

Een gerandomiseerd, enkelblind, propofol-gecontroleerd fase III onderzoek voor het evalueren van de doeltreffendheid en veiligheid van remimazolam in algemene anesthesie bij volwassen patiënten die hartchirurgie zullen ondergaan, inclusief follow-up sedatie in de post-anesthesie zorgafdeling / intensieve zorg

Gepubliceerd: 28-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De doelstellingen zijn:* het aantonen van de non-inferioriteit van remimazolam in vergelijking met propofol in termen van succesvol behoud van sedatie, gedefinieerd als een Narcotrend-index van 60 of minder tijdens minstens 85% van de onderhoudstijd...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42664

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CNS7056-011

Aandoening

- Overige aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

anesthesie, narcose

Aandoening

narcose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PAION UK Limited

Overige ondersteuning: Paion UK Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Algemene anesthesie, hartchirurgie, propofol-gecontroleerd

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Succesvolle sedatie is gedefinieerd als een Narcotrend-index van 60 of minder tijdens minstens 85% van de onderhoudstijd en zonder toediening van sedatieve reddingsmedicatie. Het onderhoud start met de aankomst in de operatiekamer en eindigt met de voltooiing van de laatste huidhechting. In ziekenhuizen waar geen verandering is in de locatie van de patiënt tussen de inductie en het begin van de chirurgie, start het onderhoud wanneer de anesthesist het chirurgische team toestaat de chirurgische procedure te starten, met inbegrip van de voorbereiding van de chirurgische locatie(s). De primaire uitkomstmaat is een doeltreffendheidsuitkomstmaat.

Secundaire uitkomstmaten

De hemodynamische stabiliteit wordt uitgedrukt in termen van de hoeveelheid

noradrenaline die werkelijk is toegediend volgens lichaamsgewicht en tijd tussen de start van het onderzoeksgeneesmiddel (remimazolam of propofol) voor inductie van de algemene anesthesie en de voltooiing van de laatste huidhechting. Een lagere hoeveelheid noradrenaline die werkelijk is toegediend, komt overeen met een hogere hemodynamische stabiliteit.

De belangrijkste secundaire uitkomstmaat is een veiligheidsuitkomstmaat.

Andere secundaire uitkomstmaten: Doeltreffendheid

- * Gebruik van reddingsmedicatie
- * Tijd tot bewustzijnsverlies
- * Tijd tot intubatie voltooid
- * Verloop van Narcotrend-index
- * Intra-operatief ontwaken/geheugen
- * Lichaamsbeweging
- * Tijd tot postoperatief ontwaken
- * Tijd tot extubatie
- * Tijd tot ontslag uit ICU of PACU
- * Tijd tot ontslag uit ziekenhuis
- * Hoeveelheid toegediende opioïden
- * Hoeveelheid toegediende neuromusculaire blokkers

Andere secundaire uitkomstmaten: Veiligheid

- * Bijwerkingen
- o Bijwerkingen verwant met effecten die zijn vastgesteld bij geneesmiddelen

waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met misbruik

- o Bijwerkingen verwant met nierfunctie en coagulatie

- o Andere bijwerkingen

- * Parameters van de cardiovasculaire en ademhalingsystemen

- o Bloeddruk, hartslag

- o Daling in gemiddelde arteriële bloeddruk met meer dan 30% van de baseline

bij inductie van algemene anesthesie

- o Hartslag bij inductie lager dan 50 bpm gedurende minstens één minuut

- o Laag hartminuutvolume syndroom

- o Hartminuutvolume-index en ejectiefractie

- o Verdere parameters gemeten via PiCCO-katheter

- o Gebruik van vasopressors en inotropen

- o Gebruikt van milrinone samen met epinefrine of noradrenaline

- o Bloedgasanalyse

- o Volumesubstitutie

- * Klinisch laboratorium: bloed: hematologie, klinische chemie, coagulatie

- * Klinisch laboratorium: urine: standaardparameters, viscositeit

- * Herintubatie

- * Lichamelijk onderzoek

- * Elektrocardiogram

- * Cognitieve functie

- * Postoperatief delirium

Andere uitkomstmaten

- * Levenskwaliteit
- * Farmacokinetiek
- * Gegevens verzamelen voor het opzetten van een model voor farmaco-economie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek worden medicijnen onderzocht die leiden tot bewustzijnsverlies en het bewusteloos houden tijdens de algemene anesthesie of ook wel narcose genoemd. Narcose is noodzakelijk om de hartoperatie uit te voeren die de patiënt moet ondergaan. De narcose wordt in stand gehouden totdat de geplande chirurgische ingreep aan het hart is voltooid.

