

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel dummy, placebo-gecontroleerd, vier-weg cross-over onderzoek naar de analgetische effecten en CNS effecten van morfine en pregabaline bij gezonde proefpersonen

Gepubliceerd: 30-11-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair- Het evalueren van de analgetische effecten van morfine, pregabaline en de twee geneesmiddelen als combinatie met behulp van PainCart
Secundair- De werking van het centrale zenuwstelsel (CZS) evalueren van morfine, pregabaline en de twee...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51629

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacodynamische studie van een nieuwe pijnstillende combinatiebehandeling

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Chronische pijn

Aandoening

Chronic Pain

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: The EU provides financial support for the study via Horizon 2020 European Union grant: QSPainRelief (H2020-SC1-BHC-2018-2020). CHDR is the sponsor of the study.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CZS-effecten, Morfine, Pijnstillende effecten, Pregabaline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Drukpijn: pijndetectiedrempel (PDT), pijntolerantiedrempel (PTT), Area Under the Curve (AUC), post-test Visual Analogue Scale (VAS)
- Hittepijn (pre-koude pressor: niet-blootgestelde/normale en aan UVB blootgestelde huid, de laatste alleen voor proefpersonen met MED lager dan 355 mJ/cm² bij screening): PDT, en VAS na test.
- Koudedruk: PDT, PTT, Area Above the Curve (AAC), post-test VAS
- Elektrische trap: PDT, PTT, AUC, post-test VAS
- Elektrische burst: PDT, PTT, AUC, post-test VAS
- Respons geconditioneerde pijnmodulatie (CPM) (verandering van pijn bij warmte voor en na koude pressor): PDT
- Short Form McGill Pain Questionnaire (SFMPQ) voor drukpijn, hittepijn, koudedruk, elektrische trap en elektrische burst.

Secundaire uitkomstmaten

- Lichaamszwaai:
 - o antero-posterior sway (mm);

- Visueel analoge schalen (VAS) volgens Bond en Lader ter beoordeling van:

- o stemming (mm),
- o alertheid (mm), en
- o kalmte (mm).

- Visuele Analoge Schalen (VAS) volgens Bowdle ter beoordeling van:

- o Gevoel van high zijn (mm)
- o Interne perceptie (mm)
- o Externe perceptie (mm)

- N-back

- o Gemiddelde reactietijd (ms) (nul-, een-, twee- conditie)
- o Aantal correcte doelwitten (nul-, een-, twee- conditie)
- o Aantal onjuiste doelwitten (nul-, een-, twee- conditie)
- o Aantal foutieve niet-doelwit reacties (nul-, een-, twee- conditie)

- Adaptief volgen

- o Gemiddelde prestatie (%);

- Visual Verbal Learning Test (VVL) geheugentest

- o Onmiddellijke herinnering proef 3 (aantal correct)
- o vertraagd herinneren (aantal correct)
- o Vertraagde herkenning (aantal correct)
- o Uitgestelde herkenning (reactietijd correct) (msec)

- Elektro-encefalografie

- o Frequentiebereiken voor spectrale analyse, Delta, Theta, Alpha, Beta, Gamma

- Eenvoudige reactietijd taak (SRT)

- o Reactietijd (ms)

Vragenlijsten:

- State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

- o Score van de angststatus

- Korte Symptoom Inventarisatie (BSI)

- o Algemene somatische symptomen

- o Cognitieve symptomen

- o Interpersoonlijke gevoeligheid

- o Depressieve stemming

- o Angst

- o Vijandigheid

- o Fobische angst

- o Paranoïde gedachten

- o Psychotisme

- o Algemene ernstindex

- PK-parameters van morfine (en metaboliet: morfine-6-glucuronide), pregabaline

door niet-compartimentele analyse van de plasmaconcentratie-tijdgegevens:

4 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel dummy, placebo-gecontroleerd, vier-weg c ... 1-05-2025

AUCinf, AUClast, CL(/F), Cmax, t1/2, tlag, tmax, Vz(/F)

- Behandelingsgerelateerde (ernstige) ongewenste voorvallen ((S)AE's) gedurende de hele studie bij elk studiebezoek
- Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek
- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), zuurstofverzadiging, diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens het beoordelingsschema
- Klinisch laboratoriumonderzoek (hematologie, bloedchemie, glucose en urineonderzoek) volgens het beoordelingsschema
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF) volgens het beoordelingsschema

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische pijn is een van de meest voorkomende en complexe medische aandoeningen in de westerse wereld. In het algemeen ervaart ongeveer 20% van de bevolking in Europa chronische pijn, wat resulteert in een grote sociaaleconomische last, inclusief het effect op de omgeving van de patiënt en het gezondheidszorgsysteem. De huidige behandelingsmogelijkheden voor pijn omvatten opioïden, antidepressiva, anti-epileptica, benzodiazepinen en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

60% van de patiënten die voor chronische pijn worden behandeld, reageert slecht op de bovengenoemde therapieën. Het voorschrijven van opioïden, momenteel de meest effectieve klasse van analgetica voor matige tot ernstige chronische pijn, heeft bovendien geleid tot complicaties in verband met hun bijwerkingen, waaronder sedatie, cognitieve bijwerkingen, en de aansprakelijkheid voor drugsmisbruik. Een oplossing hiervoor kan zijn het toevoegen van een niet-opioïd analgeticum aan een behandeling met een opioïd, wat kan leiden tot een opioïd-sparend effect. Bijvoorbeeld, therapieën met combinaties van morfine en anti-epileptica (b.v. pregabaline) of antidepressiva (b.v. amitriptyline), kunnen leiden tot een betere balans tussen therapeutisch

voordeel en bijwerkingen, afgestemd op de behoeften van individuen en gestratificeerde patiëntengroepen.

