

Een studie die de farmacodynamische interactie tussen buprenorfine en fentanyl onderzoekt

Gepubliceerd: 28-02-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

* Bepalen of de werking van buprenorfine op de MOR-receptor de reactie van de ademhalingsdepressie op intraveneuze fentanyl-injectie bij gezonde proefpersonen en patiënten met chronisch opioïdgebruik kan remmen;* Bepalen of therapeutische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Buprenorphine-Fentanyl Interactie Studie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Opiaatgebruiksstoornis, Respiratoire depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Indivior UK Ltd.

Overige ondersteuning: Funded by sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Buprenorfine, Fentanyl, Opiaten, Respiratoire depressie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Minuteventilatie (L / min), ademhalingsfrequentie (/ min), zuurstofsaturatie (SpO₂), ademvolume (L), end-tidal PCO₂ (kPa; PEiCO₂) en eindtijd-getijde PO₂ (kPa; PEiO₂) worden gemeten voor elke adem tijdens de basislijnperiode en tijdens de infusie van onderzoeksmedicijnen.

* Piekventilatie depressie (verandering in minuutventilatie) zal worden berekend op basis van een gemiddelde van 1 minuut van de beademingsgegevens van elke individuele patiënt / patiënt. Voor buprenorfine of placebo worden absolute veranderingen en procentuele veranderingen berekend op basis van de baseline waarde. Voor fentanyl worden absolute veranderingen en percentagewijzigingen voor elke bolus berekend op basis van de baseline waarde en de pre-fentanyl-baseline waarde onmiddellijk voor de eerste fentanylbolus. De baseline waarde is de minuutventilatiewaarde wanneer er een stabiel ventilatiepatroon is vastgesteld gedurende ten minste 2 minuten voorafgaand aan de infusie van buprenorfine / placebo. De pre-fentanyl-baseline waarde wordt gedefinieerd als de minuutventilatiewaarde die wordt gemiddeld tussen het tijdstip wanneer een stabiel ventilatiepatroon wordt vastgesteld gedurende ten minste 2 minuten na start van de infusie met buprenorfine / placebo en het tijdstip vóór de eerste fentanylbolus.

Secundaire uitkomstmaten

Voor deel A (gezonde vrijwilligers):

* Aantal (percentage) proefpersonen die apneu ervaren voor elke fentanyl-dosis tijdens de placebobehandeling versus de behandeling met buprenorfine. Apneu wordt gedefinieerd als een pauze van 20 seconden in de ademhaling. Als apneu wordt waargenomen bij een fentanyldosis voor een persoon, wordt die persoon geclassificeerd als 'ervaren apneu' voor die dosis en worden hogere fentanyldosis die gepland stonden in de studie ingehouden;

* Aantal (percentage) proefpersonen die stimulatie nodig hebben om te ademen voor elke fentanyl-dosis tijdens de placebobehandeling versus de behandeling met buprenorfine. Als een proefpersoon stimulatie nodig had om te ademen met een fentanyl-dosis en de volgende hogere fentanyl-dosis of -doses werden achtergehouden, zal de proefpersoon ook worden geclassificeerd als ademstimulering en zullen hogere dosis / doses fentanyl worden ingehouden .

Voor deel B (patiënten met Opioid-ervaring):

* Of de proefpersoon tijdens de behandeling met buprenorfine tijdens de behandeling met buprenorfine apneu ervaart tijdens de fentanyl-dosis, waarbij de persoon tijdens de placebobehandeling apneu had.

* Fentanyl-dosis die overeenkomt met het optreden van apneu tijdens placebo- en buprenorfine-infusieperioden (indien van toepassing),

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een studie om de farmacodynamische interactie tussen buprenorfine en fentanyl.

Veel patiënten weten niet dat verslaving een ziekte is die medisch kan worden behandeld. Het doel van MAT zijn het verminderen van middelengebruik en het risico van terugval of overdosis, het verminderen van schade door gevolgen van middelenmisbruik en het helpen van patiënten om terug te keren naar een gezond, functioneel leven. Buprenorfine, een gedeeltelijke agonist op de MOR wordt gebruikt voor de MAT van OUD. Buprenorfine heeft een hoge affiniteit voor de MOR en therapeutische plasmaconcentraties bereiken *70% receptorbezetting. Als een gedeeltelijke agonist heeft buprenorfine een plafondeffect op ademhalingsdepressie, zodat het geen apneu veroorzaakt wanneer het alleen wordt toegediend en minimale ventilatie niet wordt onderdrukt boven 50 tot 60%. Er wordt verondersteld dat buprenorfine competitief de effecten remt van krachtige, kortwerkende MOR-agonisten zoals fentanyl en carfentanil die kunnen leiden tot apneu en overlijden. Het doel van deze studie is om te bepalen of MOR-blokkade met buprenorfine de respiratoire depressiereactie op intraveneuze (IV) fentanyl-injectie naar rechts kan verschuiven, waardoor de potentie van fentanyl bij het veroorzaken van respiratoire depressie wordt verminderd - de gebruikelijke fatale precipitant geassocieerd met IV fentanyl / overdosis heroïne.

