

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie om het effect van buprenorfine op door fentanyl geïnduceerde effecten op nociceptieve drempels en het functioneren van het CZS te onderzoeken bij opioïd-tolerante patiënten.

Gepubliceerd: 01-02-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelen- Om de effecten van buprenorfine op door fentanyl geïnduceerde analgesie te evalueren met behulp van de PainCart-testbatterij bij OT-patiënten, in vergelijking met placebo. Secundaire doelstellingen- Om de effecten van buprenorfine op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51024

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fentanyl blokkade studie in OT patiënten

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Medicatie interactie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Buprenorfine, Fentanyl, Fentanyl blokkade, Opioiden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Thermische pijn: PDT ($^{\circ}$ C)
- Drukpijn: PDT (kPa), PTT (kPa), oppervlakte-onder-de-curve (AUC) (kPa * mm) en post-test VAS (mm)
- Elektrische burst: PDT (mA), PTT (mA), AUC (mA * mm) en post-test VAS (mm)
- Elektrische trap: PDT (mA), PTT (mA), AUC (mA * mm) en post-test VAS (mm)
- Cold Pressor: pijndetectiedrempel (PDT) (s), oppervlakte-boven-de-curve (AAC) (s * mm) en visuele analoge schaal na de test (VAS) (mm)

Secundaire uitkomstmaten

- Saccadische oogbeweging
 - o saccadische reactietijd (en),
 - o saccadische pieksnelheid ($^{\circ}$ / s), en
 - o saccadische onnauwkeurigheid (%);
- Vlotte achtereenvolgende oogbewegingen:
 - o percentage van de tijd dat de ogen van de proefpersonen het doel vlot najagen (%)
- Lichaamszwaai:

o antero-posterieure zwaai (mm);

Adaptieve tracking:

o gemiddelde prestatie (%);

- Pupillometrie (mm)
- VAS Bond & Lader (Alertheid, stemming, kalmte) (mm)
- VAS Bowdle (interne perceptie, externe perceptie, *high voelen*) (mm)
- ARCI-49

Verkenkend

- Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S) AE's)
- Gelijktijdige medicatie tijdens het onderzoek bij elk studiebezoek
- Farmacokinetische parameters zoals Cmax en AUC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Buprenorfine is een partiële agonist van de μ -opioïde receptor (MOR) en wordt gebruikt voor de medicamenteuze behandeling van opioïdengebruiksstoornis (OUD). In de afgelopen jaren is het gebruik van opioïden toegenomen in de Verenigde Staten en Europa, en is er een toename van het gebruik van buprenorfine. Buprenorfine heeft een hoge affiniteit voor de MOR en therapeutische plasmaconcentraties bereiken een receptorbezetting van $\geq 70\%$. Als partiële agonist heeft buprenorfine een 'ceiling deffect' op de ademhalingsdepressie, zodat het geen apneu veroorzaakt wanneer het alleen wordt toegediend en minuutventilatie niet meer dan 50 tot 60% wordt onderdrukt. Dit staat in contrast met de effecten van de volledige MOR-agonist fentanyl, die bij hoge doses wel een volledige ademhalingsdepressie opwekt. Literatuur geeft geen uitsluitsel over de vraag of buprenorfine een 'ceiling deffect' heeft op analgesie, deels vanwege onvoldoende onderzoek naar het analgetische effect van hoge doses buprenorfine, dat alleen kan worden bereikt bij opioïdtolerante (OT) patiënten vanwege bijwerkingen van opioïdbehandeling in gezonde vrijwilligers.

Een eerdere studie die werd uitgevoerd door CHDR in samenwerking met de afdeling anesthesiologie van het LUMC (CHDR1754, waarvan de resultaten nog niet zijn gepubliceerd), heeft aangetoond dat aanhoudend hoge therapeutische niveaus van buprenorfine de respiratoire depressieve effecten van IV bolus fentanyl bij OT-patiënten kunnen remmen. Buprenorfine-formuleringen worden ontwikkeld als een behandeling voor OUD, om door fentanyl veroorzaakte sterfgevallen te voorkomen. Wereldwijd krijgen veel patiënten buprenorfine toegediend voor verschillende aandoeningen, en de verwachting is dat dit aantal de komende jaren zal toenemen als gevolg van een toenemend aantal patiënten dat medicatieondersteunde behandeling van opioïdengebruiksstoornissen krijgt. Als buprenorfine wordt gebruikt door een toenemend aantal patiënten met OUD, rechtvaardigen de eerdere bevindingen aanvullend onderzoek naar de effecten van buprenorfine op door fentanyl geïnduceerde intraveneuze analgesie en andere CZS-functies. In de klinische praktijk wordt fentanyl vaak gebruikt als pijnstiller in de spoed- en operatiekamer. Patiënten met OUD die worden behandeld met buprenorfine, zullen aanhoudend hoge plasmaconcentraties buprenorfine hebben, wat de pijnstillende eigenschappen van fentanyl zou kunnen beperken wanneer dit medicijn wordt toegediend in een medische omgeving zoals de SEH. Daarom is het van groot belang dat er kennis wordt opgedaan over de farmacodynamische interactie van de twee onderzoeksgeneesmiddelen met betrekking tot de effecten op pijn.