Naast narcose is pijnvermindering vereist. Dit is om reflexbewegingen van het lichaam te onderdrukken die zelfs onder narcose kunnen optreden.. Medicijnen die pijn verminderen worden analgetica genoemd. In dit onderzoek wordt pijnvermindering gerealiseerd met dezelfde analgetica die zouden worden gebruikt als de patiënt niet bij dit onderzoek betrokken zou zijn. De pijnvermindering maakt GEEN onderdeel uit van dit onderzoek.

Als hulpmiddel bij het onderdrukken van reflexbewegingen wordt tijdens de narcose ook een medicijn voor spierontspanning toegediend, met dezelfde medicatie als zou worden gebruikt als de patiënt niet bij dit onderzoek betrokken zou zijn. De spierontspanning maakt ook GEEN onderdeel uit van dit onderzoek.

Op basis van de huidige medische normen wordt heel vaak propofol gebruikt als narcose middel voor hartchirurgie. Het zou ook mogelijk zijn om narcosegassen te gebruiken. Er is echter een discussie gaande in de wetenschappelijke wereld over de vraag of narcosegassen voordeel hebben ten opzichte van propofol of niet. Ook andere benzodiazepinen dan het medicijn dat in dit onderzoek wordt getest, kunnen worden gebruikt om tot narcose te komen. De populariteit van deze *oudere* benzodiazepinen is echter afgenomen vanwege de naar verhouding lange hersteltijd.

In dit onderzoek willen we graag een nieuw medicijn uit de groep van benzodiazepinen testen. Dit medicijn heeft een snelle en voorspelbare intrede en ook herstel van het effect aan het einde van de narcose. Bovendien heeft dit nieuwe medicijn, in tegenstelling tot andere narcose middelen, slechts een gering effect op de werking van het hart en de bloedsomloop, te weten de hartfrequentie en de bloeddruk. Dit is bijzonder belangrijk tijdens hartchirurgie.

Dit nieuwe middel heet remimazolam. Remimazolam is een medicijn dat in de klinische onderzoeksfase verkeert. Dit betekent dat het niet door de bevoegde instanties in Europa of een ander gebied is goedgekeurd voor narcose. Tot nu

toe is remimazolam toegediend aan ongeveer 920 personen.

Dit onderzoek wordt in verschillende landen uitgevoerd. Het is de bedoeling dat er in totaal 530 patiënten meedoen.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen zijn:

- * het aantonen van de non-inferioriteit van remimazolam in vergelijking met propofol in termen van succesvol behoud van sedatie, gedefinieerd als een Narcotrend-index van 60 of minder tijdens minstens 85% van de onderhoudstijd, zonder het gebruik van sedatieve reddingsmedicatie.
- * het aantonen van de superioriteit van remimazolam, vergeleken met propofol in termen van hemodynamische stabiliteit, gedefinieerd als de hoeveelheid noradrenaline, toegediend op basis van het lichaamsgewicht en de tijd tijdens de inductie en het onderhoud.
- * voor het beoordelen van de doeltreffendheid van remimazolam, vergeleken met propofol in termen van de behoefte aan sedatieve noodmedicatie, tijd tot bewustzijnsverlies, tijd tot intubatie, diepte van sedatie zoals gemeten door Narcotrend, intra-operatief ontwaken/geheugen, lichaamsbeweging, tijd tot postoperatief ontwaken, tijd tot extubatie na het einde van de chirurgie, tijd tot ontslag uit ICU (Intensive Care Unit) of PACU (Post-anesthesia Care Unit), tijd tot ontslag uit ziekenhuis, toegediende hoeveelheid opioïden en toegediende hoeveelheid neuromusculaire blokker.
- * voor het beoordelen van de veiligheid van remimazolam, vergeleken met propofol in termen van bijwerkingen, parameters van de cardiovasculaire en ademhalingsystemen, het gebruik van vasopressors en inotropen, lichamelijk onderzoek, laboratoriumparameters, ECG, cognitieve functie en post-operatief delirium
- * voor het onderzoeken van de levenskwaliteit, farmacokinetiek en het verzamelen van gegevens die mogelijk relevant zijn voor farmaco-economie in het kader van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Prospectief, gerandomiseerd, enkelblind, actief-gecontroleerd, multicentrisch, parallelle groep-, bevestigend, registratieonderzoek fase III

