

Klinische evaluatie van de effectiviteit van methylnaltrexon in het behandelen van obstipatie veroorzaakt door verschillende typen opioïden gecombineerd met laboratorium analyse van de immuunmodulerende en angiogeneseremmende effecten van methylnaltrexon.

Gepubliceerd: 29-05-2012 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

De hoofddoelstelling is het vergelijken van de effectiviteit van een vaste dosering methylnaltrexon om defaecatie te stimuleren tussen patiënten met kanker die morfine, oxycodon of fentanyl gebruiken. Nevendoelstelling is het vaststellen of er...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39494

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Methylnaltrexon voor opioïd geïnduceerde obstipatie

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

obstipatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Fonds Nuts Ohra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: methylnaltrexon, obstipatie, opioïd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het gedeelte van de patiënten dat ontlasting heeft zonder gebruik van extra laxantia binnen 4 uur na tenminste 2 van de eerste 4 toedieningen (de eerste week van de behandeling).

Secundaire uitkomstmaten

- tijd tot de eerst maal ontlasting
- ontlasting binnen 4 uur na de eerste toediening van methylnaltrexon
- ontlasting binnen 4 of 24 uur na elke toediening
- ontlasting binnen 4 uur na tenminste 4 van de maximaal 7 toedieningen
- aantal maal ontlasting per week
- verandering in score op de BFI vragenlijst tussen dag 0 en 14

Andere uitkomstmaten:

1. Veranderingen in leukocyten differentiatie en serum cytokine spiegels. De volgende veranderingen zullen geëvalueerd worden: T-, B- en NK cellen, monocyten/macrophagen, MDSC, DC, neutrofiele granulocyten, en T helpercel

populaties (invariante NKT cellen, CD4+CD25+FOXP3+

T helpercellen). Serum cytokines die bepaald kunnen worden: IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 en TNF- α .

2. Bepaling van het angiogenetische profiel door het bepalen van concentraties van angiogenese stimulerende factoren en de systemische spiegels van voorlopers van endotheelcellen.

3. Bepaling van het angiogenetische potentieel van bloed middels een in vitro proliferatie essay met endotheelcellen, voorafgaand en tijdens behandeling met methylnaltrexon.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Methylnaltrexon is significant meer effectief dan placebo bij de behandeling van opioïd geïnduceerde obstipatie in de context van een palliatieve behandeling. Het blijkt echter dat in alle studies die deze gunstige uitkomst tonen slechts bij ongeveer de helft van de patiënten respons optreedt. Hier kunnen meerdere oorzaken voor aanwezig zijn, vooral omdat patiënten die palliatieve zorg ontvangen vaak meerdere problemen tegelijk hebben. Wanneer er vanuit gegaan wordt dat de obstipatie bij de patiënten die niet reageren op methylnaltrexon puur door opiaten veroorzaakt wordt, kan één van deze oorzaken zijn dat de centrale werking van opiaten er (via de achterhoorn van het ruggemerg) voor zorgt dat de darmmotiliteit afneemt. Een andere oorzaak kan echter zijn dat methylnaltrexon een mu-receptor antagonist is en niet alle opiaten specifiek mu-receptor agonisten zijn. Hierdoor kan de effectiviteit van methylnaltrexon wisselen bij het gebruik van verschillende typen opiaten. Naast het veroorzaken van obstipatie kunnen opiaten ook invloed hebben op het functioneren van het immuunsysteem en de angiogenese. In dit onderzoek wordt bekeken of methylnaltrexon ook invloed heeft op deze systemen.

Doel van het onderzoek

De hoofddoelstelling is het vergelijken van de effectiviteit van een vaste dosering methylnaltrexon om defaecatie te stimuleren tussen patiënten met kanker die morfine, oxycodon of fentanyl gebruiken. Nevendoelstelling is het

vaststellen of er invloed is van methylnaltrexon op het functioneren het immuunsysteem en op angiogenese.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een prospectieve, observationele studie waarin een vergelijking gemaakt wordt in de effectiviteit van methylnaltrexon op opioïd geïnduceerde obstipatie tussen 3 types opiaten; morfine (n=78), oxycodon (n=78) en fentanyl (n=39). Daarnaast wordt bij een deel van de patiënten (op vrijwillige basis) bloed afgenomen op dag 0, 1, 14 en 42 om de effecten op het immuunsysteem en angiogenese te testen.