Het doel van deze studie is om de effecten van buprenorfine op door fentanyl geïnduceerde analgesie en CZS-effecten bij OT-patiënten te evalueren in vergelijking met placebo.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Om de effecten van buprenorfine op door fentanyl geïnduceerde analgesie te evalueren met behulp van de PainCart-testbatterij bij OT-patiënten, in vergelijking met placebo.

Secundaire doelstellingen

- Om de effecten van buprenorfine op door fentanyl veroorzaakte effecten op het CZS te evalueren met behulp van de NeuroCart-testbatterij bij OT-patiënten, in vergelijking met placebo.

Verkennde doelstellingen

- Een wiskundig model ontwikkelen dat de farmacokinetische (PK) / farmacodynamische (PD) interactie beschrijft tussen buprenorfine en fentanylconcentraties en hun effect op analgesie en CZS-functies bij OT-patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit zal een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie zijn om de effecten van buprenorfine op door fentanyl geïnduceerde

analgesie en het CZS-effect bij OT-patiënten te evalueren.

Buprenorfine/ placebo:

patiënten zullen gerandomiseerd worden over 2 groepen:

groep 1: een initiële bolus van 0.25 mg 70 kg⁻¹ gevolgd door continue infusie van 0.1 mg 70 kg⁻¹ h⁻¹ / placebo

groep 2: een initiële bolus van 1.25 mg 70 kg⁻¹ gevolgd door continue infusie van 0.5 mg 70 kg⁻¹ h⁻¹ / placebo

Fentanyl:

beide groepen krijgen 4 oplopende bolussen van 0.1 - 0.4 mg 70kg⁻¹

Onderzoeksproduct en/of interventie

Buprenorfine / placebo zal gedurende 6 uur worden toegediend. Fentanylbolussen worden gegeven in dosis escalerende methode op + 2HR, + 3HR, + 4HR en + 5HR na aanvang van de toediening van buprenorfine / placebo om zo de farmacodynamische interactie tussen buprenorfine en fentanyl te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

Buprenorfine: vaak gerapporteerde bijwerkingen zijn sedatie, duizeligheid, slaap, miosis, hypoventilatie, misselijkheid, braken, hyperhidrose en hoofdpijn. Hallucinaties en andere psychotomimetische effecten kunnen optreden, hoewel zeldzamer. Hypotensie die tot syncope kan leiden, kan optreden.

Buprenorfine kan een aanzienlijke ademhalingsdepressie veroorzaken wanneer het wordt ingenomen in combinatie met benzodiazepinen of andere CZS-depressiva. De geplande doses vallen binnen het therapeutische bereik en zijn eerder veilig toegediend aan vergelijkbare patiëntenpopulaties, zowel in onderzoeken als in de klinische praktijk.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie of patiënten die geneesmiddelen krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken. De ervaring heeft geleerd dat naloxon gunstig is voor het omkeren van een verminderde ademhalingsfrequentie. Ademhalingsstimulerende middelen zoals doxapram zijn ook effectief. De intensiteit en duur van de werking worden beïnvloed bij patiënten met leverfalen, hetgeen tijdens screening zal worden beoordeeld.

Alle gezonde proefpersonen zullen ondansetron 4 mg IV krijgen voorafgaand aan de buprenorfine-infusie. Een tweede dosis van 4 mg kan worden toegediend indien nodig voor de behandeling van misselijkheid en braken. Patiënten die chronische opioïden toegediend krijgen, mogen niet meer dan twee 4 mg IV-doses ondansetron krijgen als dat nodig is voor de behandeling van misselijkheid en braken.

Fentanyl: de meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, spierstijfheid, hypotensie of hypertensie, bradycardie en sedatie. Andere bijwerkingen die zijn gemeld, zijn duizeligheid, wazig zien, misselijkheid,

braken, hyperhidrose, pruritus, urticaria, laryngospasme en anafylaxie.