Doel van het onderzoek

- * Bepalen of de werking van buprenorfine op de MOR-receptor de reactie van de ademhalingsdepressie op intraveneuze fentanyl-injectie bij gezonde proefpersonen en patiënten met chronisch opioïdgebruik kan remmen;
- * Bepalen of therapeutische concentraties die worden bereikt met toediening van buprenorfine aan chronische opioïd ervaren patiënten beschermen tegen ademhalingsdepressie die gepaard gaan met hoge concentraties fentanyl.

Onderzoeksopzet

Deel A bestaat uit 2 behandelingsperiodes of 3 behandelingsperiodes.

Deel A met 2 periodes : een single-blind, placebogecontroleerde, cross-over studie bij gezonde proefpersonen; proefpersonen worden toegewezen in een 1 op 1 verhouding tot 2 of 3 behandelsequenties, bepaald door de volgorde waarin ze buprenorfine of placebo krijgen in de 2 behandelingsperiodes. Dezelfde reeks fentanyl doses zal in beide periodes worden toegediend.

Deel A met 3 periodes : een open-label design, waarbij dezelfde proefpersonen die al deel hebben genomen aan Deel A periodes 1 en 2, alleen buprenorfine toegediend zullen krijgen. De derde periode is optioneel en niet alle proefpersonen zijn verplicht om deel te nemen; de sponsor en onderzoeker bepalen welke proefpersonen deel moeten nemen aan de derde periode. In totaal zullen ongeveer 6 proefpersonen deelnemen aan de derde periode van deel A.

Deel B is een open-labelonderzoek bij OUD-patiënten. Patiënten zullen placebo-

en fentanyl dosering krijgen in periode 1, om de escalatie van fentanyl dosis te optimaliseren voordat buprenorfine en fentanyl in periode 2 gelijktijdig worden toegediend met buprenorfine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie medicatie toediening van buprenorfine of placebo begint na een baseline beademingsperiode van 30 tot 45 minuten. 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

Deze studie zal de interactie tussen buprenorfine en fentanyl onderzoeken. Beide medicijnen behoren tot de opioïde klasse. Elk van deze compounds kunnen een ademhalingsdepressie veroorzaken. De vrijwilligers zullen continu worden bewaakt door een gespecialiseerd team van de afdeling anesthesie van het LUMC. Stopcriteria zijn vooraf gedefinieerd in het protocol.

Ongeveer 25% van de fatale incidenten die gerelateerd zijn aan drugsmisbruik zijn gerelateerd aan het gebruik van opioïden.

Buprenorfine, een partiële agonist op de MOR, wordt gebruikt voor de MAT van OUD. Buprenorfine heeft een hoge affiniteit voor de MOR en therapeutische plasmaconcentraties bereiken ~70% receptorbezetting. Als een gedeeltelijke agonist heeft buprenorfine een plafondeffect op ademhalingsdepressie, zodat het geen apneu veroorzaakt wanneer het alleen wordt toegediend en minieme ventilatie niet wordt onderdrukt boven 50 tot 60%. Er wordt verondersteld dat buprenorfine competitief de effecten remt van krachtige, kortwerkende MOR-agonisten zoals fentanyl en carfentanil die kunnen leiden tot apneu en overlijden.

Contactpersonen

Publiek

Indivior UK Ltd.

215 Bath Road 0
Slough, Berkshire SL1 4AA
GB

Wetenschappelijk

Indivior UK Ltd.

215 Bath Road 0
Slough, Berkshire SL1 4AA
GB

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)

Deel A:

1. Ondertekend informed consent-formulier (ICF) en in staat om te voldoen aan de studie-eisen en beperkingen die daarin zijn vermeld;
2. Mannelijke en vrouwelijke onderwerpen, van 18 tot 45 jaar, inclusief;
3. Vrouwen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als alle vrouwen die niet operatief steriel zijn of na de menopauze gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan informed consent) moeten vóór de registratie een negatieve serum zwangerschapstest ondergaan en moeten ermee instemmen om een **medisch aanvaardbaar anticonceptiemiddel te gebruiken van screening gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel;
4. Body Mass Index (BMI) 18 tot 30 kg / m², inclusief;
5. Gezond zoals gedefinieerd door de onderzoeker, op basis van een medische evaluatie die de medische en chirurgische geschiedenis, het lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG), hematologie, bloedchemie en urineanalyse omvat;
6. Geen geschiedenis van verslavingsziekte;
7. Geen actueel gebruik van voorgeschreven al dan niet voorgeschreven middelen van het centrale zenuwstelsel (CZS).;Deel B:

