

De invloed van fenylefrine en efedrine op de cerebrale perfusie tijdens carotisendarteriectomie

Gepubliceerd: 05-03-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: Het primaire doel van onze studie is het vergelijken van het effect van twee veelgebruikte middelen om de bloeddruk te verhogen (fenylefrine en efedrine) op de cerebrale oxygenatie en cerebrale perfusie tijdens CEA. **Secundaire...**

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloedvaten therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38169

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEPPER studie

Aandoening

- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Verlaagde en niet-specifieke bloeddrukafwijkingen en shock

Synoniemen aandoening

intraoperatieve hypotensie, lage bloeddruk tijdens operatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carotis endarteriectomie, Cerebrale Oxygenatie, Vasopressor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Verandering in cerebrale oxygenatie (rSO₂) gemeten met near infrared spectroscopy (NIRS)
2. Verandering in (snelheid van het bloed in de a. cerebri media (Vmca) gemeten met transcraniale Doppler (TCD).

Secundaire uitkomstmaten

Kwantificatie van de cerebrale autoregulatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Carotis endarteriectomie (CEA) is de aanbevolen behandeling voor patiënten met een hooggradige stenose van de a. carotis interna. Daarnaast leidt een carotis interna stenose tot een verstoring van de cerebrale autoregulatie, waardoor de cerebrale perfusie afhankelijk wordt van de bloeddruk.(1) Om een goede cerebrale perfusie tijdens de operatie te waarborgen en een waterscheidingsinfarct te voorkomen, moet de bloeddruk intra-operatief tussen de baseline waarde en 20% daarboven gehouden worden.(2) Momenteel is de keuze van het te gebruiken middel om de bloeddruk te verhogen vrij aan de voorkeur van de anesthesist. De twee meest gebruikte middelen zijn fenylefrine en efedrine. Beide middelen verhogen de bloeddruk, de wijze waarop is echter verschillend. Fenylefrine (een α -agonist) zorgt voor een bloeddrukstijging door perifere vasoconstrictie, terwijl efedrine (een gecombineerde α - en β -agonist) de bloeddruk verhoogt door een combinatie van perifere vasoconstrictie en een verhoging van de hartfrequentie, resulterend in een stijging in cardiac output.(3) Naast de verschillen in systemische hemodynamiek, is ook de reactie op de perfusie van het brein verschillend. In de recente literatuur zijn aanwijzingen dat bij gezonde mensen een bloeddrukverhoging met behulp van fenylefrine een daling geeft van de hersenperfusie terwijl deze tijdens het gebruik van efedrine juist stijgt.(3,4) Dit verschil kan mogelijk worden verklaard door de

toename in cardiac output veroorzaakt door efedrine. Het is echter onduidelijk hoe het brein bij patienten met een gestoorde autoregulatie, zoals bij CEA-patienten vaak het geval is, reageert op fenylefrine danwel efedrine. Als, zeker gezien de aard en het doel van de ingreep (het verbeteren van de circulatie naar het brein), dit effect tijdens een CEA ook optreedt, zouden wij een advies kunnen geven over de keuze van de toe te dienen vasopressor. In ons centrum wordt standaard tijdens een CEA zowel de frontale hersenweefseloxygenatie (rSO₂) met behulp van Near infrared spectroscopy (NIRS) als de stroomsnelheid van het bloed in de a. cerebri media (Vmca) met behulp van transcraniële Doppler (TCD) gemeten. Om het effect van deze vasopressoren te onderzoeken hebben we retrospectief bij 19 patiënten het effect van fenylefrine en efedrine geïnduceerde veranderingen in bloeddruk gecorreleerd aan de verandering in rSO₂ en Vmca. Hierbij zagen we dat zowel fenylefrine als efedrine een stijging gaven in bloeddruk en Vmca. Echter, de fenylefrine geïnduceerde bloeddrukstijging ging gepaard met een daling in rSO₂, terwijl na efedrine toediening de rSO₂ juist steeg. Deze pilotstudie gaf aanwijzingen dat het gebruik van efedrine moet worden verkozen boven het gebruik van fenylefrine voor correctie van hypotensie tijdens een CEA. Echter, het aantal onderzochte patiënten in deze pilotstudie was klein, de doses toegediend middel niet gelijk en voor de onderzochte groepen was niet gerandomiseerd. Om een uitspraak te kunnen doen over het effect van efedrine en fenylefrine op de cerebrale perfusie tijdens een CEA en welk middel geprefereerd dient te zal eerst een prospectief gerandomiseerde studie moeten worden verricht.

