

Optimale behandeling van pijn bij te vroeg geboren kinderen

Gepubliceerd: 29-12-2011 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het aantonen van de relatie tussen het ontwikkelings stadium (gestational en postnatal age) en UGT2B7 (bepaald door CLf,M3G and CLf,M6G). Het aantonen van een relatie tussen de genetische variatie van UGT2B7 en de werking van UGT2B7 (bepaald door CLf...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38405

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Morfine studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

ernstige ziekte t.g.v. prematuriteit, pijn

Aandoening

prematuur geboren kinderen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: National Institute of Health

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ernstig ziek, Morfine, Pijn, Te vroeg geboren neonaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: Continue worden de vitale waarden, zuurstofsaturatie, bewegingen en adverse events gemeten om de veiligheid van morfine vast te stellen.

Farmacodynamiek: De Neonatal Infant Pain (NIP) and Premature Infant Pain

Profile (PIPP) zullen afgenomen worden voorafgaand aan de dosis morfine en op vastgestelde tijdsintervallen na de dosis morfine om de effectiviteit van morfine op de pijn vast te stellen.

Farmacokinetiek: De concentratie van morfine en de metabolieten in het plasma en de urine zullen bepaald worden op van te voren vastgestelde tijdstippen en zullen worden gebruikt om de 'formation en elimination clearances' van morfine en de metabolieten te berekenen.

Farmacogenetica: De invloed van de genetische variaties in de UGT2B7 gene op de 'formation clearances' van morfine metabolieten zullen bestudeerd worden.

Daarnaast ook de genetische variatie in de μ -opioid receptor, COMT, and β -arrestin 2 genen op de PD van morfine gebruik.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De erkenning dat neonaten significant pijn kunnen ervaren heeft geleid tot meer algemeen gebruik van morphine in neonatale intensive cares.

Als morphine wordt gebruikt moeten rekening worden gehouden met het ontwikkelingspatroon in het metabolisme en de farmacokinetiek (PK). Het onderzoek hiernaar heeft geleid tot doseringschema's voor neonaten om verschillen in dosering en afspraken aan het licht te brengen. De Neopain studie (Arnand, 2004) heeft een hoge incidentie van serious adverse drug events aangetoond, inclusief hypotensie, in relatie tot extreme hoge morphine plasmaconcentraties (500 ng/ml vs therapeutische concentraties van 20-40 ng/ml). Dit laat zien dat de gebruikelijke dosis niet in overeenstemming is met de specifieke behoeften van neonaten. Er is weinig informatie over de exposure-response relatie van morphine bij prematuur geboren neonaten vergeleken met a-terme geboren neonaten.

Morphine is een substraat voor UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7). De activiteit van dit iso-enzym is duidelijk verminderd (20% van volwassenen) in de eerste levensmaanden. De glomerulo filtratie (GFR) is ook verminderd (10% van volwassenen) in de neonatale periode.

De beperkte morphine biotransformatie en renale klaring van de metabolieten morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G) bij pasgeborenen verklaart de hoge incidentie van adverse events bij het gebruik van de huidige neonatale doserings richtlijnen. Beschikbare informatie over de impact van de ontwikkeling van UGT2BT activiteit en de renale functie kan de morphine (en metabolieten) PK gedurende de eerste levensmaanden, voorspellen. Een fysiologisch model waarin rekening wordt gehouden met de ontwikkeling van het metabolisme van de lever en de 'drug'klaring van nieren verbetert de individuele morphine therapie bij neonaten. Het is veiliger en doeltreffender.

Er zijn individuele variatie in PK wat betreft enzym expressie en allel gen varianten (single nucleotide polymorphisms of SNP's). Genetische variaties van UGT2B7 kunnen ontdekt worden en ondergebracht in een kinetisch model. De vertaling van medicatie dosering naar klinische verschijningsvorm is niet alleen afhankelijk van de plasma concentratie van morphine of morphine metabolieten. De genetische variatie van de opioïd receptor en het catechol-O-methyltransferase (COMT) gen spelen mogelijk een rol in de dynamiek van de het farmacokinetisch/farmacodynamisch model. Om het fysiologisch model over morphine dosering verder te verbeteren zullen we de potentiële bijdrage van de genetische varianten in UGT2B7, COMT, en opioïd receptor genen gaan onderzoeken om zo de variabiliteit in PK en PD van morphine bij pasgeborenen te bepalen.

Doel van het onderzoek

Het aantonen van de relatie tussen het ontwikkelings stadium (gestational en postnatal age) en UGT2B7 (bepaald door CLf,M3G and CLf,M6G).