Onderzoeksproduct en/of interventie

> De screeningsfase (voorafgaand aan de chirurgische ingreep) omvat de registratie van de ziektegeschiedenis, de huidige diagnose, de gelijktijdige medicatie, een gedetailleerde beschrijving van de geplande chirurgische ingreep, een electrocardiogram, laboratoriumtests en vragenlijsten over de kwaliteit van leven en geestelijke vermogens. Al deze elementen kunnen worden verzameld binnen 21 dagen vóór de operatie. Met name voor de resultaten van standaard laboratoriumtests die worden uitgevoerd binnen 21 dagen vóór de operatie, vragen we de patiënt met deze toestemmingsverklaring om toestemming om deze te

gebruiken, ook al zijn deze verkregen voordat hij/zij de toestemmingsverklaring had ondertekend. De bedoeling hiervan is om te voorkomen dat monsters voor dezelfde test binnen een korte tijd nogmaals van de patiënt moeten worden genomen. Tijdens de screening wordt van de patiënt één bloedmonster genomen dat uitsluitend voor het onderzoek is bedoeld. De hoeveelheid bloed die via venapunctie (prikken in de ader) wordt afgenomen is 7,5 ml. Aan het einde van de screeningsfase vindt randomisering (de toewijzing van de behandeling) plaats. > Het begin van de algemene anesthesie: de monitoringsystemen die volgens de regels worden gebruikt tijdens hartchirurgie worden aangesloten (bijvoorbeeld de electrocardiogram -monitor). Bovendien zal een slagader katheter worden ingevoerd. Hiermee worden een aantal parameters die relevant zijn voor de bloedsomloop, met een onderzoeksspecifiek monitoringsysteem (PiCCO-katheter) gemeten en vastgelegd. Samen met andere medicijnen die normaal worden gebruikt voor de narcose, wordt de toediening van de onderzoeksmedicatie (remimazolam) of de vergelijkingsmedicatie (propofol) gestart. Een centrale veneuze katheter zal worden ingevoerd voor- of nadat de patiënt het bewustzijn verliest, naar gelang van de individuele normen van elk ziekenhuis. Er wordt regelmatig bloed afgenomen volgens de standaarden van het ziekenhuis waarin de patiënt ligt. Dit zou ook worden gedaan als de patiënt niet aan het onderzoek meedeelt. > De operatie: tijdens de operatie gaat het toedienen van de onderzoeksmedicatie of de vergelijkingsmedicatie door om de narcose in stand te houden. Tegelijkertijd worden de parameters gemeten die gebruikelijk zijn bij hartchirurgie, te weten de bloeddruk, hartfrequentie, electrocardiogram en andere parameters. De PiCCO-katheter blijft parameters die relevant zijn voor de bloedsomloop meten en registreren. Ook nu wordt er regelmatig bloed afgenomen volgens de standaarden die gelden in het ziekenhuis waarin de patiënt ligt. Helemaal aan het eind van de chirurgische ingreep wordt één bloedmonster van de patiënt genomen uitsluitend ten behoeve van het onderzoek. De afgenomen hoeveelheid bloed bedraagt 8.5 ml. > De tijd op de intensivere afdeling (ICU): narcose wordt op een gecontroleerde manier beëindigd. Dit betekent dat de onderzoeksmedicatie wordt gestopt zodat de patiënt wakker wordt. Terwijl hij/zij op de ICU ligt, worden parameters die relevant zijn voor de bloedsomloop gemeten en geregistreerd. Ongeveer 4 uur nadat hij/zij wakker is geworden, wordt één bloedmonster afgenomen dat uitsluitend voor het onderzoek is. De via venapunctie afgenomen hoeveelheid bloed bedraagt 7,5 ml. De patiënt mag de ICU verlaten zodra de behandelende artsen er zeker van zijn dat hij/zij wakker genoeg is om voldoende te ademen en dat hij/zij in een stabiele medische conditie verkeert. Een paar uur nadat hij/zij wakker is geworden, wordt gecontroleerd of de patiënt duidelijk weet waar hij/zij is en waarom hij/zij in het ziekenhuis ligt. Voordat de patiënt de ICU verlaat of 24 uur na afloop van de operatie (op zijn laatst), wordt het extra monitoringsysteem (het PiCCO-systeem) verwijderd. > Optionele tijd in de ICU: indien de patiënt meer dan 4 uur na afloop van de algemene anesthesie medische zorg op de ICU nodig heeft (in dit kader wordt onder het einde van narcose het stopzetten van het beademingsapparaat verstaan) of indien hij/zij meer dan 24 uur na het begin van de algemene anesthesie medische zorg in de ICU nodig heeft, worden parameters die relevant zijn voor het beoordelen van de werking van het hart, de bloedsomloop en de nierfunctie gemeten en geregistreerd. Als de patiënt in totaal meer dan 24 uur de onderzoeksmedicatie krijgt, worden - als hij/zij daarmee akkoord gaat - rond het tijdstip van het stoppen van de onderzoeksmedicatie nog 4 keer bloed afgenomen. De laatste van deze bloedafname wordt 6 uur na het stoppen van de onderzoeksmedicatie gedaan. Het is mogelijk dat de patiënt op dat moment van de ICU bent overgebracht naar een andere afdeling. Als hij/zij niet akkoord gaat met deze laatste bloedafnames, kan hij/zij toch

