

Onderzoeken van een pharmacokinetisch-pharmacodynamisch model van de respiratoire effecten van subanesthetische doseringen propofol onder non-steady-state omstandigheden met en zonder achtergrondinfusie van remifentanil in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 28-01-2010 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Studiedoelen (zie blz 2 protocol): 1. Het onderzoeken van de dosis-effect relatie van propofol op de ademhaling. 2. Het onderzoeken van de dosis-effect relatie van propofol en remifentanil op de ademhaling. 3. Analyse van de data onder 'closed-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK-PD model van propofol-remifentanil interactie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Effecten van propofol en remifentanil op de ademhaling

Aandoening

Ventilatie/ademhaling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ademhaling, PK-PD, propofol, remifentanil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de ademhaling/ventilatie ten opzichte van de baseline na start van de infusie. Ventilatie wordt gemonitord middels continue meting van de spontane ventilatie (l/min) door een masker verbonden aan een pneumotachograaf. Verder wordt als maat voor de ademhaling gekeken naar de end tidal O₂ en CO₂ concentratie, die continue gemeten wordt door de uitademingsgassen aan te bieden aan een capnograaf. Ook wordt arteriele saturatie gemonitord middels pulse-oximetrie.

Middels frequent bloedsamplen (totaal 15 keer) wordt een beeld verkregen van de geneesmiddelenconcentraties in het bloed.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende zaken worden tijdens het onderzoek verder nog gemonitord:

ECG en hartfrequentie - continue meting tijdens de gehele studie van 6 uur.

Bloeddruk - continue invasieve meting via de arteriële lijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond (zie blz 2 protocol):

Los van het gebruik van propofol als een intraveneus anestheticum, wordt propofol ook frequent gebruikt als sedativum, zowel door anesthesiologen als verpleegkundigen en artsen buiten de anesthesiologie (bij bijvoorbeeld diagnostische procedures). Propofol, zoals de meeste anesthetica, sedativa en analgetica, produceert respiratoire depressie met de mogelijkheid van levensbedreigende bijwerkingen, zoals onregelmatige ademhaling, apneu, en hypoxie. Ondanks de mogelijkheid voor ernstige bijwerkingen (NB deze treden vrijwel alleen op in de handen van niet-anesthesiologen: anesthesiologen beschouwen propofol als een veilige en gemakkelijk in het gebruik drug), is er maar weinig onderzoek gedaan naar de dosering-effect relatie van propofol in relatie tot ademhalingsdepressie. Onze huidige studie is hierop gericht. Omdat in de klinische praktijk propofol vaak gebruikt wordt in combinatie met een opioïd, zit er in het onderzoek zowel een dosering-effect relatie - experiment voor propofol alleen, als wel een run waarbij zowel propofol als remifentanil toegediend wordt. Remifentanil zal als constante lage dosering worden toegediend met een klein te verwachten effect op de ademhaling. In combinatie met propofol wordt wel een significant meetbaar effect verwacht. Het doel van de huidige studie is het meten van ademhaling onder zogenaamde 'closed-loop'omstandigheden. Dit betekent dat de terugkoppeling tussen de chemische stimuli in bloed en ademhaling intact blijft. Dit is zeer verschillend van de zogenaamde 'steady-state' experimenten waarbij gebruikt gemaakt wordt van het 'clampen' of vastzetten van de eindexpiratoire of arteriele zuurstof- en koolstofdioxide concentraties, door de inspiratoire concentraties van deze gassen aan te passen. In dit soort onderzoek wordt het medicamenteuze effect op de ademhaling bekeken zonder de invloed van koolstofdioxidestapeling op de ademhaling. We hebben een data-analyse techniek ontwikkeld die rekening houdt met de CO₂ kinetiek en dynamiek, waardoor het mogelijk is om een correct PK-PD model op te stellen. We willen middels deze manier van onderzoek de realiteit dichter benaderen.

Doel van het onderzoek

Studiedoelen (zie blz 2 protocol):

1. Het onderzoeken van de dosis-effect relatie van propofol op de ademhaling.
2. Het onderzoeken van de dosis-effect relatie van propofol en remifentanil op de ademhaling.

3. Analyse van de data onder 'closed-loop' condities (dus een intact feedback mechanisme tussen CO₂ en ademhaling), gebruik makend van een empirisch model van medicamenteus geïnduceerde respiratoire depressie, dat drug-effect op het ademhalingsregulatiesysteem en de dynamiek van CO₂-stapeling betreft in het model.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek wordt uitgevoerd in 24 gezonde vrijwilligers, zowel mannen als vrouwen. Het onderzoek is niet placebogecontroleerd. Het onderzoek bestaat uit twee experimentdelen. In het eerste gedeelte wordt er een propofol infusie gestart van totaal 30 minuten, opgedeeld in drie verschillende target concentraties gedurende 10 minuten (700 ng/ml, 1400 ng/ml of 2100 ng/ml) in wisselende volgorde. Deze volgorde is gerandomiseerd. Ademhalingsmetingen worden continue verricht tijdens de infusie en tot een half uur na de infusie van propofol. Vervolgens is er een twee uur durende 'wash-out' periode. Hierna vindt het tweede experimentdeel plaats. Hierbij wordt een achtergrondinfusie van remifentanil gegeven (0.8 of 1.6 ng/ml). Proefpersonen worden gerandomiseerd voor één van beide target plasmaconcentraties. Vervolgens wordt de propofol infusie van het eerste experimentdeel herhaald onder deze achtergrond infusie van remifentanil. Wederom worden hierbij ademhalingsmetingen verricht.

