

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen van sugammadex of de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontaan herstel) voor het opheffen van een door rocuronium of vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade bij patiënten die tromboprofylaxe ontvangen en geopereerd worden voor een heupfractuur of een gewrichtsvervanging (heup/knie)

Gepubliceerd: 19-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire onderzoeksdoelstelling: Het bepalen van het effect van opheffing van een neuromusculaire blokkade met sugammadex 4 mg.kg⁻¹ vergeleken met opheffing volgens de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing) op de incidentie van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35664

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P07038

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Opheffing van spierverslapping

Aandoening

Opheffing van neuromusculaire blokkade bij heupfractuuroperatie of gewrichtsvervang

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Schering-Plough

Overige ondersteuning: Schering Plough Research Institute

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: heup/knieoperatie, sugammadex, tromboprofylaxe

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire analyse bepaalt het percentage patiënten met minstens één beoordeelde bloeding (zeer ernstig of niet zeer ernstig) die binnen 24 uur na toediening van de onderzoeksmedicatie begint. Deze bepaling maakt gebruik van de methode van Cochran Mantel Haenszel, die een onderverdeling geeft voor tromboprofylactische behandeling (inclusief LMWH, inclusief UFH, of exclusief zowel LMWH als UFH) en nierfunctie (geschatte creatinineklaring $<$ of $\geq$ 60 ml/min).

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire analyse bepaalt aPTT gemeten om 10 en 60 minuten na toediening van de onderzoeksmedicatie. aPTT-waarden worden geanalyseerd met

behulp van gecomprimeerde lengtegegevensanalyse, met aanpassing voor de volgende factoren: onderzoekscentrum, tromboprophylactische behandeling (inclusief LMWH, inclusief UFH, of exclusief LMWH of UFH), nierfunctie (geschatte creatinineklaring $< \text{ of } \geq 60$ ml/min), gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontaan herstel), en chirurgische procedure (heupfractuuroperatie, heupvervanging, knie vervanging)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In een klinisch onderzoek van gezonde deelnemers (Onderzoek 19.4.115), resulteerden doses van 4 mg.kg⁻¹ en 16 mg.kg⁻¹ sugammadex dosisafhankelijk in gemiddelde verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en de protrombinetijd (PT) tot maximaal 17-22%. Deze beperkte, gemiddelde verlenging van aPTT en PT verdween snel (bijv. ≤ 30 minuten), en samengevoegde analyse van de Fase II/III gegevens uit het sugammadex-ontwikkelingsprogramma duiden niet op een toename van klinisch significante bloedingen. Om echter de potentiële klinische relevantie van deze bevindingen verder te onderzoeken, zal het huidige onderzoek de effecten bestuderen van (1) opheffing van neuromusculaire blokkade met behulp van sugammadex in de klinische dosis van 4 mg.kg⁻¹ en (2) opheffing van de neuromusculaire blokkade volgens de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing), op beoordeelde bloedingen en coagulatieparameters bij operatiepatiënten met een groter risico van bloedingen wegens bijkomende toediening van tromboprophylactische medicatie.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksdoelstelling:

Het bepalen van het effect van opheffing van een neuromusculaire blokkade met sugammadex 4 mg.kg⁻¹ vergeleken met opheffing volgens de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing) op de incidentie van beoordeelde postoperatieve bloedingen over 24 uur, bij patiënten die tromboprophylaxe ontvangen en een heupfractuuroperatie of gewrichts vervanging (heup/knie) ondergaan met neuromusculaire blokkade geïnduceerd door rocuronium of vecuronium.

Belangrijkste secundaire onderzoeksdoelstellingen:

- Het bepalen van het effect van opheffing van een neuromusculaire blokkade met

sugammadex 4 mg.kg⁻¹ vergeleken met opheffing volgens de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing) op geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) (met waarden over een periode van maximaal 2 uur in een subgroep van patiënten).

- Het bepalen van de veiligheid van opheffing van neuromusculaire blokkade met sugammadex 4 mg.kg⁻¹ vergeleken met opheffing volgens de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen op verschillende locaties van sugammadex of de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontaan herstel) voor het opheffen van door rocuronium of vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade bij patiënten die tromboprofylaxe ontvangen en geopereerd worden voor een heupfractuur of een gewrichtsvervanging (heup/knie). Patiënten voor wie actieve opheffing de gebruikelijke behandeling zou zijn geweest, ontvangen sugammadex of neostigmine (Usual-Care-groep 1). Patiënten voor wie spontaan herstel de gebruikelijke behandeling zou zijn geweest, ontvangen sugammadex of placebo (Usual-Care-groep 2). Randomisering van sugammadex of gebruikelijke behandeling (1:1) wordt onderverdeeld overeenkomstig tromboprofylaxe (inclusief LMWH [low molecular weight heparin], inclusief UFH [unfractionated heparin], of exclusief LMWH of UFH) en een nierfunctie (geschatte creatinineklaring < of ≥ 60 ml/min).