meedoen aan dit onderzoek. > Nabehandelingsfase: deze fase is de tijd die begint na het verlaten van de ICU en eindigt bij ontslag uit het ziekenhuis. Gedurende deze tijd worden de bloedmonsters in het laboratorium geanalyseerd, worden een of meer electrocardiogram gemaakt en worden de bloeddruk en de hartfrequentie gemeten. De patiënt wordt nogmaals gevraagd vragenlijsten in te vullen over de kwaliteit van leven en geestelijke vermogens. Daarnaast worden vragen gesteld over herinneringen aan de tijd vóór en na de narcose. Tijdens de hele duur van het onderzoek wordt de volledige medicatie geregistreerd. Indien zich bijwerkingen of complicaties voordoen, worden deze ook geregistreerd. Zoals hierboven vermeld, worden er bloedmonsters genomen die uitsluitend bedoeld zijn voor het onderzoek, en wel als volgt: 1. Voor alle patiënten: tijdens de screening, aan het einde van de operatie en enkele uren na het wakker worden uit de narcose. De totale hoeveelheid bloed die nodig is voor deze 3 monsters, is 23,5 ml. Deze hoeveelheid komt ruwweg overeen met twee eetlepels. 2. Voor patiënten die akkoord gaan met het afnemen van bloed: in totaal wordt een afname van 12 ml gedaan. 12 ml komt overeen met één eetlepel. Daarnaast worden er onderzoeksspecifieke laboratoriumanalyses gedaan op uw urinemonsters vanaf het einde van de operatie tot het verlaten van de PACU of ICU.

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van remimazolam kan leiden tot ongewenste effecten of klachten. De ongewenste effecten of klachten die tot nu toe zijn vastgesteld, zijn:

- * Lage bloeddruk
- * Lage hartfrequentie
- * Onvoldoende ademhaling
- * Laag zuurstofgehalte in het bloed
- * Suf voelen
- * Hoofdpijn
- * Onzekerheid
- * Euforische stemming
- * Onrust
- * Misselijk gevoel (nausea)
- * Misselijk zijn (braken)
- * Koude rillingen, het koud hebben
- * Lage lichaamstemperatuur

Tot nu toe hebben meer dan 920 personen remimazolam ontvangen in onderzoeken, in doses die lager of hoger zijn dan de dosis die getest wordt in dit onderzoek.

Net zoals voor andere medicijnen van deze klasse (benzodiazepinen) is er een omkeringsmedicijn beschikbaar (flumazenil genaamd) waarvan is aangetoond dat het de effecten van remimazolam ongedaan kan maken. Een dergelijk middel is niet beschikbaar voor propofol.

Het is mogelijk dat er andere risico's optreden gedurende het verloop van dit onderzoek die op dit moment nog niet bekend zijn.

