

Een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, multinationale studie over de veiligheid en de werkzaamheid van een 6% Hydroxyethyl-zetmeel (HES) oplossing versus een elektrolyt oplossing bij patiënten die een electieve abdominale chirurgische ingreep ondergaan

Gepubliceerd: 04-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Onderzoek naar non-inferioriteit met betrekking tot de veiligheid van een 6% HES-oplossing (Volulyte 6%) versus een elektrolyt oplossing (Ionolyte) bij patiënten een electieve buikoperatie ondergaan.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Elektrolyt- en vochtbalansafwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53031

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PHOENICS

Aandoening

- Elektrolyt- en vochtbalansafwijkingen

Synoniemen aandoening

'Hypovolaemia' + 'verminderd bloedvolume'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PRA Belgium BV

Overige ondersteuning: Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abdominale chirurgische ingreep, Hydroxyethyl-zetmeel, Hypovolemia

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het verschil in de gemiddeld geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR)

(berekend op basis van de hoogst gemeten cystatine-C spiegels, tijdens

postoperatieve dag 1 tot en met 3 (POD 1-3)) tussen de twee behandelgroepen.

Dit verschil wordt berekend voor de verandering van de pre-operatieve

basiswaarde.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

* Nierfunctie

o Cystatine-C

o Serum creatinine (SCr)

o Cystatine C-gebaseerd, geschatte glomerulaire filtratie snelheid (eGFR)

o Cystatine C-gebaseerd, gemiddelde eGFR (berekend op basis van het hoogste niveau van de cystatine-C tussen dag 1 en 10, of ziekenhuis

ontslag, afhankelijk wat zich als eerste voordoet)

- o SCr gebaseerde eGFR

- o AKIN & RIFLE score (berekend)

- o Urineproductie (indien beschikbaar)

- * Stolling

- o Bloedplaatjes

- o Internationaal Gestandaardiseerde Ratio

- o Geactiveerde partiële tromboplastinetijd

- * Ontsteking

- o C-reactief proteïne

- * Ongewenste voorvallen

- o (Ernstige) ongewenste voorvallen / Reacties

- * Berekend verlies van aantal rode bloedcellen

- * Geschat intra-operatief bloedverlies

- * Uitkomsten

- o Samenstelling van mortaliteit en belangrijke postoperatieve complicaties (inclusief nier) tot dag 90,

- o Lengte van verblijf (LOS) in het ziekenhuis

- o LOS op de intensive care (ICU) (indien van toepassing)

- o Ontslagcriteria bereikt van de ICU of het ziekenhuis

- o Aantal uren van mechanische ventilatie

- o Mortaliteit: in-hospital en out-of-hospital (incl. oorzaak)

o (Nieuwe) Renale substitutietherapie (RRT).

Werkzaamheid:

* Vochttoediening

o Toediening van IP-volume

* Vochtbalans

o Vochtverlies en vocht intake

* Hemodynamiek / vitale waarden

o Hartslag

o Temperatuur

o Gemiddelde arteriële druk

o Systolische arteriële bloeddruk

o Diastolische arteriële bloeddruk

o Centraal veneuze druk (indien beschikbaar)

ten minste één van de volgende parameters is nodig voor het evalueren van

volume responsiviteit en begeleiden van IP-toediening binnen het

volume-algoritme:

o Slagvolume

o Slagvolume variatie

o Slagvolume index

o Pols-drukvariatie

o Gemiddelde arteriële bloeddruk

* Laboratorium gegevens

o Arteriële (voorkeur) bloed gas-analyse

- Partiële koolstofdioxide druk (pCO₂)

- Partiële zuurstof druk (pO₂)

- Bicarbonaat (HCO₃⁻)

- Arteriële zuurstof verzadiging (SaO₂)

- Hemoglobine

- Hematocriet

- pH

- Base Excess

- Lactaat

o Centraal veneuze zuurstof verzadiging (ScvO₂) (indien beschikbaar)

o Serum elektrolyten

- Natrium (Na⁺)

- Kalium (K⁺)

- Calcium (Ca²⁺)

- Chloride (Cl⁻)

* Grote postoperatieve complicaties (inclusief renale).

Andere variabelen:

* Demografische gegevens & medische geschiedenis

o Leeftijd

o Geslacht

o Lengte

- o Gewicht
- o Etniciteit
- o Comorbiditeiten & anamnetische baseline karakteristieken die het chirurgische risico bepalen
- o Registratie van vloeistof toediening (colloïden, kristalloïden) gedurende de 24 uur voor start van de behandeling met IP
- * Chirurgie gerelateerde gegevens
- o Diagnose voor chirurgische interventie
- o Type chirurgie
- o Huidincisie en wondsluiting
- * Toegediende medicatie
- o Antibiotica
- o Contrastmiddelen
- o Diuretica
- o Vasoactieve / inotrope middelen
- o Bloedproducten
- o Toediening basale infusie
- o Elektrolyt oplossingen / albumine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van plasmavolume vervangers is compenseren voor een afname in intravasculair volume, bijvoorbeeld tijdens de operatie of na een trauma, en hypovolemie tegen te gaan, waardoor de hemodynamica en vitale functies van de patiënt intact blijven. Plasma volume vervangers zijn elektrolyt oplossingen of