Tijdens het onderzoek worden bloedsamples afgenomen (15 in totaal) om bepalingen van geneesmidelenconcentraties in het bloed te kunnen doen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit twee experimentdelen. In het eerste gedeelte wordt er een propofol infusie gestart van totaal 30 minuten, opgedeeld in drie verschillende target concentraties gedurende 10 minuten (700 ng/ml, 1400 ng/ml of 2100 ng/ml) in wisselende volgorde. Deze volgorde is gerandomiseerd. Ademhalingsmetingen worden continue verricht tijdens de infusie en tot een half uur na de infusie van propofol. Proefpersonen ademen tijdens de experimentele runs 100% zuurstof. Vervolgens is er een twee uur durende 'wash-out' periode. Hierna vindt het tweede experimentdeel plaats. Hierbij wordt een achtergrondinfusie van remifentanil gegeven (0.8 of 1.6 ng/ml). Proefpersonen worden gerandomiseerd voor één van beide target plasmaconcentraties. Vervolgens wordt de propofol infusie van het eerste experimentdeel herhaald onder deze achtergrond infusie van remifentanil. Wederom worden hierbij ademhalingsmetingen verricht tijdens inademen van 100% zuurstof. Tijdens het onderzoek worden bloedsamples afgenomen (15 in totaal) om bepalingen van geneesmidelenconcentraties in het bloed te kunnen doen.

Inschatting van belasting en risico

(zie blz 8 en 9 protocol)

Proefpersonen worden voorafgaand aan het onderzoek gezien op de polikliniek voor een lichamelijk onderzoek en een vragenlijst over een algemene gezondheid.

Proefpersonen worden gevraagd nuchter te komen (tot 8 uur van tevoren) en 24 uur van tevoren geen koffie, thee, chocolade of alcohol te drinken. In de week voorafgaand aan de studie is grapefruitsap ook niet toegestaan.

Het onderzoek zelf duurt met voorbereidingen ongeveer 6 uur. De effecten na afloop van het onderzoek zijn gezien de kort- of ultrakortdurende werking van de gebruikte middelen minimaal.

Tijdens het onderzoek worden de volgende invasieve of belastende handelingen verricht:

Bij aanvang wordt een arterieel lijn geplaatst. Op de afdeling anesthesiologie is zeer veel ervaring met het gebruik van een arterieel lijn voor onderzoek bij gezonde proefpersonen. Deze wordt gebruikt voor continue invasieve monitoring van de bloeddruk en bloedsampling (tot maximaal 75 ml). De arterieel lijn kan na verwijdering nog een gevoel van een blauwe plek geven. Hiervoor wordt een drukverband aangebracht dat tot 6-8 uur na verwijdering dient te blijven zitten.

Verder krijgt de proefpersoon een infuus voor de toediening van propofol, remifentanyl en vocht. Hierdoor kan eventueel een blauwe plek.

Tijdens het onderzoek (2 runs van 60 minuten) wordt de ventilatie gemonitord met een kap waaraan meetapparatuur verbonden. De proefpersoon kan hierbij ongehinderd ademen.

Als bijwerkingen van het onderzoek kan misselijkheid optreden. Dit wordt behandeld met ondansetron (Zofran), een potent anti-emeticum. Verder kan als bijwerking hoofdpijn optreden, door de milde hypercapnie door de invloed van het onderzoek op de ademhaling. Dit reageert goed op paracetamol.

Eventueel optredende significante ademhalingsdepressie (saturatie $< 90\%$ of eind expiratoire $CO_2 > 10$ kPa), die overigens bij de gebruikte doseringen niet te verwachten is, zal worden behandeld door toediening van naloxon, een snelwerkende opiaatantagonist. Verder zal het experiment beëindigd worden.

Eventuele sufheid/sedatie als gevolg van de propofolinfusie, bij de gebruikte doseringen niet te verwachten, zal continue gemonitord worden door middel van een EEG/BIS. Door de zeer snelle metabolisering van remifentanyl in het bloed (binnen minuten) en de snelle metabolisering van propofol zullen de bijwerkingen na staken van de infusie snel verdwijnen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA, Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA, Leiden
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)

Gezonde vrijwilligers tussen 18-45 jaar, zowel mannen als vrouwen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Obesitas (BMI>35)
Medische aandoening
Psychiatrische aandoening
Verleden van alcohol- of drugsgebruik
Allergie voor de studie-medicatie
Bemoeilijkte maskerventilatie door lekkage of anderszins (Mallampati score 3 of hoger)
Vrouwen zijn verplicht anticonceptie te gebruiken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-11-2010

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Propofol

Generieke naam: Propofol

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ultiva

Generieke naam: Remifentanil

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2010

Soort: Eerste indiening

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

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2010
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2010-018233-21-NL
CCMO	NL31225.058.10