de oorspronkelijke therapie omgezet wordt in HM PR vindt de baseline beoordeling van 7 dagen plaats. Met de proefpersonen wordt regelmatig (q 2-3 dagen) contact opgenomen om de pijnbestrijding te beoordelen en na te gaan of titratie in opwaartse richting van de HM PR-dosering noodzakelijk is.

Dubbelblinde fase: Na randomisering vinden tijdens de dubbelblinde fase 3 telefonische contacten plaats (B4, B5 en B6; als B7 vóór dag 7 na randomisering valt, worden niet al deze contacten (B4-6) gerealiseerd), evenals 4 bezoeken aan de kliniek (B7, B8, B9 en B10). Bij Bezoek 3 worden de proefpersonen gerandomiseerd in 1 van de 4 groepen waaraan een vaste ratio van de open combinatie HM PR plus naloxon PR gekoppeld is, dan wel in de groep die de combinatie HM PR plus naloxon placebo ontvangt, een en ander volgens patiëntnummer in een 1:1:1:1:1-verhouding (iedere groep bestaat uit 30 proefpersonen). De startdosis HM PR die de proefpersonen tijdens de dubbelblinde fase ontvangen is de dosis waarop ze aan het einde van de aanlooperperiode zijn ingesteld (8, 24 of 48 mg per dag). Hydromorfon met directe afgifte (HM IR) wordt beschikbaar gesteld als noodmedicatie (zie de paragraaf >Concomiterende medicatie, met inbegrip van noodmedicatie>). Tijdens de dubbelblinde fase is alleen bisacodyl als laxans toegestaan indien het gebruik van een laxans nodig is om de obstipatie te behandelen (zie de paragraaf over concomiterende medicatie). Facultatieve switch-backfase (2 weken): Proefpersonen die de dubbelblinde fase van 5 weken voltooien kunnen bij Bezoek 10 kiezen voor deelname aan een switch-backfase van 2 weken waarin ze direct omgezet worden op HM PR alleen volgens een open-label procedure. Proefpersonen die deelnemen aan de switch-backfase krijgen HM PR in eerste instantie toegediend in de dosering die tijdens de dubbelblinde fase nodig was om adequate pijnbestrijding te verkrijgen. Tijdens de switch-backfase mag geen dosistitratie worden uitgevoerd. HM IR wordt beschikbaar gesteld als noodmedicatie (zie de paragraaf >Concomiterende medicatie, met inbegrip van noodmedicatie>).

Follow-upfase (1 week): Bij het Follow-upbezoek (AE FU - follow-up van ongewenste bijwerkingen), dat een bezoek aan de kliniek of een telefonisch contact kan zijn, vindt beoordeling plaats van veiligheidsparameters (ongewenste

bijwerkingen) en van het gebruik van concomiterende medicatie. Een overzicht van de procedures is te vinden in tabel 1 van het protocol. Voor proefpersonen die niet deelnemen aan de switch-backfase vindt het bezoek voor de follow-up van ongewenste bijwerkingen 7 dagen na B10 plaats. Voor proefpersonen die wel aan de switch-backfase deelnemen valt het Follow-upbezoek 7 dagen na B11.

Inschatting van belasting en risico

Lichamelijk onderzoek(maximaal 3 keer); bloed- en urinemonsters (maximaal 4 keer); vragenlijsten (BFI, EDRTC, EQ-5D, SOWS, BPI-SF, Bowel Movements; Vital Signs; gewicht; ECG (maximaal 3 keer).

De patient mag tijdens de studie geen ander laxermiddel gebruiken dan Bisacodyl en niet eerder dan 72 uur na hun laatste stoelgang. Als de patient een andere pijnbestrijder dan Hydromorfone gebruikt, zal de patient worden gevraagd om over te stappen op een doses Hydromorfone met een equivalente werking aan hun vorige pijnbestrijder.

Gezien het feit dat eerdere studies een positief resultaat lieten zien op de laxatie frequentie van de behandelde patienten, is de verwachting dat de invasieve handelingen in deze studie in een goede verhouding staan tot de voordelen die de patient er van kan verwachten.

Contactpersonen

Publiek

Mundipharma

Hohenstrasse 10
Limburg / Lahn 65549
DE

Wetenschappelijk

Mundipharma

Hohenstrasse 10
Limburg / Lahn 65549
DE

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van ten minste 18 jaar oud (vrouwen die de menopauze minder dan één jaar achter de rug hebben dienen bij een zwangerschapstest op een bloed- of urinemonster, voorafgaande aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie, een negatieve uitslag te vertonen, mogen geen borstvoeding geven en dienen bereid te zijn gedurende het hele onderzoek zeer betrouwbare geboortebeperkende methoden te gebruiken. Onder zeer betrouwbare geboortebeperkende methoden wordt verstaan alle methoden die bij consequente en correcte toepassing resulteren in een laag foutpercentage ($< 1\%$ per jaar), zoals sterilisatie, gebruik van implantaten of injecteerbare of gecombineerde orale contraceptiva, bepaalde intra-uteriene middelen (spiraaltje, hormonale middelen), seksuele onthouding of vasectomie bij de partner.
2. Proefpersonen die analgetische medicatie volgens WHO stap II of III ontvangen voor de behandeling van niet-kankergerelateerde of kankergerelateerde pijn.
3. Proefpersonen met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van niet-kankergerelateerde of kankergerelateerde pijn waarvoor behandeling met opioïden nodig is (8, 24 of 48 mg hydromorfon PR per dag gedurende het hele onderzoek).
4. Proefpersonen die lijden aan obstipatie die door het gebruik van opioïden wordt veroorzaakt of verergerd:
 - * Regelmatige toediening van laxantia is medisch noodzakelijk om ten minste 3 keer per week ontlasting te laten plaatsvinden, ofwel ontlasting vindt minder dan 3 keer per week plaats als geen laxantia gebruikt worden.
 - * Naar het oordeel van de proefpersoon en de onderzoeker staat vast dat de obstipatie van de persoon in kwestie veroorzaakt of verergerd wordt door de (bij de screening geïdentificeerde) opioïdenmedicatie die hij/zij voorafgaand aan het onderzoek heeft gebruikt.
5. Proefpersonen moeten bereid zijn hun huidige behandeling met pijnstillers op basis van opioïden te staken.
6. Proefpersonen moeten bereid zijn hun huidig gebruik van laxantia te staken en over te stappen op het gebruik van oraal bisacodyl als noodmedicatie voor laxeerdoeleinden.
7. Proefpersonen die dagelijks vezelsupplementen of bulkvormers gebruiken, kunnen