De geplande doses in deze studie zullen naar verwachting geen ademhalingsinsufficiëntie veroorzaken, gebaseerd op een eerdere studie uitgevoerd bij CHDR en LUMC (CHDR1754). Fentanyl wordt echter alleen gegeven in een omgeving waar de luchtwegen kunnen worden gecontroleerd en door personeel dat de luchtwegen controleert. Ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan worden omgekeerd door een antagonist zoals naloxon. Meerdere doses naloxon kunnen nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer duurt dan de werkingsduur van de opioïde antagonist. De proefpersonen blijven onder passend toezicht. Reanimatieapparatuur en opioïde antagonisten zullen direct beschikbaar zijn. Voor ontslag uit de Post-Anesthesia Care Unit (PACU) moet voldoende spontane ademhaling worden ingesteld en gehandhaafd.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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. De ICF ondertekend en in staat om te voldoen aan de daarin vermelde eisen en beperkingen;
2. Man en vrouw, leeftijd 18 t / m 55 jaar;
3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (gedefinieerd als alle vrouwen die niet operatief steriel of postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan geïnformeerde toestemming) moeten een negatieve zwangerschapstest ondergaan voordat ze worden ingeschreven en moeten ermee instemmen een medisch aanvaardbaar anticonceptiemiddel te gebruiken tegen screening tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
4. BMI 18 t / m 32 kg / m², inclusief;
5. Opioïdtolerante patiënten die opioïden kregen in dagelijkse doses ≥ 60 mg orale morfine-equivalenten (zie aanhangsel A);
6. Stabiel zoals gedefinieerd door de onderzoeker, gebaseerd op een medische evaluatie die de medische en chirurgische geschiedenis van de patiënt, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek omvat;
7. Geen huidig **gebruik van CZS-depressiva, behalve opioïden, al dan niet voorgeschreven gedurende 5 halfwaardetijden van het product voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, tenzij dit door de hoofdonderzoeker als veilig wordt beoordeeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante risicofactoren van torsades de pointes (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van verlengd QT-syndroom) of een ECG met een door Fridericia gecorrigeerd QT-interval (QTcF) > 450 msec bij mannen en QTcF > 470 msec bij vrouwen bij screening;
2. Voldoet momenteel aan de criteria voor diagnose van matige of ernstige stoornis in het gebruik van middelen volgens de DSM-5-criteria voor andere stoffen dan opioïden, cafeïne of nicotine;
3. Elke actieve medische aandoening, orgaanziekte of gelijktijdige medicatie of behandeling die de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of de eindpunten van het onderzoek kan verstoren (inclusief slaapapneu, andere significante ademhalingsziekte, voorgeschiedenis of risico van moeilijke intubatie, beperkte mobiliteit van de cervicale wervelkolom of beperkte orale excursie);

4. Niet in staat zijn zich te onthouden van het roken van sigaretten tijdens elke toedieningsdag;
5. Gebruikt gemiddeld > 27 eenheden / week alcohol bij mannen en > 20 eenheden / week alcohol bij vrouwen (1 eenheid = 1 glas (250 ml) bier, 125 ml glas wijn of 25 ml 40% gedistilleerde drank);
6. Gebruik van buprenorfine 10 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel;
7. Gebruik van voorgeschreven of OTC-medicatie die klinisch relevante CYP P450 3A4- of CYP P450 2D6-inductoren of -remmers zijn vanaf 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel;
8. Geschiedenis van zelfmoordgedachten binnen 30 dagen voorafgaand aan geïnformeerde toestemming of geschiedenis van een zelfmoordpoging in de 6 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming;
9. Gemeten systolische bloeddruk hoger dan 160 of lager dan 95 mmHg of diastolische druk hoger dan 95 mmHg vóór dag 1;
10. Geschiedenis van of aanwezigheid van allergische reactie op buprenorfine of fentanyl;
11. Opioïdtolerante patiënten die allergische reacties hebben vertoond (bijv. voedsel, medicijnen, atopische reacties of astmatische episodes) die, naar de mening van de onderzoeker en sponsor, hun vermogen om aan het onderzoek deel te nemen, verstoren.
12. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 ml / min, zoals geschat door de CKD-EPI-vergelijking;
13. Klinisch significante anemie bij screening of donatie van > 250 ml bloed of plasma in de afgelopen 3 maanden;
14. Positieve serologische tests voor HIV, acute hepatitis B of acute hepatitis C (OT-patiënten met asymptomatische hepatitis B- of C-infectie kunnen worden ingeschreven);
15. AST- of ALT-waarden > 3,0 keer de bovengrens van normaal bij screening;
16. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening, met name bestaande aandoeningen die de gevoeligheid voor kou zouden kunnen beïnvloeden (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie)
17. Behandeling met een ander geneesmiddel voor onderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de toediening of na deelname aan meer dan 4 onderzoeken met geneesmiddelen voor onderzoek binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening;
18. Locatiepersoneel of deelnemers die gelieerd zijn aan, of een familielid van, locatiepersoneel dat rechtstreeks bij het onderzoek betrokken is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-07-2021
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fentanyl
Generieke naam:	Fentanyl
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo NatriumChloride 0.9% oplossing
Generieke naam:	Placebo NaCl 0.9% oplossing
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temgesic
Generieke naam:	Buprenorfine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27786

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-000012-39-NL
CCMO	NL76423.056.21
OMON	NL-OMON27786