1. Ondertekend ICF en in staat om te voldoen aan de vereisten en beperkingen die daarin zijn vermeld;

2. Mannetjes of vrouwtjes van 18 tot 55 jaar, inclusief;
3. Vrouwen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als alle vrouwen die niet operatief steriel zijn of na de menopauze gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de informed consent) moeten vóór de registratie een negatieve serum zwangerschapstest ondergaan en moeten ermee instemmen om een **medisch aanvaardbaar anticonceptiemiddel te gebruiken van screening gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.
4. BMI 18 tot 32 kg / m², inclusief;
5. Patiënten die voorgeschreven opioïden toegediend krijgen of heroïne verkregen via het medische heroïne verstrekkingprogramma in dagelijkse doses * 90 mg orale morfine-equivalenten
6. Stabiel zoals gedefinieerd door de onderzoeker, op basis van een medische evaluatie die de medische en chirurgische geschiedenis, het lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineanalyse omvat;
7. Geen actueel gebruik van CZS-depressiva, naast opioïden tenzij beoordeeld als veilig door de hoofdonderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A:

- Op dit moment voldoen aan de criteria voor de diagnose van middelenmisbruik stoornissen volgens de diagnostische en statistische handleiding van psychische stoornissen (DSM) -5 criteria voor elke stof;
 - Elke andere actieve medische aandoening, orgaanziekte of gelijktijdige medicatie of behandeling die de veiligheid van proefpersonen kan aantasten of studiepunten kan verstoren; waaronder slaapapneu, andere significante luchtwegaandoeningen, geschiedenis of risico van moeilijke intubatie, beperkte mobiliteit van de cervicale wervelkolom of beperkte mogelijkheid tot het openen van de mond.
 - Huidige rokers en degenen die in de afgelopen 6 maanden hebben gerookt;
 - Huidige gebruikers van e-sigaretten en nicotinevervangende producten en degenen die deze producten in de afgelopen 6 maanden hebben gebruikt;
 - Consumeer gemiddeld > 20 eenheden / week alcohol bij mannen en > 13 eenheden / week alcohol bij vrouwen (1 eenheid = 1 glas (250 ml) bier, 125 ml glas wijn of 25 ml likeur van 40%) ;
 - Eerdere behandeling met voorgeschreven medicijnen (inclusief alle soorten vaccins) of vrij verkrijgbare (OTC) medicijnen (inclusief homeopathische preparaten, vitamines en mineralen) binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden (welke langer is) voorafgaand aan de eerste studie behandelingsadministratie;
 - Eerdere of huidige behandeling met opioïde agonist, gedeeltelijke agonist of antagonist binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het studiegeneesmiddel;
 - Vereist doorlopend recept of OTC-medicijnen die klinisch relevant zijn CYP P450 3A4 of CYP P450 2C8-inductoren of -remmers (bijv. Rifampicine, azool-antischimmelmiddelen [bijv. Ketoconazol], macrolide-antibiotica [bijvoorbeeld erythromycine]);
 - Geschiedenis of aanwezigheid van allergische reacties op buprenorfine of fentanyl;;
- Deel B:

- voldeden op dit moment aan de criteria voor de diagnose van matige of ernstige middelenmisbruik stoornissen volgens de DSM-5-criteria voor alle andere stoffen dan opioïden, cafeïne of nicotine;
- Elke actieve medische aandoening, orgaanaandoening of gelijktijdige medicatie of behandeling die de veiligheid van proefpersonen kan aantasten of studiepunten kan verstoren; waaronder slaapapneu, andere significante luchtwegaandoeningen, geschiedenis of risico van moeilijke intubatie, beperkte mobiliteit van de cervicale wervelkolom ;
- Niet in staat om zich te onthouden van het roken van sigaretten tijdens elke dosis toedieningsdag;
- Consumeer 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 spiritus van 40%) ;
- Gebruik van buprenorfine binnen 10 dagen voor de eerste toediening van het studiegeneesmiddel;
- Geschiedenis of aanwezigheid van allergische reacties op buprenorfine of fentanyl;

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-03-2018
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fentanyl
Generieke naam:	Fentanyl

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
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	EUCTR2017-004858-42-NL
CCMO	NL64260.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	04-01-2019
Datum resultaten gemeld:	15-11-2019

Datum eerste publicatie onderzoek
09-09-2019