- 1) Ederle J et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010 20;375(9719):985-97.
- (2) Stoneham MD et al. Arterial pressure management and carotid endarterectomy. Br J Anaesth 2009 April;102(4):442-52.
- (3) Dyer RA et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. Anesthesiology 2009 ;111(4):753-65.
- (4) Nissen P. et al. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension. Neurocrit Care 2010 February;12(1):17-23.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het primaire doel van onze studie is het vergelijken van het effect van twee veelgebruikte middelen om de bloeddruk te verhogen (fenylefrine en efedrine) op de cerebrale oxygenatie en cerebrale perfusie tijdens CEA.

Secundaire doelstelling:

Het onderzoeken of de invloed van fenylefrine en efedrine op de cerebrale perfusie en oxygenatie verschilt tussen patiënten met en zonder een adequaat

functionerende cerebrale autoregulatie.

Onderzoeksopzet

*Deze studie is opgezet als een prospectieve gerandomiseerde studie die zal worden uitgevoerd in patienten die een CEA ondergaan vanwege een symptomatische hooggradige carotisstenose. Patienten zullen peroperatief worden gerandomiseerd tussen toediening van 1) fenylephrine (50-100 µg), of 2) efedrine (5-10 mg), om intra-operatief de bloeddruk te doen stijgen.

Als vijf minuten na toediening van een van beide middelen de relatieve hypotensie blijft bestaan zal de patient worden bestempeld als 'non-responder' en zal *escape medicatie* (obv vrije keuze van de anesthesist) worden toegediend.

Voor de operatie zullen de patiënten worden geïnformeerd over het onderzoek en zal een informed consent worden verkregen. De standaardwijze van cerebrale monitoring tijdens een CEA zal worden gebruikt, bestaande uit transcraniële Doppler (TCD), near infrared spectroscopy (NIRS) en electroencefalografie (EEG). Daarnaast wordt, door middel van het verlagen van de ademfrequentie gedurende 3 minuten van 12 naar 6 keer per minuut, de cerebrale autoregulatie gekwantificeerd.*

Onderzoeksproduct en/of interventie

Medicatie: Voor correctie van hypotensie na intubatie zal peroperatief worden gerandomiseerd tussen toediening van ofwel fenylefrine (50-100µg) of efedrine (5-10mg). Hypotensie is gedefinieerd als een daling van de gemiddelde bloeddruk >20% ten opzichte van baseline (op de afdeling gemeten de dag voor de operatie). Metingen: Alle metingen die verricht worden zijn onderdeel van de standaardzorg, hier zal dus niet van afgeweken worden. Hieronder vallen ook de near infrared spectroscopy (NIRS) waarmee de cerebrale oxygenatie wordt gemeten, transcraniële Doppler (TCD) waarmee de snelheid van de cerebri media wordt bepaald en electroencefalografie waarmee de hersenfunctie wordt gemeten.

Interventie: Om de mate van cerebrale autoregulatie te kwantificeren zal tijdens de operatie gedurende drie minuten de ademfrequentie worden teruggebracht van twaalf naar zes keer per minuut.

Inschatting van belasting en risico

Wij menen dat de risico's voor de patiënt minimaal zijn omdat beide middelen al jaren voor deze indicatie worden gebruikt en de anesthesist is dan ook met beide middelen bekend. Mocht gebruik van een ander middel geïndiceerd zijn, zal geen randomisatie plaatsvinden en het geïndiceerde middel worden toegediend. Daarnaast is er nog nooit gerapporteerd over mogelijke schade die het terugbrengen van de ademfrequentie gedurende drie minuten kan hebben. Daarnaast alle metingen plaats in het kader van de standaard cerebrale monitoring terwijl de patiënt onder narcose is.

De risico's en belasting voor de patiënt worden dan ook als minimaal ingeschat.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

Inclusie criteria

1. CEA vanwege hooggradige symptomatische ICA stenose
2. Temporale venster geschikt voor TCD monitoring.
3. Informed consent getekend

4. Daling in MAP >20%

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria

1. Geen geschikt TCD venster
2. Geen informed consent
3. Geen daling in MAP >20%
4. Hartfrequentie <50 slagen/ min ten tijde van inclusie
5. Overgevoeligheid voor efedrine danwel fenylefrine

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Generieke naam: Fenylefrine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2011-003470-88-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01451294
CCMO	NL37658.041.11

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-11-2013

Datum resultaten gemeld: 16-01-2017

Totaal aantal deelnemers: 40

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900