Het aantonen van een relatie tussen de genetische variatie van UGT2B7 en de werking van UGT2B7 (bepaald door CLf,M3G and CLf,M6G).

Het aantonen van een relatie tussen de glomerulus filtratie rate en de eliminatie/klaring van morfine, M3G and M6G (CLOther, CLM3G, and CLM6G) en de morfine concentraties in bloed en urine.

Het aantonen van de relatie tussen de μ -opioid receptor en de COMT genetic variability en de klinische verschijnselen van de morfine (volgens protocol is gegeven).

Het ontwikkelen van een PK/PD model van de dosering morfine, bestemd voor de onderzochte populatie, gebaseerd op gestational age, postnatal age, glomerulus filtratie rate en de variabiliteit van UGT2B7, μ -opioid receptor en COMT genen.

Onderzoeksopzet

Een niet gerandomiseerde, farmacokinetische/dynamische, open label interventie onderzoek bij eenzelfde onderzoekspopulatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Morphine: 0.05 mg/kg loading dose of morphine will be given by an intravenous infusion over 30-minutes in preterm neonates with a GA of less than 29 weeks, followed by a continuous infusion of 0.005 mg/kg/h. A loading dose of 0.1 mg/kg will be given by an intravenous infusion over 30-minutes in preterm neonates with a GA of 29 weeks or more followed by a continuous infusion of 0.01 mg/kg/h. These measures will minimize the risks of severe adverse events such as hypotension in this vulnerable population. The decision to administer extra morphine or to discontinue the morphine infusion will be made by the attending neonatologist and will be documented. To increase the morphine exposure to the neonate, a bolus infusion of 50 microgram/kg given by a 30-minute infusion. Inulin will be administered as a glucose 10%-inulin solution containing 25 gr. inulin/L, at an infusion rate of 0.6 mL/kg/h. After 24 h, the inulin clearance will be calculated from the infusion rate, the inulin concentration in the infused solution, and the serum inulin concentration.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn een klein aantal extra risico's voor de onderzoekspopulatie in vergelijking met de huidige routine zorg van deze kinderen.

Een venapunctie of hielprik is niet nodig omdat alle bloed samples uit de arteriele lijn worden afgenomen.

Arteriele lijnen zijn al ingebracht voor klinische doeleinden (zoals adequate monitoring van de bloeddruk, bloedgasanalyse enz.)

De pijnmeetinstrumenten zijn gevalideerd, de NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) en de PIPP (Premature Infant Pain Profile) zijn observatie schalen. Zij kunnen mogelijk van invloed zijn op de sociale interactie van te vroeg geboren neonaten en hun zorgverleners. De onderzoekers zullen proberen om sociale

interrupties te beperken.

Urine wordt verzameld in een luier die standaard op de NICU gebruikt wordt. Het inulin infuus voor de meting van de glomerulus filtratie rate (GFR) is een potentieel risico vergelijkbaar met andere intraveneuze infuzen. Inulin wordt al 20 jaar gebruikt om de renale functie gedurende de eerste levensweken te meten en is de 'gouden standaard' omdat serum creatinine niet betrouwbaar is om de renale functie in de eerste weken te bepalen. Er zijn nooit adverse events gerelateerd aan inulin infusie gerapporteerd. Inulin wordt alleen gegeven als het kind al een intraveneuze lijn heeft.

Alle te vroeg geboren kinderen die deelnemen aan de studie zijn opgenomen op de NICU waar continue professionele hulp aanwezig is. Bij een 'adverse drug reaction' wordt adequaat opgetreden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Te vroeg geboren neonaten (jongens en meisjes) van alle rassen van 23 t/m 32 weken.

Postnatale leeftijd is minder dan 30 dagen

Een arteriele lijn (perifeer of arteria umbilicalis)

Een klinische indicatie voor intraveneus morfine toediening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Neonaten met ernstige asfyxie, graad III of IV intraventriculaire bloeding, ernstige congenitale afwijkingen/gezichtsafwijkingen, neurologische schade en degene die continue of intermitterend neuromusculaire blockers krijgen toegediend.

Lever en nierfunctie stoornissen (inclusief verminderde circulatie) klinisch en chemisch aangetoond.

Gebruik van medicatie met UGT2B7 substraten (inclusief lorazepam, ibuprofen, valproïne zuur, naloxone en andere morfine derivaten of propranolol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2012
Aantal proefpersonen:	30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-12-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24146
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-001783-21-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

OMON

ID

NCT00494429

NL36524.078.11

NL-OMON24146