

De invloed van farmacologische conditionering met S-ketamine op pijn sensitiviteit bij patiënten met Fibromyalgie

Gepubliceerd: 23-09-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het primaire doel is om te onderzoeken of farmacologisch conditioneren met S(+)-ketamine in vergelijking met farmacologisch conditioneren met placebomedicatie zorgt voor een afname van pijnsensitiviteit in patiënten met Fibromyalgie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54449

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Conditioneren met ketamine bij Fibromyalgie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Chronische spierpijnklachten, Fibrositis

Aandoening

Chronische pijnstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: NWO Vici beurs (nummer: 45316004), ReumaNederland (nummer: BP18-1-501)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Centrale sensitisatie, Conditioneren, Fibromyalgie, S-ketamine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat in deze studie is de verandering in druk-gerelateerde pijn drempelwaarden vanaf meetmoment nul door farmacologisch conditioneren met S(+)-ketamine in vergelijking met farmacologisch conditioneren door placebomedicatie. De drukpijndrempelwaarde wordt getoetst met 3 drukpijnstimuli op twee verschillende lichaamsregio's: hand en onderbeen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn: een verandering in drukpijn gerelateerde wind-up, verandering in na-sensaties, verschil in klinische pijn intensiteit en verandering in zelf-gerapporteerde ziekteactiviteit door farmacologisch conditioneren, een verschil in kwantitatieve sensore testen (QST's) door lichaamslocatie, extinctie van het farmacologisch conditioneren, variabiliteit van ademhaling en medicatie bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met Fibromyalgie ervaren chronische wijdverspreide pijnklachten en een toegenomen pijn sensitiviteit. Alhoewel het exacte mechanisme niet is

opgehelderd, is er voldoende bewijs dat het centrale zenuwstelsel een belangrijke rol lijkt te spelen in de pijnovergevoeligheid. Dit is met name door centrale sensitizatie (CS). Bij CS is sprake van een overprikkeling van het centrale zenuwstelsel door de werking van glutamaat op de NMDA receptor. S(+)-ketamine, een NMDA receptor antagonist, is een bewezen effectieve behandeling voor CS, maar gebruik hiervan wordt benadeeld door serieuze bijwerkingen. Hiervoor zou farmacologisch conditioneren mogelijk een oplossing zijn. Het aangeleerde lichamelijke effect van S(+)-ketamine kan zorgen voor dezelfde mate van pijnstilling met een lagere benodigde dosering. Hierdoor wordt mogelijk de kans op bijwerkingen van S(+)-ketamine-toediening verlaagd. Farmacologisch conditioneren met S(+)-ketamine is echter nog nooit in patiënten met Fibromyalgie onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om te onderzoeken of farmacologisch conditioneren met S(+)-ketamine in vergelijking met farmacologisch conditioneren met placebomedicatie zorgt voor een afname van pijnsensitiviteit in patiënten met Fibromyalgie.

Onderzoekopzet

De huidige randomized controlled trial bestaat uit een 3-armige opzet met een S(+)-ketamine conditioneer groep, een actieve placebo (midazolam) conditioneer groep, en een passieve placebo (fysiologisch zout) conditioneer groep. Deelnemers zullen door een acquisitie- en evocatiefase gaan. In de acquisitiefase ontvangen deelnemers eenmaal per week voor drie weken ofwel S(+)-ketamine ofwel midazolam ofwel fysiologisch zout. In de evocatiefase ontvangen alle deelnemers fysiologisch zout. De uitkomstmetingen vinden plaats in de acquisitie- en evocatiefase. Een afgenomen score voor pijnsensitiviteit in de evocatiefase in de S(+)-ketamine groep in vergelijking met de placebogroepen wordt als bewijs voor farmacologisch conditioneren beschouwd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De S(+)-ketamine conditioneer groep ontvangt eenmaal per week, gedurende drie weken, een 1 uur durende toediening van intraveneuze S(+)-ketamine met een stapsgewijs doseerschema (0,1 - 0,2 - 0,3mg/kg/h) in de acquisitiefase. De actieve placebo groep ontvangt eenmaal per week, gedurende drie weken, een 1 uur durende toediening van intraveneuze midazolam met een gelijkend stapsgewijs doseerschema (0,017 - 0,033 - 0,05mg/kg/h). De passieve placebogroep ontvangt eenmaal per week, gedurende drie weken een 1 uur durende administratie van 50ml intraveneus fysiologisch zout. In de evocatiefase ontvangen proefpersonen van alle groepen een 1 uur durende administratie van 50ml intraveneus fysiologisch zout.