Duur van deelname:

Elke patiënt zal ongeveer 56 dagen aan het onderzoek deelnemen vanaf het moment dat de patiënt via de definitieve contactpersoon het formulier voor geïnformeerde toestemming (Informed Consent Form, ICF) tekent. Na een screeningfase van maximaal 7 dagen krijgt elke patiënt de toegewezen medicatie. De primaire periode van waarneming is 24 uur of tot ontslag uit het ziekenhuis, wat zich het eerste voordoet. Een bezoek voor nacontrole vindt 4 tot 7 weken na de behandeling plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Behandeling met ofwel sugammadex, ofwel combinatie van neostigmine en atropine ofwel met placebo - Een follow-up visite (4 tot 7 weken na behandeling)

Inschatting van belasting en risico

Sugammadex is op 25 juli 2008 goedgekeurd voor gebruik via de gecentraliseerde procedure van de Europese Unie en is sinds september 2008 in veel lidstaten op de markt als Bridion®. Het middel is op dit moment goedgekeurd in meer dan 64 landen over de hele wereld. Volgens de verkoopcijfers zijn meer dan 890.000 patiënten blootgesteld aan sugammadex [PSUR, 2009; PSUR, 2010 en PSUR, 2011].

Veiligheidsgegevens van sugammadex zijn verzameld uit meer dan 32 onderzoeken die bij meer dan 2500 operatiepatiënten zijn uitgevoerd. Bovendien is aan 664 gezonde deelnemers sugammadex toegediend in doses van 0,5-96 mg/kg. Het veiligheidsprofiel heeft aangetoond dat sugammadex over het algemeen veilig is en goed wordt verdragen. De CCDS [2011] geeft aan dat de bijwerkingen van sugammadex bestaan uit overgevoeligheid voor het geneesmiddel [soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$), complicatie van de narcose [vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)] inclusief bewegingen waaruit het herstel van de neuromusculaire functie blijkt (beweging van een arm of been of het lichaam, of hoesten tijdens de narcoseprocedure of tijdens de operatie, grimassen, of op de endotracheale tube zuigen) en langzaam herstel van de neuromusculaire blokkade [vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)] die zich vaak voordeden wanneer suboptimale doses sugammadex werden toegediend onder de aanbevolen doses.

Met sugammadex zijn overgevoeligheidsreacties waargenomen, inclusief anafylaxie. In een onderzoek bij gezonde bewuste vrijwilligers (Onderzoek P06042; placebo (n=150) 4 mg/kg, n=148; en 16 mg/kg, n=150), werden gewoonlijk overgevoeligheidsreacties gemeld met sugammadex bij 16 mg/kg (n=7, 4,7%) en meestal niet met sugammadex bij 4 mg/kg (n=1, 0,7%) en geen met de placebo (n=0, 0%). Bovendien werden in klinische onderzoeken van operatiepatiënten meestal geen overgevoeligheidsreacties gemeld en voor postmarketingrapporten, die niet-ernstige gevallen van overgevoeligheidsreacties bevatten en zelden ernstige gevallen die een anafylactische reactie beschrijven, zijn de cijfers onbekend.

Met betrekking tot het effect van sugammadex op de hemostase resulteerden doses van 4 mg.kg⁻¹ en 16 mg.kg⁻¹ sugammadex in een klinisch onderzoek van gezonde deelnemers (Onderzoek 19.4.115) in een maximale gemiddelde verlenging van geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) met respectievelijk 17 en 22% en van de protrombinetijd (PT) met respectievelijk 11 en 22%. Deze beperkte, gemiddelde verlenging van aPTT en PT verdween snel (d.w.z. ≤ 30 minuten), en samengevoegde analyse van de Fase II/III gegevens uit het sugammadex-ontwikkelingsprogramma duiden niet op een toename van klinisch significante bloedingen. Om echter de potentiële klinische relevantie van de waargenomen effecten op aPTT en PT verder te onderzoeken, zal het huidige onderzoek de effecten bestuderen van (1) opheffing van neuromusculaire blokkade met behulp van sugammadex in de klinische dosis van 4 mg.kg⁻¹ en (2) opheffing van de neuromusculaire blokkade volgens de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing), op beoordeelde bloedingen en coagulatieparameters bij operatiepatiënten met een groter risico van bloedingen wegens bijkomende toediening van tromboprotactische medicatie.

