

Veiligheid, verdraagbaarheid en sedatieve eigenschappen van een enkele dosis intranasaal toegediende dexmedetomidine als premedicatie bij oudere proefpersonen

Gepubliceerd: 17-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Deze studie beoogt de veiligheid, verdraagbaarheid en de sederende eigenschappen van een enkele dosis intranasaal toegediende dexmedetomidine bij proefpersonen ouder dan 65 jaar te beschrijven waarbij onderscheid gemaakt zal worden tussen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42654

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KUKIDEX-1

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Angststoornissen en -symptomen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

cardiovasculaire instabiliteit, veranderingen van bloeddruk en hartritme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Sedatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Aantal proefpersonen per dose cohort die hypotensie doormaken (gedefinieerd

als: afname van systolische, diastolische of Mean Arterial bloodpressure meer

dan >30% van de baseline bloeddruk) gedurende meer dan 5 minuten

*Aantal proepersonen per dose cohort die bradycardie doormaken (gedefinieerd

als: hartritme lager dan 40 slagen per minuut) gedurende 1 minute met bewijs

van inadequate weefselperfusie (hypotensie, duizeligheid, syncope)

*Maximale verandering van de baseline in hartritme

Secundaire uitkomstmaten

* Maximale verandering van baseline in systolische, diastolische of mean

arterial bloeddruk in 2,5 minuut intervals

* Tijd van piek plasma level van dexmedetomidine

* Piek plasmalevel dexmedetomidine

* Per cohort and vergeleken met placebo en andere dosisage cohorten:

* gemiddelde verandering in mOAA/S over tijd in 2,5-5 min intervals

Gelijktijdig gebruik van antihypertensieve medicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dexmedetomidine is een sedativum met anxiolytische en sederende eigenschappen. Het wordt succesvol toegepast als peroperatief anxiolyticum bij kinderen. Ook bij volwassenen zijn er aanwijzingen dat het betere eigenschappen heeft dan benzodiazepines. Het hemodynamische bijwerkingen profiel is echter voor personen ouder dan 65 jaar en personen die beta-blockerende medicatie gebruiken niet beschreven, evenmin als de farmacokinetiek. Het intranasaal toedienen van dexmedetomidine blijkt uit de literatuur eenvoudig, betrouwbaar en comfortabel.

Doel van het onderzoek

Deze studie beoogt de veiligheid, verdraagbaarheid en de sederende eigenschappen van een enkele dosis intranasaal toegediende dexmedetomidine bij proefpersonen ouder dan 65 jaar te beschrijven waarbij onderscheid gemaakt zal worden tussen proefpersonen die wel of geen beta-blockerende medicatie gebruiken.

Onderzoeksopzet

Patienten ouder dan 65 jaar worden ingedeeld in één van beide onderzoekarmen. Eén arm voor proefpersonen die beta-blockerende medicatie gebruiken en één arm voor patienten die dat niet gebruiken. Patienten krijgen geen sederende premedicatie volgens het standaard protocol. Zij worden echter 2 uur eerder dan normaal naar de Holding van het operatiecomplex gebracht. Hier krijgen zij een infuus (zols gebruikelijk voor elke operatie) en worden ECG, bloeddruk en zuurstofsaturatie van het bloed gemeten (zoals gebruikelijk voor elke narcose). Vervolgens krijgt de proefpersoon een enkele dosis dexmedetomidine met een spray in de neus. De dosering is afhankelijk van het cohort waarin de proefpersoon zich bevindt. Er wordt gewerkt met 4 dosi-cohorten in elke arm: 0,5microgram/kg, 1,0 microgram/kg, 1,5 microgram/kg en 2,0 microgram/kg. In elk cohort worden 6 proefpersonen geincludeerd. Vijf van hen krijgen de betreffende dosis dexmedetomidine, 1 krijgt een fysiologisch zout oplossing als placebo. Het onderzoek wordt dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd opgezet met behulp van de UMCG-ziekenhuisapotheek. Tijdens de hierop volgende 90 minuten worden ECG, bloeddruk, zuurstofsaturatie en sedatieniveau gemeten per 5 minuten. Een anesthesioloog en sedatiepraktijkspecialist zijn te allen tijd aanwezig bij de proefpersoon. Na de 90 minuten kan de proefpersoon op dezelfde locatie wachten tot het tijd is naar de operatiekamer verplaatst te worden om daar de normale behandeling te krijgen. Na de operatie is de dexmedetomidine uitgewerkt en worden geen bijzonderheden verwacht.

Na elke proefpersoon wordt geevalueerd of verder gaan veilig wordt geacht en na voltooiing van 6 proefpersonen binnen elk cohort wordt geevalueerd of dosis-escalatie naar het volgende cohort veilig wordt geacht. criteria om niet door te gaan zijn:

- * Bradycardie (hartslag <40 bpm gedurende meer dan een minuut; met tekenen van inadequate perfusie *(hypotensie, duizeligheid, syncope)
- * Hypotensie (Systolisch, diastolisch or mean arterial bloodpressure >30% onder de baseline) gedurende meer dan 5 minuten
- * QTcF change from baseline >100 msec or total QTcF of >500 msec;
- * [SpO₂] <90% welke niet verbeterd door lichte verbale of tactiele stimuli
- * Enigserious adverse events (SAEs) welke door de PI als gerelateerd aan de toediening van dexmedetomidine wordt geacht;
- * Enig klinisch significant Adverse Event dat volgens de sponsor of de PI een veiligheidsrisico is;
- * Aanhoudende MOAA/S score van *1 gedurende *5 opeenvolgende minuten.