Het gebruik van propofol kan leiden tot de volgende ongewenste effecten of klachten:

Tijdens anesthesie

- * Een pijnlijk gevoel op de injectieplaats (terwijl de injectie wordt toegediend, voor het in slaap vallen)

- * Lage bloeddruk
- * Wijziging in ademhalingspatroon, oppervlakkige ademhaling
- * Trage hartslag
- * Trekken en schudden van het lichaam of een aanval (kan zich ook voordoen in wakkere toestand)
- * Ongewone kleur van de urine (kan zich ook voordoen in wakkere toestand)
- * Allergische reacties
- * Stoppen van de hartslag
- * Opbouw van vloeistof in longen wat kan leiden tot grote kortademigheid (kan zich ook voordoen in wakkere toestand)

Na anesthesie

- * Misselijk gevoel (nausea)
- * Misselijk zijn (braken)
- * Hoofdpijn
- * Zwelling en roodheid bij een ader of bloedstolsels
- * Zich seksueel opgewonden voelen
- * Hoge temperatuur (koorts)
- * Roodheid of pijn op de plaats waar de injectie is gegeven
- * Bewusteloos zijn na de operatie
- * Weefselschade
- * Pijn en/of zwelling op de injectieplaats

Andere mogelijke ongewenste effecten

- * Euforische stemming
- * Onwillekeurige bewegingen
- * Drugsmisbruik of -afhankelijkheid
- * Abnormaal EKG
- * Afbraak van spiercellen

De onderzoeks procedures kunnen risico's met zich meebrengen of tot klachten leiden. Het gebruik van de onderzoekskatheter (PiCCO-katheter) houdt in dat een arteriële lijn en een centrale veneuze katheter worden ingebracht. Het inbrengen van een centrale veneuze katheter en een arteriële lijn is echter standaard bij hartchirurgie en zou ook worden gedaan als de patiënt niet meedeelt aan het onderzoek. Het zou echter kunnen dat de standaardkatheter die buiten dit onderzoek wordt gebruikt een ander systeem is (niet PiCCO). Over het algemeen kunnen intraveneuze of intra-arteriële lijnen (of dit nu PiCCO of een ander systeem is) bloedingen, infecties en trombose veroorzaken. De onderzoeksspecifieke lichamelijke onderzoeken en bloedafnames kunnen leiden tot ongemakken of klachten.

Contactpersonen

Publiek

PAION UK Limited

Chivers Way, Histon Compass House, Vision Park
Cambridge CB24 9 ZR
GB

Wetenschappelijk

PAION UK Limited

Chivers Way, Histon Compass House, Vision Park
Cambridge CB24 9 ZR
GB

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 die gepland zijn voor belangrijke hartchirurgie die geen spoedoperatie is, waarvan wordt verondersteld dat de algemene anesthesie meer dan 2 uur moet worden onderhouden en waarbij het gebruik is vereist van extracorporale circulatie, met inbegrip van coronaire bypass(es), klepvervanging(en) en verwante procedures en minimale invasieve chirurgie met pomp
- * Gepland om mechanische beademing te krijgen via tracheale intubatie (orofaryngeaal of nasotracheaal)
- * Minstens 18 jaar oud
- * Quetelet-index (BMI) 18 tot *40 kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Opnieuw uitvoeren van hartchirurgie
- * Chirurgische verrichtingen die het gebruik van geneesmiddelen en/of apparaten die niet zijn goedgekeurd voor verkoop, omvatten
- * Ernstige tricuspidalisinsufficiëntie
- * Geplande afkoeling tot minder dan 32 °C
- * Geschiedenis of geplande stop van circulatie, bijv. door reparatie van type A dissectie van de aorta of verwijdering van trombi uit de longslagader
- * Gepland om epidurale/spinale anesthesie te krijgen, samen met de algemene anesthesie
- * Bewijs van ongecontroleerde disfunctie van de lever, het centrale zenuwstelsel, de ademhaling of het metabolisme of andere klinisch belangrijke bevindingen bij de screening die, volgens de onderzoeker of de onderzoeksmonitor, de patiënt moeten uitsluiten van het onderzoek.
- * Slecht gecontroleerde hypertensie (bijv. systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg onder antihypertensiva bij screening)
- * Ernstige renale insufficiëntie of nierziekte in een laatste stadium (creatinineklaring lager dan 30 ml/min of geschatte glomerulusfiltratiesnelheid langer dan 30 ml/min/1,73 m²).
- * Klinisch ongecontroleerde stollingsabnormaliteiten of stollingsabnormaliteiten die niet adequaat worden behandeld
- * Gepland voor hart- of longtransplantatie
- * Infectieuze hartaandoeningen (bijv. endocarditis, myocarditis)
- * Sepsis
- * Spoedoperatie, in shock of coma
- * Ejectiefractie van linkerventrikel van minder dan 20%
- * Acut rechterhartfalen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-08-2015
Aantal proefpersonen: 27
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: Remimazolam
Generieke naam: Remimazolam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-004565-24-NL

NCT02523859

NL54649.100.15