Inschatting van belasting en risico

De studie duurt vijf weken waarbij deelnemers vier ziekenhuisbezoeken om de week afleggen. Elke ziekenhuisbezoek duurt 5 uur en bestaat: controles en nulmetingen (2 uur), administratie van medicatie (1 uur), en nametingen (2 uur). De doses S(+)-ketamine en midazolam zijn laag en hierbij worden minimale bijwerkingen verwacht. Kwantitatieve sensore testen (QST's) worden uitgevoerd met een manuele drukmeter en geïmplementeerd volgens gestandaardiseerde, goed-gevalideerde, en eerder gepubliceerde protocollen. De algometer of manuele drukmeter (Force Dial; Wagner Instruments, Greenwich, CT) is ook gebruikt in eerdere studies bij patiënten met Fibromyalgie. De respiratoire volumemonitor (ExSpirom, Respiratory Motion, Waltham, MA) maakt gebruik van een plakende, niet-invasieve elektrode op de borstkas die veranderingen in ademfrequentie en teugvolume meet. Patiënten hebben mogelijk voordeel van de S(+)-ketamine of placebo toediening door pijnstillende effecten, ofwel door de medicatie ofwel door de placebo-effecten. Daarnaast ontvangen deelnemers een vergoeding van €120,- voor deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gediagnosticeerd met Fibromyalgie door een reumatoloog
- Vrouwelijk geslacht
- Leeftijd tussen 18 en 75 jaar oud
- In staat om Nederlands te praten en begrijpen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een andere medische diagnose dan FM die de chronische pijn verklaard.
- Aanwezigheid van ernstige of ongecontroleerde comorbiditeit: cardiovasculair (bijv. hartfalen NYHA klasse III of IV of ongecontroleerde essentiële hypertensie), neuromusculaire aandoeningen, obstructieve of restrictieve longaandoeningen, nierfalen (eGFR < 60), leverziekten of epilepsie.
- Aanwezigheid van een psychiatrische aandoening niet gerelateerd aan FM symptomen (bijv. schizofrenie, schizoaffectieve stoornissen, ernstige angst of depressie (HADS > 15), een bipolaire stoornis, een dissociatieve persoonlijkheidsstoornis of (eerdere) verslaving met sterke pijnstillers).
- Aanwezigheid van enige allergie voor S(+)-ketamine, midazolam, ondansetron of flumazenil.
- Langetermijn gebruik van medicijnen die gecontra-indiceerd zijn bij het toedienen van S(+)-ketamine of midazolam: NMDA receptorantagonisten, xanthine derivaten, ergometrine, CYP3A4 lever enzyme remmers (bijv. verapamil, diltiazem, of bepaalde antibiotica), CYP3A4 leverstimulators (bijv. rifampicine, carbamazepine, en fenytoïne) en sterke opiaten (bijv. morfine, fentanyl en heroïne).
- Eerdere ervaring met S(+)-ketamine in de medische setting of ervaring met recreatief racemische ketamine gebruik.
- Gebruik van pijnstillers anders dan de gebruikelijke dosering op de dag van het experiment.
- Gebruik van alcohol of drugs 24 uur voor de ziekenhuisbezoeken
- Gebruik van cafeïne 12 uur voor de ziekenhuisbezoeken
- Gewicht > 100kg of BMI > 35
- Aanwezigheid van zwangerschap of borstvoeding
- Aanwezigheid van een ICD, pacemaker of geïmplanteerde medicijnpomp
- Geïmplanteerde materialen in elke arm (bijv. niet verwijderbare piercings)

- Aanwezigheid van chronische pijn op de plek waar experimentele pijnstimuli worden toegediend of waar apparaten ter monitoring worden bevestigd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-02-2023
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dormicum
Generieke naam:	Midazolam Hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ketanest
Generieke naam:	S-ketamine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2019-004812-73-NL
CCMO	NL73444.058.21