Het achtergrondrisico geassocieerd met niet verwachte postoperatieve bloedingen varieert afhankelijk van factoren zoals chirurgische procedure en bijkomende medicatie evenals intrinsieke factoren/onderliggende medische aandoeningen (zoals hemofilie, aangeboren trombocytenstoornissen, ziekte van Von Willebrand, geavanceerde leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie). Voor meer

inzicht in het risico van bloedingen in de context van eerder gedefinieerde incidenties van bloedingen bij operatiepatiënten, evalueert dit onderzoek volwassen operatiepatiënten in ASA-klasse 1-3 die een heupfractuuroperatie of gewrichtsvervangende operatie (heup/knie) ondergaan en pre- of intraoperatieve tromboprofylaxe ontvangen. De belangrijkste eigenschappen van de patiëntengroepen die een heupfractuuroperatie of gewrichtsvervangende operatie (heup/knie) ondergaan en het principe dat een gericht onderzoek van deze groep ondersteunt, zijn hieronder vermeld.

Dit is om verschillende redenen een geschikte populatie voor het onderzoek. In de eerste plaats worden tromboprofylactische behandelingen bij dergelijke patiënten routinematig geïndiceerd wegens het hoge risico (40-60% zonder profylaxe) van veneuze trombo-embolie geassocieerd met ingrijpende orthopedische chirurgie van de onderste ledematen. In de tweede plaats kan de focus op deze specifieke groep procedures die een verhoogde incidentie van bloedingen/bloedverlies tonen, de waargenomen variabiliteit verlagen van het bloedingsrisico in verband met chirurgische procedure of techniek terwijl rekening wordt gehouden met de incidentie van bloedingen bij patiënten bij wie de neuromusculaire blokkade is opgeheven met sugammadex versus de gebruikelijke behandeling (neostigmine of spontane opheffing). In de derde plaats hebben deze procedures uitgebreid bestudeerde bloedingsrisico's die een historische context kunnen leveren voor de incidentie van bloedingen; het is zelfs zo dat de dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken van de tromboprofylaxe bij heup- en knieoperaties de meest bestudeerde onderzoeksmodellen ter bepaling van het risico van postoperatieve bloedingen zijn.

Een analyse van de klinische gegevens uit het samengevoegde Fase II/III ontwikkelingsprogramma voor bloedingen bij patiënten die antitrombosemiddelen gebruiken, toonde geen groter risico van klinisch significante bloedingen. Het huidige onderzoek is ontworpen voor de explorerende verzameling van aanvullende gegevens voor de evaluatie van mogelijke interacties die zich kenbaar maken als klinische gebeurtenissen in een chirurgische populatie. Met dat doel voor ogen zal dit onderzoek voor deze populatie nog waardevoller worden door specifiek vast te stellen wat het potentieel van sugammadex is voor een verhoogd bloedingsrisico bij patiënten die profylactische antitrombosemiddelen krijgen

Contactpersonen

Publiek

Schering-Plough

2015 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033

US

Wetenschappelijk

Schering-Plough

2015 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033
US

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)

Patiënten moeten: ≥ 18 jaar zijn; in ASA-klasse 1, 2, of 3 vallen (ASA = American Society of Anesthesiologists); op de lijst staan voor een operatie voor een heupfractuur of gewrichtsvervanging (heup of knie) onder algehele narcose inclusief het gebruik van rocuronium of vecuronium voor neuromusculaire blokkade; en moeten geschikte kandidaten zijn voor een snelle opheffing van de neuromusculaire blokkade.

Bij de screening moeten de patiënten: op dit moment continu tromboprofylactische medicatie ontvangen behandeling met LMWH (low molecular weight heparin) of UFH (unfractionated heparin); op de lijst staan voor het starten van een tromboprofylactische behandeling met LMWH of UFH vóór of tijdens de operatie (d.w.z. vóór toediening van de onderzoeksmedicatie); op dit moment tromboprofylactische medicatie ontvangen met een vitamine-K-antagonist die tijdelijk zal worden vervangen door intraoperatief LMWH of UFH; en/of op dit moment continu tromboprofylaxe ontvangt met een lage dosis aspirine of andere plaatjesremmende middelen (zoals clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole).

Trombocytentelling moet boven de ondergrens van de normaalwaarden liggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zoals creatinineklaring < 30 ml/min) zijn uitgesloten van deelname.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-09-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bridion
Generieke naam:	sugammadex
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t (volgens ziekenhuis standaardzorg)
Generieke naam:	atropine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t (volgens ziekenhuis standaardzorg)
Generieke naam:	neostigmine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2011-001201-27-NL
CCMO	NL37824.091.11
Ander register	nog niet bekend