uitsluitend deelnemen als zij gedurende het hele onderzoek een stabiele dosis en therapie kunnen handhaven en naar het oordeel van de onderzoeker bereid en in staat zijn om voldoende vocht tot zich te nemen.

8. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn (en dus onder meer in de juiste geestelijke en lichamelijke conditie verkeren) om deel te nemen aan alle aspecten van het onderzoek, met inbegrip van het gebruik van medicijnen, het geven van subjectieve evaluaties, het nakomen van geplande afspraken in de kliniek, het deelnemen aan telefonische contacten en het naleven van de vereisten van het protocol, ten blijk waarvan zij een schriftelijke toestemmingsverklaring hebben ondertekend.

9. Naar het oordeel van de onderzoeker kan aangenomen worden dat het gelijktijdig gebruik van niet-analgetische medicijnen, waaronder medicijnen voor de behandeling van depressie, stabiel is en gedurende de gehele dubbelblinde fase van het onderzoek ook stabiel zal blijven.

10. Naar het oordeel van de onderzoeker blijft de dosering van niet-opioïde analgetica gedurende de dubbelblinde fase stabiel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor hydromorfon, naloxon, bisacodyl, daaraan verwante producten of andere bestanddelen van de onderzoeksmedicatie.

2. Contra-indicatie voor hydromorfon, naloxon, bisacodyl, daaraan verwante producten of andere bestanddelen van de onderzoeksmedicatie.

3. Actieve alcohol- of drugsverslaving en/of een voorgeschiedenis van opioïdenmisbruik.

4. Aanwijzingen voor klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen, nier- of leverziekten, aandoeningen van het maagdstelsel (zoals paralytische ileus) of psychiatrische aandoeningen als blijkend uit de medische voorgeschiedenis, klinische laboratoriumtests, resultaten van ECG's of lichamelijke onderzoeken, ten gevolge waarvan blootstelling aan de onderzoeksmedicatie risico's voor de proefpersoon met zich mee zou brengen of de analyse en/of interpretatie van de onderzoeksresultaten verstoord zou(den) kunnen worden.

5. Chronische of intermitterende pijn als gevolg van fibromyalgie of reumatoïde artritis.

6. Proefpersonen die hypnotica dan wel andere neurodepressors gebruiken die naar het oordeel van de onderzoeker in combinatie met opioïde onderzoeksmedicatie kunnen leiden tot extra neurodepressie.

7. Proefpersonen die lijden aan ongecontroleerde insulten of convulsieve stoornissen.

8. Proefpersonen die minder dan 2 maanden voor aanvang van de screeningperiode een operatie hebben ondergaan of die gedurende de 8 weken van de onderhoudsfase een operatie zullen ondergaan die van invloed kan zijn op de motiliteit van het maagdkanaal of het pijnniveau.

9. Proefpersonen die momenteel naloxon gebruiken of die naloxon tot 30 dagen of minder voor aanvang van de screeningperiode hebben gebruikt.

10. Proefpersonen die lijden aan diarree.

11. Proefpersonen bij wie opioïden om welke reden dan ook zijn gecontra-indiceerd (bijv. omdat ze lijden aan ernstige ademremming met hypoxie en/of hypercapnie, ernstige COPD of

paralytische ileus).

12. Proefpersonen die lijden aan hypothyreoïdie, de ziekte van Addison of verhoging van de intracranieële druk.

13. Afwijkende waarden voor aspartaataminotransferase (ASAT, SGOT), alanineaminotransferase (ALAT, SGPT) of alkalinefosfatase (> 3 keer de bovengrens van normaal).

14. Afwijkende waarde(n) voor totaal bilirubine en/of creatinine (* 1,5 keer de bovengrens van normaal), gamma-glutamyl-transpeptidase (CGT of GGTP) * 5 keer de bovengrens van normaal.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-03-2010
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	tabletten met 2mg naloxon hydrochloride met gereguleerde afgifte
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt

Generieke naam:	tabletten met 8mg naloxon hydrochloride met geregleerde afgifte
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pallodon retard 24 mg
Generieke naam:	Hydromorfon hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pallodon retard 4 mg
Generieke naam:	Hydromorfon hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pallodon retard 8 mg
Generieke naam:	Hydromorfon hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-05-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
Ander register	1
EudraCT	EUCTR2008-005315-18-NL
CCMO	NL26847.098.09