

Farmacokinetiek van ropivacaïne, gebruikt voor lokale verdoving van de knie bij totale knie vervangende operaties zonder gebruik van een bloedleegteband.

Gepubliceerd: 25-01-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van de maximale serumconcentratie en het tijdstip van het bereiken van de maximale serumconcentratie ropivacaïne na het zetten van een LIA bij een TKP-operatie (Cmax en Tmax) bij infiltratie zonder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45473

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIakin II

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

knie-arthrose, totale knieprothese

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Maartenskliniek

Overige ondersteuning: Sint Maartenskliniek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Lokale Infiltratie Analgesie, Ropivacaine, Totale Knieprothesiologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- gemiddelde totale en ongebonden maximum serum concentratie van ropivacaine

(Cmax en Cumax)

- gemiddelde tijd tot maximum serum concentratie van totaal en ongebonden

ropivacaine (Tmax en Tumax)

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Snelle mobilisatie na een TKP-operatie leidt tot een vlot herstel. Om dit te bewerkstelligen is een manier van analgesie ontwikkeld die niet leidt tot spierzwakte (zoals bij een één-beensblok), waarvoor een infuus noodzakelijk is (PCA-pomp) of die veel bijwerkingen geeft ((orale) opiaten). Deze techniek heet LIA, local infiltration analgesia. Hierbij spuit de orthopeed, na het implanteren van de knieprothese, de zachte weefsels rondom de knie en de huid rondom de incisie in met een langwerkend lokaal anestheticum (ropivacaïne) met adrenaline. Met deze LIA hebben de patiënten zo'n 16 tot 24 uur pijnstilling zonder centrale bijwerkingen en kunnen zij over het algemeen vlot mobiliseren. Om deze LIA goed uit te voeren zodat de analgesie voldoende is, worden vaak hogere doseringen lokaal anestheticum gebruikt, waarbij de door de fabrikant maximaal aanbevolen dosering van 300 mg wordt overschreden. In de Sint Maartenskliniek wordt bijvoorbeeld 200 mL ropivacaïne 0.2% ingespoten (400 mg). Overigens is deze maximaal aanbevolen dosering niet evidence-based. Een gevaar van overdosering van ropivacaïne is systemische toxiciteit, ook wel LAST (local anesthetic systemic toxicity) genoemd. Bij systemische toxiciteit ziet men vaak eerst toxische symptomen van het centrale zenuwstelsel, in ernst variërend van tintelingen om de mond en raar praten, ook wel prodromen genoemd, tot partiële en generaliseerde insulten, ademstilstand en coma. Daarbij

kunnen ook cardiotoxische verschijnselen optreden met in het ergste geval ritmestoornissen en hartstilstand. Het optreden van systemische toxiciteit wordt uitgelokt door een hoge concentratie ongebonden lokaal anestheticum in het bloed. Om de kans te reduceren dat er bij LIA een hoge concentratie van het anestheticum in het bloed ontstaat wordt er adrenaline toegevoegd aan het mengsel. Dit zorgt voor lokale vasoconstrictie en daardoor een tragere systemische opname.

Inmiddels is deze LIA-techniek de afgelopen jaren toegepast in de Sint Maartenskliniek bij duizenden patiënten en zijn er slechts drie gevallen van systemische toxiciteit bekend, hierbij waren de symptomen mild en goed te couperen. Het verloop van de eerste casus van toxiciteit na LIA van de knie in de Sint Maartenskliniek hebben wij gepubliceerd in een Letter to the Editor van het vaktijdschrift Regional Anesthesia and Pain Medicine. Ook in het buitenland, o.a. in Scandinavië wordt deze techniek al jarenlang toegepast. Er is in de literatuur buiten eerder vermelde casus door ons gepubliceerd, geen casus van toxiciteit na LIA van de knie terug te vinden en dit lijkt dan ook een veilige techniek. De eerste studies naar het farmacokinetisch profiel van een hoge dosis LIA in de knie die zijn uitgevoerd, geven geen aanwijzingen dat deze hoge doseringen tot toxisch spiegels leiden.

Bij deze farmacokinetische studies naar LIA werd tot dusver gebruik gemaakt van een bloedleegte band tijdens het plaatsen van de TKP. Echter, de laatste jaren verschijnt steeds meer literatuur waarbij de voordelen van een bloedleegteband niet op lijken te wegen tegen de nadelen en wereldwijd ontstaat de trend om de TPK operatie zonder bloedleegteband uit te voeren. Het niet toepassen van een tourniquet kan het farmacokinetisch profiel van de LIA met ropivacaïne beïnvloeden. Een periode van bloedleegte geeft het lokaal anestheticum namelijk meer tijd om te binden in het weefsel rondom de knie en voorkomt dat het ingespoten lokaal anestheticum direct via het veneuze systeem opgenomen en verspreid wordt. Zonder het gebruik van een tourniquet is het goed mogelijk dat de piekconcentratie in het bloed hoger is en sneller wordt bereikt dan op grond van de huidige literatuur wordt verondersteld.

In onze vorige publicatie beschrijven wij het farmacokinetisch profiel van 400 mg ropivacaïne gemengd met adrenaline toegepast als LIA tijdens TKP met gebruik van een bloedleegteband. Maximale concentraties blijven hierbij onder de toxische grens, maar de tijd tot maximale concentratie is veel later dan verwacht en mogelijk valt de werkelijke Tmax bij enkele patiënten buiten ons samplingsschema.

Aansluitend op deze recente publicatie willen wij met deze studie de farmacokinetiek zonder gebruik van een bloedleegteband tijdens TKP chirurgie in kaart brengen.

Wij weten momenteel niet hoe hoog de serumconcentraties ropivacaïne worden nu LIA geïnfundeerd wordt zonder periode van bloedleegte. Op theoretische gronden mag verwacht worden dat de Cmax hoger is en de Tmax korter. Kennis hiervan is belangrijk om de veiligheid van de procedure te onderbouwen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van de maximale serumconcentratie en het tijdstip van het bereiken van de maximale serumconcentratie ropivacaïne na het zetten van een LIA bij een TKP-operatie (C_{max} en T_{max}) bij infiltratie zonder bloedleegte.

Samengevat geeft dit de onderzoeksvraag *Wat is de farmacokinetiek van ropivacaïne bij LIA voor een TKP-operatie zonder gebruik van bloedleegteband?*

Onderzoeksopzet

Cohortstudie waarbij patiënten een primaire totale knieprothese krijgen met standaard anesthesietechniek (spinaal en LIA met of zonder sedatie).

Postoperatief worden zij gedurende 24 uur gevolgd en worden frequente veneuze bloedsamples afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten krijgen de standaardbehandeling die met hen is afgesproken.

Bloedafnames worden gedaan uit een extra infuus, dat wordt geplaatst tijdens de operatie wanneer de patient door de sedatie hier weinig last van heeft. Indien de patient niet kiest voor sedatie tijdens de ingreep kan het extra infuus ook voor de ingreep geplaatst worden.

Indien nodig kan opnieuw een infuus geprikt worden, of, als er nog maar één of enkele keren een bloedafname gepland staat, kan in overleg met de patiënt bloed worden afgenomen met een venapunctie. Er wordt 12 keer 10 mL bloed afgenomen.

Dit is in totaal 120 mL bloed. Het totaal bloedverlies (afname voor studie, per- en postoperatief bloedverlies), wordt verwacht onder de 500 mL te blijven. In vergelijking: een volwassen lichaam bevat gemiddeld 5 L bloed en bij een bloeddonatie wordt 500 mL bloed afgenomen. Van de veel kleinere hoeveelheid bloedafname in dit onderzoek zal de patiënt geen nadeel ondervinden. De verdeling van de meetmomenten (geen afname tussen $t=12$ uur en $t=24$ uur), zorgt ervoor dat er geen afnames zijn na middernacht waardoor de patiënt *s nachts niet gestoord hoeft te worden.

Deelname aan dit onderzoek betekent voor de patiënt een klein extra risico op een hematoom en een zeer klein risico op infectie op de punctieplaats.

Contactpersonen

Publiek

Sint Maartenskliniek

Hengstdal 3
Ubbergen 6574 NA
NL

Wetenschappelijk

Sint Maartenskliniek

Hengstdal 3
Ubbergen 6574 NA
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)

- 50-80 jaar
- ASA classificatie I-II
- BMI<40
- Staat op wachtlijst voor unilaterale genesis II TKP-procedure
- Afgesproken anesthesietechniek is spinaalanesthesie (2ml hyperbare bupivacaine 0.5%) met LIA
- revalidatie volgens Fast-track protocol
- hb*7.5mMol/L
- getekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (verwacht) Gebruik van drain(s) postoperatief
- contra-indicatie voor spinaal anesthesie
- bekende overgevoeligheid voor amidetype lokaal anestheticum
- Nier- en/of leverfalen
- Gebruik van fluvoxamine, ciprofloxacin, ketoconazol, erythromycine, claritromycine, itraconazol, of rifampicine vanwege een effect op de klaring van ropivacaïne
- (verwacht) Gebruik van een bloedleegteband
- Enig andere reden die de patiënt ongeschikt maakt voor de studie in de ogen van de onderzoeker (m.n. emotionele of psychologische redenen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	06-03-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2017
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

ID: 24359

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-000180-32-NL
CCMO	NL60548.048.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-02-2018
Datum resultaten gemeld:	17-11-2018
Totaal aantal deelnemers:	20

Datum eerste publicatie onderzoek

17-11-2018