

Farmacokinetiek van ropivacaïne, gebruikt voor lokale verdoving van de knie bij totale knieervangende operaties

Gepubliceerd: 09-10-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het beschrijven van een farmacokinetisch profiel van de serumconcentratie ongebonden en totaal ropivacaine na lokale infiltratie analgesie van de knie. Wanneer er meer kennis is van de Cmax en de Tmax kunnen er...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40725

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIakin

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 Kniprothesiologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- gemiddelde maximale serumconcentratie van totaal en ongebonden ropivacaine (Cmax)
- gemiddelde tijd tot maximale serumconcentratie van totaal en ongebonden ropivacaine (Tmax)

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Knie artrose is een groeiend probleem door vergrijzing van de populatie. Een totale knieervangende operatie kan verlichting van pijn en verbetering van kwaliteit van leven geven bij ernstige knie artrose. Er is een fast track protocol voor totale knieervangende operaties ontwikkeld voor vlot en optimaal herstel. Een fast track protocol voor totale knieervangende operaties resulteert in een vlotter functioneel herstel, verminderde morbiditeit, kortere revalidatieperiode, hogere patiënttevredenheid en verminderde ziekenhuiskosten. Het vinden van de optimale pijnstilling voor het fast track protocol is een uitdaging: voor mobilisatie en fysiotherapie is het belangrijk dat de patiënt pijnvrij is, terwijl de bijwerkingen van pijnmedicatie, zoals sufheid (bij opiaten) en krachtsvermindering (femoraalblok) het fast track protocol verstoren. Een manier van pijnstilling om vlotte mobilisatie na heup- en knieervangende operaties is ontwikkeld die heet *local infiltration analgesia* of kortweg LIA.

Bij het geven van een LIA injecteert de operateur het lokaal anestheticum ropivacaine in het zachte weefsel van de knie. De ropivacaine wordt vanuit de knie langzaam in de bloedbaan geabsorbeerd. Om de absorptie te vertragen en de piekconcentratie ropivacaine in het bloed te verlagen wordt epinephrine toegevoegd aan de ropivacaine waardoor lokale vasoconstrictie optreedt.

Een potentieel risico van de LIA is de relatief hoge dosering van het lokaal anestheticum dat gebruikt wordt, waardoor het risico op systemische toxiciteit toeneemt. Voor LIA wordt meestal een dosis van 40-0 mg gebruikt, een dosis die bij de meeste mensen de aanbevolen dosering van 3-4 mg/kg overschrijdt. Desondanks is in de afgelopen jaren de LIA-techniek al duizenden malen toegepast met een hoge dosis ropivacaïne, en slechts één casus van systemische toxiciteit na LIA is beschreven.

Zo'n 95% van de ropivacaïne is in de bloedbaan gebonden aan een eiwit dat *1-glycoproteïne heet, de overige 5% is aanwezig in de ongebonden ongeïoniseerde vorm. Het is de ongebonden vorm die actief is en de farmacologische effecten veroorzaakt door zich te binden aan receptoren. Wanneer de serumconcentratie van de ongebonden vorm een bepaalde grens overschrijdt, de *toxic threshold* in het centraal zenuwstelsel of het hart, dan ontstaan symptomen van systemische toxiciteit. Typische symptomen van systemische toxiciteit zijn tintelen van de lippen, tinnitus en veranderde visuele waarneming. Ernstiger toxische symptomen van het centraal zenuwstelsel zijn convulsies, coma en ademstilstand. Systemische toxiciteit bij ropivacaïne kan voorkomen zonder cardiale symptomen. Wanneer cardiale symptomen wel voorkomen variëren deze van ritmestoornissen tot circulatiestilstand als gevolg van een hartstilstand.

Hoewel ropivacaïne een veelgebruikt middel is, is er nog weinig bekend van de farmacokinetiek wanneer het wordt toegepast bij LIA van de knie. Duidelijkheid over de farmacokinetische parameters geeft inzicht in het moment (T_{max}) en de duur(T^*) van hoge serumconcentraties en de hoeveelheid ropivacaïne (C_{max}) in het serum ten tijde van de piekconcentratie. Wanneer de T_{max} bekend is (wanneer de piek in serumconcentratie optreedt), is ook bekend op welk moment de patiënt een risico loopt op systemische toxiciteit en dus gemonitord dient te worden op eventuele symptomen. Inzicht in de C_{max} geeft duidelijkheid over de grootte van het verschil met toxische concentraties. Knudsen et al. injecteerden ropivacaïne intraveneus bij gezonde vrijwilligers en vonden dat symptomen van systemische toxiciteit optraden bij arteriële plasmaconcentraties van 4.3 mg/L totaal ropivacaïne en 0.56 mg/L ongebonden ropivacaïne. Het is onduidelijk of deze *toxic threshold* ook van toepassing is als de ropivacaïne in weefsel wordt geïnfilteerd in plaats van intraveneus toegediend. Bij LIA nemen de serumconcentraties ropivacaïne vaal langzamer toe, door de langzame absorptie van het middel vanuit het weefsel in de circulatie. Omdat Knudsen et al. de enigen zijn die onderzoek hebben gedaan naar de toxic threshold van ropivacaïne is het algemeen geaccepteerd dat serumconcentraties altijd lager moeten zijn dan de door hen gevonden concentraties van 4.3 mg/L totaal ropivacaïne en 0.56 mg/L ongebonden ropivacaïne.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het beschrijven van een farmacokinetisch profiel van de serumconcentratie ongebonden en totaal ropivacaïne na lokale infiltratie analgesie van de knie. Wanneer er meer kennis is van de C_{max} en de T_{max} kunnen er beter aanbevelingen worden gedaan over de dosering ropivacaïne en over de duur van postoperative monitoring op symptomen van systemische

toxiciteit.

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 in de contralaterale zijde van de kant waar het infuus voor de behandeling zich bevindt. Indien het infuus sneuvelt zal een nieuwe geplaatst worden of de resterende bloedafname(s) kan gedaan worden via venapunctie, in overleg met de patient.

Er wordt 9 keer 3-5 mL bloed afgenomen. Dit is in totaal 45 mL bloed. In vergelijking: een volwassen lichaam bevat gemiddeld 5 L bloed en bij een bloeddonatie wordt 500 mL bloed afgenomen. Van deze veel kleinere hoeveelheid bloedafname zal de patiënt geen nadeel ondervinden. De verdeling van de meetmomenten (geen afname tussen t=6 uur en t=24 uur), zorgt ervoor dat er geen afnames zijn gedurende de nacht 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)

- leeftijd 50-80 jaar
- ASA-classificatie I - II
- Body Mass Index (BMI) < 40
- patient staat op wachtlijst voor unilaterale gecementeerde knieprothese onder spinaalanesthesie met 2 mL hyperbare bupivacaine 0.5%
- patient staat gepland voor het fast track TKP-protocol
- Hb * 7.5 mMol/L
- getekend informed consentformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- plaatsing van een wonddrain
- contra-indicaties voor spinaalanesthesie
- bekende overgevoeligheid voor lokaal anesthetica van het amide-type
- lever- of nierfunctiestoornissen
- gebruik van fluvoxamine, ciprofloxacin, ketoconazol, erythromycine, itraconazol of rifampicine, vanwege hun effect op de klaring van ropivacaine
- enige andere reden die de patient in de ogen van de onderzoeker ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

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	EUCTR2014-003010-93-NL
CCMO	NL50074.048.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	06-05-2016
Datum resultaten gemeld:	04-10-2016
Totaal aantal deelnemers:	20

Datum eerste publicatie onderzoek
04-10-2016