Inschatting van belasting en risico

Behandeling met methylnaltrexone is een standaardbehandeling. Aan deelname aan dit onderzoek zijn hierdoor geen extra risico's verbonden. De meest voorkomende bijwerkingen van methylnaltrexon zijn buikpijn, misselijkheid, flatulentie en diarree. Andere mogelijke bijwerkingen zijn duizeligheid en lokale reacties op de injectieplaats, zoals roodheid, jeuk en zwelling. Zeldzame bijwerkingen zijn buikkrampen, verhoging, darmperforatie, spierkrampen en syncope.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1. leeftijd ≥ 18 jaar
2. supportive care (ondersteunende/palliatieve zorg)
3. levensverwachting ≥ 2 weken
4. In staat om informed consent te geven voor dit onderzoek
5. Behandeling met morfine sulfaat, oxycodon of fentanyl
6. gebruik van opiaten zowel
 - a) volgens een regelmatig schema (niet alleen zo nodig) ter behandeling van pijn of dyspneu gedurende tenminste 2 weken voor de eerste toediening van methylnaltrexon, als
 - b) in een stabiele dosering gedurende tenminste drie dagen voor de eerste toediening van methylnaltrexon.
7. Wanneer de deelnemer een combinatie van kort- en langwerkende opioïdpreparaten gebruikt heeft het de voorkeur dat het kortwerkende preparaat van hetzelfde type is als het langwerkende preparaat. Wanneer dit niet het geval is kan een kandidaat toch in de studie geïnccludeerd worden wanneer hij/zij het kortwerkende preparaat in de afgelopen drie dagen ≤ 2 maal per dag gebruikt heeft.
8. last van obstipatie, gedefinieerd als
 - a) minder dan drie maal ontlasting in de afgelopen week en geen klinisch relevante* ontlasting in de afgelopen 24 uur of
 - b) geen klinisch relevante* ontlasting in de afgelopen 48 uur
9. De obstipatie wordt, volgens de onderzoeker, veroorzaakt door het opioïd gebruik
10. regelmatig gebruik van laxeermiddelen in stabiele dosering gedurende tenminste drie dagen voor de start van methylnaltrexon. Dit is gedefinieerd als ten minste 1 type laxantia in een adequate dosering, (bv. 2 zakjes macrogol per dag, magnesium(hydr)oxide 500mg 3dd, bisacodyl 10mg per dag of sennoside A+B 10ml per dag) of ten minste 2 types laxantia in een suboptimale dosering die niet verbeterd kan worden vanwege eigenschappen van de patiënt.
11. Wanneer de deelnemer van het vrouwelijk geslacht is en verondersteld wordt dat zij vruchtbaar zou kunnen zijn; negatieve zwangerschapstest in urine op het moment van screening.
12. Deelnemer is gesterriliseerd of stemt er in toe om een medisch geaccepteerde vorm van anticonceptie te gebruiken, danwel onthouding, gedurende de behandeling met

methylnaltrexon en de 15 dagen daarop volgend ~. ;* dit is inclusief ontlasting na extra laxantia of klysma

~ niet noodzakelijk voor postmenopauzale vrouwen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerdere behandeling met methylnaltrexon
2. verdenking op een darmobstructie
3. aanwezigheid van een meer waarschijnlijke verklaring voor de obstipatie dan opioïdgebruik
4. aanwezigheid van een peritoneaal catheter voor intraperitoneale chemotherapie of dialyse
5. active diverticulitis
6. buikchirurgie <10 dagen voor de eerste toediening van methylnaltrexon
7. colostoma
8. gebruik van vinca alkaloiden tijdens de afgelopen vier maanden
9. lichaamsgewicht < 38 kg
10. nierfalen gedefinieerd als een EGFR <30 ml/min per 1.73m² of dialyse vereist.
11. allergie voor methylnaltrexon of aanverwante middelen (naltrexon of naloxon)
12. deelname aan een onderzoek met experimentele middelen tijdens de afgelopen 30 dagen
13. zwangerschap of lactatie
14. klinisch relevante abnormaliteiten die mogelijk interfereren met deelname en compliance aan de studie, vastgesteld door de onderzoeker; Additionele exclusiecriteria voor het gedeelte van de studie waarin de immunomodulerende en angiogeneseremmende effecten bepaald worden:
15. chemotherapie of behandeling met een tyrosine kinase remmer gedurende de 4 weken voorafgaand aan de inclusie, of geplande behandeling hiermee gedurende participatie in deze studie
16. behandeling met hoge dosis corticosteroiden gedurende 2 weken voorafgaand aan de inclusie, gedefinieerd als het equivalent van 30mg prednison per dag voor >= achtereenvolgende dagen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 25-07-2012
Aantal proefpersonen: 195
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Relistor
Generieke naam: methylnaltrexon
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-05-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-11-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-000850-75-NL
CCMO	NL39951.029.12