Om een beter inzicht te krijgen in gecombineerde pijntherapieën werd een consortium opgericht via een Horizon 2020-subsidie van de Europese Unie: QSPainRelief (H2020-SC1-BHC-2018-2020). Het consortium zal alternatieve nieuwe geneesmiddelcombinaties met verbeterde analgetische-, en verminderde bijwerkingen onderzoeken in de context van een volledig translationeel programma: van in-silico modellering via in-vitro modellen tot twee gezonde vrijwilliger studies en uiteindelijk in studies met pijnpatiënten. Alle studies worden uitgevoerd door leden van het consortium (www.qspainrelief.eu).

Tot nu toe is in-silico, in-vitro, en preklinisch onderzoek uitgevoerd door het QSPainRelief consortium om te onderzoeken welke combinatietherapie het optimale analgetisch-adverse effect profiel kan opleveren. [Nog niet gepubliceerde gegevens] Er zijn gegevens verzameld in het QSPainRelief-model. Uit de eerste besprekingen en resultaten blijkt dat voor deze studie met gezonde vrijwilligers morfine (een krachtige μ -opioïde receptor) in combinatie met pregabaline (een $\alpha 2$ - δ -subeenheid specifiek, spanningsafhankelijk calciumkanaalligand) een beter klinisch nut kan opleveren dan een van beide geneesmiddelen als monotherapie.

PainCart en NeuroCart zijn twee uitgebreide en gevalideerde testbatterijen die gewoonlijk worden gebruikt in geneesmiddelenstudies in een vroege fase om de farmacodynamische effecten van (nieuwe) geneesmiddelen te profileren. PainCart bestaat uit een evoked pain test batterij die eerder werd gebruikt om onder andere pregabaline en het opioïde fentanyl te profileren. NeuroCart is een Centraal Zenuwstelsel (CZS) testbatterij die wordt gebruikt om door geneesmiddelen veroorzaakte veranderingen in het functioneren van het CZS te beoordelen. De batterijen zijn eerder samen gebruikt om mogelijke synergetische effecten van twee analgetica te evalueren, en om het CNS en analgetisch profiel van een nieuw onderzoeksgeneesmiddel te bepalen.

Het doel van deze eerste experimentele pijnstudie bij mensen, de QSPainRelief-novel A studie, is het onderzoeken van de analgetische effecten en de effecten op het functioneren van het CZS van morfine en pregabaline als een analgetische combinatie bij gezonde proefpersonen, vergeleken met elk van de twee analgetica alleen en met placebo. Een tweede, op soortgelijke wijze opgezette studie zal een jaar na deze proef volgen, om een andere combinatie van een opioïd en een niet-opioïd analgeticum te evalueren, die wordt voorgesteld door het QSPainRelief-model.

Doel van het onderzoek

Primair

- Het evalueren van de analgetische effecten van morfine, pregabaline en de twee geneesmiddelen als combinatie met behulp van PainCart

Secundair

- De werking van het centrale zenuwstelsel (CZS) evalueren van morfine, pregabaline en de twee geneesmiddelen als combinatie door biomarker profilering en de NeuroCart
- De bloed farmacokinetische parameters van morfine, pregabaline en de twee geneesmiddelen als combinatie evalueren
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van morfine, pregabaline en de twee geneesmiddelen als combinatie

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in één centrum naar het effect van morfine en pregabaline op de pijndrempels en het cognitief functioneren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel Pregabaline Pregabaline (Teva), 300 mg zal oraal worden toegediend. Morfine Morfine hydrochloride (HCl) 3 mg en 7 mg zal intraveneus worden toegediend. Vergelijkend geneesmiddel Passende placebo

Inschatting van belasting en risico

Er wordt geen medisch voordeel verwacht voor de deelnemers aan de studie; deze studie zal echter meer inzicht verschaffen in een combinatiebehandeling voor patiënten die lijden aan chronische pijn. Morfine en pregabaline zijn geregistreerde geneesmiddelen die op grote schaal in de kliniek worden gebruikt, naast andere pijnstillers. De veiligheidsprofielen van deze stoffen zijn bekend. Zowel analgetische effecten als bijwerkingen zijn waarschijnlijk. Symptomen zoals sedatie, slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid, verminderde waakzaamheid, zijn te verwachten na toediening van beide stoffen, maar zullen nauwlettend in de gaten worden gehouden door medisch opgeleid personeel als onderdeel van de onderzoeksdoelstellingen. Subjecten zullen pijn ervaren door de pijntesten. De testen zelf zijn uitvoerig gevalideerd en zijn begrenst om te veel pijn en/of letsel te voorkomen.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde proefpersonen, 18 tot en met 65 jaar oud. De gezonde status wordt gedefinieerd als afwezigheid van tekenen van een actieve of chronische ziekte na een gedetailleerde medische en chirurgische anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek met inbegrip van vitale functies, ECG met 12 afleidingen, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek.
2. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief, en met een minimumgewicht van 50 kg en een maximumgewicht van 100 kg.
3. In staat zijn om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan de beperkingen van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwijzingen voor een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van het onderzoek kan verstoren of waarvan de behandeling een

onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou kunnen opleveren naar het oordeel van de onderzoeker (na een gedetailleerde anamnese, een lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, lichaamstemperatuur) en een 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Geringe afwijkingen van het normale bereik kunnen worden aanvaard, indien de onderzoeker van oordeel is dat zij geen klinische relevantie hebben.

2. Klinisch significante afwijkingen, naar het oordeel van de onderzoeker, in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór de randomisatie worden herhaald om te bevestigen of de proefpersoon in aanmerking komt of klinisch irrelevant wordt geacht voor gezonde proefpersonen.

3. Positieve hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C-antistof (HCV Ab) of antistof tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV Ab) bij de screening.

4. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg bij screening.

5. Abnormale bevindingen op het ECG in rust bij screening, gedefinieerd als:

a. QTcF > 450 of < 300 msec voor mannen en QTcF > 470 of < 300 msec voor vrouwen

b. Merkbare bradycardie (HR < 45 spm) of tachycardie (HR > 100 spm) in rust

c. Persoonlijke of familieanamnese van aangeboren lang QT-syndroom of plotselinge dood;

d. ECG met QRS- en/of T-golf die ongunstig wordt geacht voor een consistent nauwkeurige QT-meting (bv. neuromusculaire artefacten die niet gemakkelijk kunnen worden geëlimineerd, aritmieën, onduidelijk QRS-begin, lage amplitude T-golf, samengevoegde T- en U-golven, prominente U-golven);

e. Aanwijzingen voor atriumfibrillatie, atriumflutter, volledig takblok, Wolf-Parkinson-White-syndroom of een pacemaker

6. Gebruik van geneesmiddelen (op recept of vrij verkrijgbaar) binnen 14 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing). Uitzonderingen zijn paracetamol (tot 4 g/dag) en ibuprofen (tot 1 g/dag), die zijn toegestaan tot 2 dagen voor de screening en 2 dagen voor elke toediening van studiegeneesmiddelen. Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden daarvoor duidelijk wordt gedocumenteerd door de onderzoeker.

7. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen voor toediening van het studiegeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden hiervoor duidelijk wordt gedocumenteerd door de onderzoeker.

8. Deelname aan een onderzoek met een geneesmiddel of hulpmiddel (laatste dosering van het vorige onderzoek was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek).

9. Voorgeschiedenis van misbruik van verslavende stoffen (alcohol, illegale stoffen) of huidig gebruik van meer dan 21 eenheden (voor mannen) of 14 eenheden (voor vrouwen) alcohol per week, drugsmisbruik, of regelmatige

gebruiker van kalmerende middelen, hypnotica, tranquillizers, of een ander verslavend middel

10. Positieve test op drugsgebruik bij screening of vóór toediening van een dosis.

11. Alcohol is niet toegestaan vanaf ten minste 24 uur voor de screening of elke opname.

12. Huidig gebruik van tabak of nicotineproducten en niet in staat om zich te onthouden van het gebruik van deze producten in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van de dosis.

13. Overmatig gebruik van cafeïne (meer dan acht koppen koffie of een equivalent daarvan per dag).

14. Bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen enig geneesmiddel, of allergieën voor meerdere geneesmiddelen (niet-actieve hooikoorts is aanvaardbaar).

15. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan de screening, of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.

16. Voor vrouwen, zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek.

17. Niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en niet bereid en in staat zijn om anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van de studiebehandeling.

18. Een bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, de uitvoering van het onderzoek of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische aandoeningen.

19. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel of het vergelijkende geneesmiddel of geneesmiddelen van dezelfde klasse, of een van hun hulpstoffen.

20. Fitzpatrick huidtype IV, V en VI, wijdverspreide acne, tatoeages of littekens die interfereren met het te onderzoeken gebied (bijv. bovenrug).

21. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening, met name bestaande aandoeningen die de gevoeligheid voor koude (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie) of pijn (paresthesie, enz.) kunnen beïnvloeden.

22. Proefpersonen die aangaven dat nociceptieve tests onverdraaglijk waren bij screening of die tolerantie bereikten bij >80% van de maximale inputintensiteit voor de koude pressor of elektrische pijntaken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-04-2022
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Morfine HCl CF 10 mg/ml, oplossing voor injectie
Generieke naam:	Morfinehydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pregabaline Teva 300 mg harde capsules
Generieke naam:	Pregabaline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2022
Soort:	Amendement
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-005826-39-NL
CCMO	NL79589.056.21