colloïdale oplossingen. Beide infuusoplossingen compenseren het verlies van bloed. Elektrolyt oplossingen bevatten verschillende zouten (elektrolyten) die opgelost zijn in water. Zij worden toegediend in de ader, maar verplaatsen zich gedeeltelijk naar het omringende weefsel waar ze aanleiding kunnen geven tot weefselzwellings (oedeem). Colloïd oplossingen bevatten echter een extra werkzame stof, zoals HES, waardoor de toegediende vloeistof in de bloedvaten wordt gehouden. Daarom wordt verondersteld dat bij het gebruik van colloïd oplossingen minder infuusvloeistof moet toegediend worden om het bloedverlies te compenseren en er dus minder vorming is van schadelijke weefselzwellings. Er is bewijs dat oplossingen die HES bevatten een positieve invloed hebben op de stabilisering van de bloedcirculatie en de weefseldoorbloeding bij chirurgische patiënten.

Deze klinische studie werd opgelegd door het Europees Geneesmiddelen agentschap om eventuele bijwerkingen van HES-oplossingen bij chirurgische patiënten opnieuw te beoordelen. Hiertoe worden in deze klinische studie twee verschillende plasma volume vervangers vergeleken met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid: een HES-oplossing (het onderzoeks-testproduct "Volulyte 6%") en een elektrolyte oplossing (het onderzoeks-referentieproduct "Ionolyte").

HES-oplossingen en elektrolyt oplossingen zijn al jaren wettelijk goedgekeurd en worden reeds gedurende decennia routinematig gebruikt tijdens operaties. In januari 2018 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) vastgesteld dat HES-oplossingen in de klinische routine vaak buiten de toegestane (goedgekeurde) indicaties werden gebruikt en heeft daarom als voorzorgsmaatregel aanbevolen het gebruik van HES bevattende oplossingen in de routinematige klinische praktijk op te schorten (d.w.z. tijdelijk te staken).

Het gebruik in klinische onderzoeken, waarbij de selectie van patiënten streng wordt gecontroleerd, is nog steeds toegestaan. Het is van belang om op te merken dat de HES bevattende oplossing in deze klinische studie strikt binnen de toegestane indicatie wordt gebruikt.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar non-inferioriteit met betrekking tot de veiligheid van een 6% HES-oplossing (Volulyte 6%) versus een elektrolyt oplossing (Ionolyte) bij patiënten een electieve buikoperatie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde, parallelle groepen, multicenter, multinationale studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wijze van toediening: IP>s worden intraveneus toegediend. Dosering: Toediening van IP>s is geïndividualiseerd en hangt af van de volumebehoefte van de patiënt en wordt geleid door een volume-algoritme gebaseerd op de gemiddelde arteriële bloeddruk of dynamische

circulatoire parameters. De dagelijkse dosis mag de 30 ml/kg niet overschrijden. Als patiënten nog steeds hypotensief zijn tijdens de IP-toediening, kan er worden gestart met vasoactieve / inotrope medicatie, indien dit noodzakelijk wordt bevonden. HES preparaten die voor plasmavolume vervanging worden gebruikt kunnen in zeldzame gevallen allergische reacties (anafylactisch/anafylactoïde) van wisselende ernst veroorzaken. Om het optreden van een allergische reactie zo vroeg mogelijk te detecteren, dient de eerste 10-20 ml van de oplossing langzaam toegediend worden en zal de patiënt aan het begin van de toediening bijzonder goed geobserveerd worden. In het geval van een allergische reactie moet de toediening direct gestopt worden en de daarvoor geschikte behandeling gestart worden. Als bloedproducten nodig zijn, dienen deze alleen te worden toegediend volgens de meest huidige versie van de richtlijnen van de ESA over de behandeling van ernstige perioperatieve bloeding. Duur van de behandeling: Patiënten worden behandeld voor een maximum duur van 24 uur of totdat de maximale dosis van 30 ml/kg lichaamsgewicht/dag wordt bereikt, naar gelang wat zich het eerst voordoet. Indien de patiënt hemodynamisch nog niet gestabiliseerd is, terwijl de toegestane dagelijks IP-dosering van 30 ml/kg is bereikt of 24 uur nadat de behandeling van de IP is gestart (naar gelang wat zich het eerst voordoet) dienen alleen elektrolytoplossingen of albumine te worden toegediend. De keuze van de oplossing is ter beoordeling van de behandelend arts.

