

Evaluatie van de farmacokinetische en farmacodynamische karakteristieken van norepinefrine voor de verhoging van de bloeddruk in gezonde vrijwilligers voor en tijdens algehele narcose.

Gepubliceerd: 21-04-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire doelstelling: Om het effect van de toediening van noradrenaline op ABP te beoordelen terwijl proefpersonen wakker zijn en vervolgens om de effecten van de interacties van noradrenaline en anesthetica (propofol en remifentanyl) op ABP te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51910

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VASOCONTROL-I

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

narcose, slaap medicatie

Aandoening

general anaesthesia

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Interactie, Norepinefrine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De relatie tussen plasmaconcentraties van noradrenaline en hemodynamica in termen van hartslag, hartindex (CI), stroke volume index (SVI) en systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (respectievelijk SAP, DAP, MAP) in wakkere omstandigheden.
- De relatie tussen plasmaconcentraties van noradrenaline en hemodynamica in termen van hartslag, hartindex (CI), stroke volume index (SVI) en systolische, diastolische en gemiddelde arteriële bloeddruk (respectievelijk SAP, DAP, MAP) tijdens gestandaardiseerde algemene anesthesie met behulp van propofol en remifentanil toediening.
- De hemodynamische effecten zullen gerelateerd zijn aan medicijnconcentraties met behulp van PKPD-analyse / modellering.

Secundaire uitkomstmaten

- Evaluatie van het effect van de interactie tussen propofol, remifentanil en noradrenaline op hemodynamica tijdens de inductie van algemene anesthesie.
- Evaluatie van het effect/de effecten van de endogene noradrenaline plasmaconcentratie en waargenomen arousal op de relatie tussen toegediende

dosis (en plasmaconcentratie) van noradrenaline en geïnduceerde hemodynamische verandering(en).

- Interne validatie van het Beloeil noradrenaline TCI PKPD model en het verkrijgen van gegevens om deze modelprestaties te verbeteren.
- Beoordeling van veranderingen in de gemiddelde systemische vuldruk vóór en na inductie van algemene anesthesie, zoals beoordeeld door arm stop-stroom metingen door toepassing van een snel opgepompt tourniquet.
- Evaluatie van het dosisafhankelijke effect van toegediende noradrenaline op plasma melatonine concentraties voor en na inductie van algemene anesthesie.
- Middels een exploratieve post-hoc analyse zullen wiskundige indices die de complexe veranderingen in onbewerkt EEG weerspiegelen worden onderzocht om de effecten van noradrenaline op het bewustzijn te beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Intraoperatieve hypotensie is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van nier-, myocard- en cerebrale complicaties na een operatie. Daarom worden vasopressoren zoals noradrenaline vaak gebruikt voor het handhaven of herstellen van arteriële bloeddruk (ABP) tijdens algemene anesthesie. Er is echter verrassend weinig informatie over de dosisrespons van noradrenaline, zowel bij wakkere patiënten als bij patiënten onder algehele anesthesie. Ook is de toediening van noradrenaline reactief (volgt wanneer hypotensie al heeft plaatsgevonden). Idealiter zou dit proactief zijn om te voorkomen dat hypotensie zich ontwikkelt, waardoor het risico op postoperatieve orgaanletsel uiteindelijk wordt geminimaliseerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Om het effect van de toediening van noradrenaline op ABP te beoordelen terwijl proefpersonen wakker zijn en vervolgens om de effecten van de interacties van

noradrenaline en anesthetica (propofol en remifentanil) op ABP te bestuderen onder steady-state omstandigheden tijdens algemene anesthesie.

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van het effect van de interactie tussen propofol, remifentanil en noradrenaline op hemodynamica tijdens algemene anesthesie.
- Evaluatie van het effect(en) van endogene noradrenalineplasmaconcentratie op de relatie tussen toegediende dosis (en plasmaconcentratie) van noradrenaline en geïnduceerde hemodynamische verandering(en).
- Evaluatie van het Beloeil noradrenaline PKPKD model.
- Beoordeling van veranderingen in de gemiddelde systemische vuldruk vóór en na inductie van algemene anesthesie, zoals beoordeeld door armstopstroommetingen door toepassing van een snel opgepompt tourniquet.
- Evaluatie van het dosisafhankelijke effect van toegediende noradrenaline op plasma melatonine concentraties voor en na inductie van algemene anesthesie.
- Evaluatie van het dosisafhankelijke effect van toegediende noradrenaline op EEG-indices, zowel voor als na inductie van algemene anesthesie.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, monocenter, single period, cross-over studie met gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na toepassing van standaard niet-invasieve cardiopulmonale monitoring wordt een perifere intraveneuze lijn ingebracht. Vervolgens zal een radiale slagaderkatheter onder lokale anesthesie worden geplaatst voor continue monitoring van ABP en slagvolume / cardiale output. Terwijl de proefpersoon wakker is, zal noradrenaline worden toegediend volgens een gestandaardiseerd step-up doseerschema. Na een wash-out fase wordt de proefpersoon onder algemene anesthesie gebracht met behulp van een gestandaardiseerd propofol - remifentanil toedieningsschema. Zodra steady-state is bereikt, zal noradrenaline worden toegediend, opnieuw middels een gestandaardiseerd step-up doseerschema. Een chirurgische incisie zal worden nagebootst met behulp van een elektrische tetanische stimulatie. Tijdens de interventie worden arteriële bloedmonsters genomen voor de bepaling van medicijnconcentraties. Hemodynamische effecten (inclusief ABP) worden continu gemonitord.