Optreden van een van deze criteria in * 2 patient die betablokerende medicatie gebruiken betekent het niet verder escaleren van de cohorten met patienten die beta-blockerende medicatie gebruiken. Indien het slechts bij 1 proefpersoon in deze arm optreed zal de beslissing mo te escaleren worden gemaakt aan de hand van de ernst, de noodzaak tot interventie en de mogelijke oorzaak van het ontstaan. Het zelfde geldt voor de arm met proefpersonen die geen betablokerende medicatie gebruiken.

Wanneer enige van de bovenstaande criteria optreden bij *3 van 5 met dexmedetomidine behandelde proefpersonen dan is daarmee de maximaal tolereerbare dosis bereikt en zullen geen patienten meer worden geïncludeerd.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen doen éénmalig mee aan het onderzoek. Het onderzoek vindt plaats op dezelfde locatie als de operatie. Geen verdere bezoeken aan het ziekenhuis zijn noodzakelijk. De proefpersonen krijgen geen sederende premedicatie volgens het vigerende protocol premedicatie voor volwassenen. Zij worden 2 uur eerder naar het operatiecomplex gebracht. Op de Holding van het operatiecomplex worden de gebruikelijke metingen gedaan. Na de toediening van een eenmalige dosis dexmedetomidine (of placebo) wordt van de proefpersonen alleen verwacht dat zij in hun bed blijven liggen, niet zelf een gesprek beginnen of zich actief wakker houden en zo mogelijk reageren op vragen van de onderzoeker.⁶ bloedmonsters van elk 6 ml worden tijdens de studieperiode afgenomen uit de standaard preoperatief ingebracht intraveneuze canule. Het tijdsinterval tussen de toediening van dexmedetomidine en de start van de geplande narcose is minimaal 2 uur. Hierdoor zijn de te verwachten effecten van dexmedetomidine minimaal en de anesthesioloog die de narcose geeft kan hier gemakkelijk rekening mee houden door een eventuele dosisreductie. De aanwezigheid van een anesthesioloog tijdens de onderzoeksperiode en de monitoring tijdens de onderzoeksmethode is boven de standaard voor bewaking van patienten die

procedurele sedatie en/of analgesie moeten ondergaan in het verwachte te bereiken sedatie niveau (anxiolyse tot lichte sedatie). De geplande kaakchirurgische behandeling vindt altijd plaats. Proefpersonen hoeven na de operatie niet langer in het ziekenhuis te blijven en proefpersonen hoeven niet terug te komen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
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)

1. Gepland voor kaakchirurgische ingreep onder narcose in het UMCG
2. Preoperatieve screening afgerond en geacordeerd
3. Volwassen mannen en vrouwen, ouder dan 65 jaar
4. Body Mass Index (BMI) $\leq 30.5 \text{ kg/m}^2$, inclusive, en totaal lichaamsgewicht $\leq 50 \text{ kg}$, Bij de screening en bij opname
5. ASA 1 en 2
6. Modified Mallampati Score 1 en 2
7. Kan het informatie en toestemmingsformulier begrijpen en doet vrijwillig mee
8. voor inclusie in de beta blocked arm patiënten die beta blockerende medicatie thuis gebruiken in enige dosering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voor inclusie in non-beta blocked arm: gebruik van enige beta-blockerende medicatie
2. Contraindicaties voor het gebruik van dexmedetomidine
3. Gekende intolerantie voor het gebruik van dexmedetomidine
4. Voorgeschiedenis met significante (ASA $\geq$ 2) cardiovasculaire ziekte of cardiovasculaire risicofactoren, significante coronaire aandoeningen, enige gekende genetische predispositie voor cardiale aritmieën, Long-QT-syndroom inclusief
5. Voorgeschiedenis met significante (ASA $\geq$ 2) pulmonale, hepatische, renale, hematologische, gastrointestinale, endocriene, immunologische, dermatologische, neurologische of psychiatrische aandoening .
6. Voorgeschiedenis of gebruik van medicatie waarvan de PI vindt dat het van invloed kan zijn op de studieresultaten of die een extra gevaar voor de proefpersoon kan opleveren
7. Chirurgie in de 90 dagen voorafgaand aan het onderzoek waarvan de PI vindt dat het klinisch relevant is
8. koorts in de vijf dagen voorafgaand aan het onderzoek
9. Voorgeschiedenis met alcohol abusief gebruik in de voorafgaande 2 jaar.
10. Hypersensitiviteit of idiosyncratische reactie op componenten van dexmedetomidine, placebo , of middelen gerelateerd aan de studiemedicatie.
11. Een 12-afleidingen ECG met daarop QTcF interval $>450 \text{ msec}$ bij de screening
12. Ontbreken van toestemming van proefpersoon

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-03-2016
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexdor
Generieke naam:	dexmedetomidine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2015-004587-11-NL
CCMO	NL55716.042.15