Inschatting van belasting en risico

Als de patiënt het onderzoeks-testproduct Volulyte 6% toegediend krijgt, is het mogelijk dat hij/zij een kleinere hoeveelheid plasma volume vervanger nodig heeft om het bloedverlies tijdens de operatie te compenseren en de bloedcirculatie te stabiliseren. Dit kan het optreden van postoperatieve complicaties beïnvloeden en zelfs verminderen.

Als de patiënt het onderzoeks-referentieproduct Ionolyte toegediend krijgt, wordt er niet verwacht dat deelname aan deze klinische studie het resultaat van de medische behandeling zal beïnvloeden.

Alles bij elkaar zal deelname aan deze klinische studie resulteren in een intensievere, studie-gerelateerde monitoring en een aanzienlijke toename in documentatie. Dit kan mogelijk een onmiddellijk voordeel tijdens de behandeling betekenen.

De studie zelf vormt geen extra risico voor de patiënt. De opschorting van het routinematig klinisch gebruik geldt niet voor het gebruik van Volulyte 6% in dit klinische onderzoek, waarbij de selectie van patiënten streng wordt gecontroleerd en het middel wordt gebruikt binnen de goedgekeurde indicatie. Deelname aan deze klinische studie zal de risico's van de operatie niet beïnvloeden.

Zoals bij alle procedures voor infusen en bloedafnames, kan er schade aan de bloedvaten en/of zenuwen optreden, evenals blauwe plekken, huidreacties en ongemak op de injectieplaats.

Er kunnen wel bijwerkingen optreden van de plasma volume vervanger die de patiënt tijdens de operatie toegediend zal krijgen.

Alle onderzoeksproducten zijn in de meeste Europese landen geregistreerd, evenals in verschillende landen over de hele wereld. Voor het onderzoeksproduct HES werd eind 2017 een tweede *urgent union procedure* onder Artikel 107i van Directive 2001/83/EC (EMA/H/A-107i/1457) gestart. Dit resulteerde in de aanbeveling voor opschorting van de vergunning voor HES producten in de EU (dat is: aanbeveling om de vergunning tijdelijk in te trekken, niet definitief te herroepen). De aanbeveling voor tijdelijke opschorting van de vergunning is gebaseerd op het gebruik buiten de toegestane indicaties (bijvoorbeeld ernstig zieke patiënten of patiënten met ernstige sepsis/septische shock). Dit heeft echter geen invloed op het gebruik van HES in het huidige onderzoek bij grote buik chirurgie patiënten, waarbij de selectie van patiënten streng wordt gecontroleerd. Het voorgestelde gebruik van de onderzoeksproducten in het huidige onderzoek is ook in overeenstemming met de geregistreerde SmPCs, de annex IV (*Conditions to the Marketing Authorisations Holders*) van de *Recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee pursuant to Article 107i of Directive 2001/83/EC*, en het *Scientific Advice (EMA/CHMP/SAWP/544745/2014)*.

Bovendien worden veel van de voorgestelde metingen en parameters (laboratorium, klinisch) routinematig uitgevoerd/verkregen, en brengen deze daarom dus geen grote extra belasting voor de patiënt teweeg.

Samenvattend wordt het risico als gevolg van de methoden en metingen in de huidige studie als laag beschouwd en is een gebalanceerde risico-baten verhouding vastgesteld.

Contactpersonen

Publiek

PRA Belgium BV

Battelsesteenweg 455D /
Mechelen 2800
BE

Wetenschappelijk

PRA Belgium BV

Battelsesteenweg 455D /

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)

* Mannen en vrouwen in de leeftijdscategorie >40 en * 85 jaar* Vrouwen die potentieel zwanger kunnen zijn moeten negatief testen op standaard zwangerschapstesten (urine of serum)* Patiënten die een electieve abdominale chirurgische ingreep ondergaan met een verwacht bloedverlies van * 500 ml* ASA classificatie II * III* Ondertekende schriftelijke toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, of een van de hulpstoffen van het te onderzoeken geneesmiddel * Lichaamsgewicht * 140 kg* Sepsis* Brandwonden* Nierfunctiestoornissen (AKIN fase * 1 of chronisch) of acute en/of chronische renale substitutietherapie* Intracraniële of cerebrale bloeding* Ernstig zieke patiënten (meestal intensive care patiënten)* Hyperhydratie* Longoedeem* Dehydratie* Hyperkalemie* Ernstige hypernatraemia * Ernstige hyperchloraemia * Ernstig verminderde lever functie * Congestief hartfalen* Ernstige stollingsstoornis * Patiënten met een orgaantransplantatie* Metabole alkalose* Gelijktijdige deelname aan een andere klinische interventiestudie (medicamenteus of medische hulpmiddel studies)ons with regard to renal failure and mor

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-10-2018
Aantal proefpersonen:	350
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ionolyte oplossing voor infusie
Generieke naam:	Isotone oplossing van elektrolyten
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Volulyte 6% oplossing voor infusie
Generieke naam:	Hydroxyethylzetmeel 130/0,4
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2022
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	EUCTR2016-002162-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03278548
CCMO	NL59900.056.16