Inschatting van belasting en risico

In deze studie geven we een standaard anesthesie die we gebruiken in de dagelijkse klinische praktijk. Proefpersonen worden betaald als vrijwilliger. Een intraveneuze lijn (geneesmiddel- en vochtinfusie) en een arteriële lijn (voor bloedafname en bloeddruk/cardiale outputmonitoring) worden onder lokale anesthesie op de niet-dominante hand ingebracht, door een gecertificeerde anesthesioloog en met behulp van state-of-the-art technieken die dagelijks

worden gebruikt tijdens routinematige perioperatieve anesthesiezorg. Mogelijke risico's zijn hematoom, infiltratie, embolie en flebitis, maar deze risico's worden als zeldzaam beschouwd, vooral bij gezonde vrijwilligers. Het totale volume van de bloedafname heeft geen klinische impact. Alle andere monitoring is niet-invasief zijn en niet schadelijk voor de proefpersoon. De toepassing van de tetanische stimulatie heeft geen negatieve impact, omdat het onder algemene anesthesie wordt toegepast, binnen de richtlijnen zoals vastgesteld door de fabrikant. Theoretisch kan tetanische stimulatie leiden tot brandwonden van de huid op de locatie van de elektroden. Noradrenaline, propofol en remifentanyl zijn routinematig gebruikte geneesmiddelen in de dagelijkse klinische praktijk. Het gebruik van deze medicijnen in een gecontroleerde omgeving bij gezonde vrijwilligers is veilig. De toediening van noradrenaline blijft binnen de door de fabrikant verstrekte doseerrichtlijnen. Goed gedefinieerde stop criteria zullen voorkomen dat individuen een gevaarlijk hoog ABP bereiken. De anesthesioloog blijft de controle houden over de dosering van geneesmiddelen.

Tijdens het postoperatieve herstel kan de proefpersoon een zere keel ervaren die secundair is aan eventuele luchtwegmanipulatie tijdens algehele anesthesie. Patiënten kunnen na herstel van algehele anesthesie milde bijwerkingen ervaren die direct verband houden met de toediening van anesthetica. Over het algemeen kunnen huidige medische aandoeningen tijdelijk "verergeren" in de periode na toediening van algehele anesthesie. Misselijkheid kan optreden direct na herstel. Ook kan de proefpersoon een subtiele slaperigheid ervaren in de dagen na de toediening van algemene anesthesie. Ten slotte kan het lijken alsof de proefpersoon een tijdelijke slaapstoornis heeft en/of een verminderd concentratievermogen ervaart.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status I of II
- Er is geen exclusie criteria aanwezig
- Geïnformeerd en bereid tot geven van geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- weigering tot deelname
- zwangerschap
- Ziektes van het cardiovasculaire systeem (hypertensie, ziekte aan coronaire arterieën, doorgemaakt acuut myocard infarct, alle hartklepaandoeningen myocardiale ziektes die een vermindering in ejectiefractie geven, hartritmestoornissen, die ofwel symptomatisch zijn of continue medicatie/pacemaker/automatische interne cardioverterdefibrillator vereisen)
- Een verschil > 15 mmHg in de gemeten systolische of diastolische bloeddrukwaarde (SBP, DBP) tussen de linker- en rechter bovenarm, zoals bepaald door niet-invasieve manchetscillometrie tijdens het screeningsbezoek.
- Een verhoogd risico op moeilijke maskerventilatie of tracheale intubatie, zoals beoordeeld door de anesthesioloog-onderzoeker.
- Longziekten,
- Maag- of endocrinologische ziekten
- Eindstadium lever- of nierfalen
- Gebruik van tricyclische antidepressiva of MAO inhibitors.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-07-2021

Aantal proefpersonen: 36

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Noradrenaline, CF

Generieke naam: Norepinefrine, Noradrenaline

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Propofol, MCT/LCT Fresenius

Generieke naam: propofol

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: remifentanil Mylan (Ultiva)

Generieke naam: remifentanil

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-005886-15-NL
CCMO	NL76998.056.21
Ander register	NL9312