

Neurotoxische bijwerkingen van morfine en oxycodon voor continue subcutane infusie ter behandeling van pijn bij terminale patiënten met een verminderde nierfunctie: een Randomized Controlled Trial.

Gepubliceerd: 26-07-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de prevalentie van delier tussen CSCI met oxycodon en morfine ter behandeling van pijn bij stervende patiënten met een verminderde nierfunctie te vergelijken. Het secundaire doel van dit onderzoek is om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MOSART-studie

Aandoening

- Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)
- Delirium (incl. verwarring)
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

neurotoxische bijwerkingen, ongewenste effecten op het zenuwstelsel

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMW, Envida

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bijwerkingen, Morfine, Oxycodon, Verminderde nierfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in optreden van delier op elk moment tussen start van CSCI met morfine of oxycodon en overlijden.

De Delirium Observation Screening (DOS)-score wordt gebruikt om te screen op aanwezigheid van een delier. De klinische diagnose 'delier' wordt bevestigd of verworpen op basis van de DSM-IV-TR-criteria.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat is het verschil in optreden van allodynie/hyperalgesie op elk moment tussen start van CSCI met morfine of oxycodon en overlijden.

Aanwezigheid van allodynie/hyperalgesie wordt vastgesteld door het strijken met een katoenen wat over de huid en de pin-prick-test. Wanneer een proefpersoon niet in staat is adequaat verbaal te reageren, worden de items van de Rotterdam Elderly Pain Observation Scale (REPOS) gebruikt om aanwezigheid van pijn vast

te kunnen stellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van pijn in de laatste levensfase is hoog. Continu subcutane infusie (CSCI) van een opioïd vormt de hoeksteen in de behandeling van pijn in deze fase. Morfine is hierbij het meest gebruikte opioïd. De belangrijkste metabolieten van morfine - morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G) gaan echter stapelen bij een verminderde nierfunctie, welke vrijwel inherent is aan de stervensfase. De accumulatie van M3G wordt geassocieerd met ongewenste neurotoxische effecten als delier, allodynie en hyperalgesie. De centrale effecten van cirulerende metabolieten van oxycodon daarentegen zijn verwaarloosbaar. Op theoretische gronden zou oxycodon daarom moeten leiden tot het minder voorkomen van de neurotoxische bijwerkingen delier en allodynie/hyperalgesie bij de behandeling van pijn bij stervende patiënten met een verminderde nierfunctie in vergelijking met morfine. Onderzoeken van voldoende kwaliteit naar het klinisch effect van deze hypothese ontbreken echter.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de prevalentie van delier tussen CSCI met oxycodon en morfine ter behandeling van pijn bij stervende patiënten met een verminderde nierfunctie te vergelijken.

Het secundaire doel van dit onderzoek is om de prevalentie van allodynie/hyperalgesie tussen CSCI met oxycodon en morfine ter behandeling van pijn bij stervende patiënten met een verminderde nierfunctie te vergelijken.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, gecontroleerde, observator-geblindeerde, multicenter, superioriteits studie met parallele groepen met een 1:1-allocatie-ratio.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep krijgt CSCI met oxycodon en de andere groep CSCI met morfine.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoeksmiddelen betreffen geregistreerde producten, die op de

gebruikelijke wijze worden toegepast binnen de geregistreerde indicatie en route van toediening, en niet in combinatie met andere producten. Hierdoor worden proefpersonen niet blootgesteld aan enige additionele medicatie-gerelateerde risico's. Een eenmalige venapunctie wordt verricht om de nierfunctie te kunnen bepalen. Het risico van venapunctie-gerelateerde complicaties wordt laag geacht. De belasting voor de proefpersoon die gepaard gaat met screening op aanwezigheid van delier en allodynie/hyperalgesie, in een frequentie van drie maal per week, wordt eveneens laag geacht. Het is essentieel om de wilsonbekwame (psychogeriatrische) populatie niet te excluderen in dit onderzoek om het beste de situatie van dagelijkse medische zorg te representeren; Een meerderheid van stervende patiënten ondervindt namelijk een afname van cognitieve functies en is niet meer in staat adequaat te reageren. Er zal bijzondere aandacht worden besteed aan tekenen van bezwaar of verzet van wilsonbekwame proefpersonen tegen elk van de onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- minimale leeftijd van 18 jaar ten tijde van inclusie;
- de deelnemer bevindt zich in de terminale fase, i.e. overlijden in de nabije toekomst wordt verwacht door de behandelend arts;
- start met CSCI met een opioïd voor de behandeling van pijn is geïndiceerd door de behandelend arts;
- bereidheid tot eenmalige bloedafname voor bepaling van de nierfunctie (eGFR);
- een ondertekend informed consent is afgegeven door de deelnemer of zijn/haar wettelijk vertegenwoordiger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- delier ten tijde van inclusie;
- opioïd-geïnduceerde hyperalgesie (OIH) ten tijde van inclusie;
- een medische noodzaak tot het toepassen van een ander opioïd dan morfine of oxycodon, zoals een eerder aangetoonde non-respons op morfine of oxycodon (gedefinieerd als een volledige afwezigheid van enige pijnreductie bij een adequate dosering), eerder aangetoonde onacceptabele bijwerkingen van morfine of oxycodon, of een medische indicatie voor een opioïd met NMDA-antagonistische eigenschappen (momenteel alleen bekend voor methadon);
- een gedocumenteerde allergie voor morfine of oxycodon.; Personen met een eGFR >50 ml/min/1.73m² dienen niet in het onderzoek geïnccludeerd te worden, omdat accumulatie van metabolieten in deze nierfunctierange niet relevant geacht wordt. Het is echter niet mogelijk om dit als exclusie criterium voorafgaand aan randomisatie te formuleren, omdat de benodigde tijd voor bepaling van de nierfunctie zou kunnen leiden tot een onethische vertraging in de start van behandeling van pijn of tot het overlijden van een potentiële deelnemer voordat de laboratoriumuitslag bekend is. Om deze redenen zal de nierfunctie pas na inclusie bepaald worden. Indien een deelnemer toch het afkappunt van >50 ml/min/1.73m² mocht blijken te overschrijden, zal dit beschouwd worden als het voldoen aan een uitgesteld exclusie criterium en zal de desbetreffende proefpersoon worden vervangen door een nieuwe deelnemer.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-06-2018
Aantal proefpersonen:	351
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	alleen generieke producten
Generieke naam:	morfine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	alleen generieke producten
Generieke naam:	oxycodon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2017-002192-25-NL
CCMO	NL62110.068.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-02-2019
Totaal aantal deelnemers:	3

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely