

Een onderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers naar de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige toediening van neosaxitoxine alleen en in combinatie met bupivacaïne (met of zonder epinefrine) voor plexus-brachialisblokkade. Neosaxitoxine is een nieuw middel in ontwikkeling voor chirurgische anesthesie (verdoving) en postoperatieve analgesie (pijnbestrijding)

Gepubliceerd: 06-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doseringen van neosaxitoxine te onderzoeken als neosaxitoxine aan gezonde mannelijke vrijwilligers wordt toegediend, alleen of in combinatie met bupivacaïne (met of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46410

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek om de veiligheid en verdraagbaarheid van neosaxitoxin te bepalen

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Plexus-brachialisblokkade

Aandoening

plexus-brachialisblokkade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Grünenthal GmbH

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neosaxitoxine, Veiligheid, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Systemische en lokale veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doseringen Neosaxitoxine te onderzoeken, alleen en in combinatie met een vaste dosering bupivacaïne (met en zonder epinefrine) in perineurale toedieningen voor plexus-brachialisblokkade in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van de farmacodynamiek van verschillende doseringen van Neosaxitoxine, alleen en in combinatie met een vaste dosering bupivacaine (met en zonder epinefrine) in perineurale toedieningen voor plexus-brachialisblokkade.

Evaluatie van de farmacokinetiek van neosaxitoxine en bupivacaine na plexus-brachialisblokkade met neosaxitoxine alleen en in combinatie met andere geneesmiddelen combinaties: neosaxitoxine + epinefrine, neosaxitoxine + bupivacaine, en neosaxitoxine + bupivacaine + epinefrine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neosaxitoxine is een nieuw middel dat in klinische ontwikkeling is als een plaatselijk verdovingsmiddel voor chirurgische anesthesie (verdooving) en postoperatieve analgesie (pijnbestrijding). Dergelijke verdovingen worden in ziekenhuizen vaak uitgevoerd als mensen geopereerd worden. Dan kan dit gedaan worden in aanvulling op narcose. Deze verdovingen worden ook wel *regionale anesthesie*, *zenuwblokkade* of eenvoudigweg *blokkade* genoemd. De zenuwen die naar het gebied lopen waaraan geopereerd wordt, worden dan verdoofd. Dit gebeurt door een injectie waarbij een plaatselijk verdovingsmiddel (lokaal anestheticum) bij die zenuwen komt te liggen (perineurale injectie).

Neosaxitoxine behoort tot een groep van moleculen die bekend staan als natriumkanalblokkers. Natriumkanalen zijn bepaalde eiwitten in het membraan van een cel die ionenkanalen vormen waardoor natriumionen door het membraan van een cel worden geleid. Neosaxitoxine zorgt voor een omkeerbare geleidingsblokkering van de natriumkanalen en stopt op deze wijze de zenuwimpuls. Als gevolg daarvan kan er geen pijnsignaal optreden. Dit effect van blokkade is vergelijkbaar met wat plaatselijke verdovingsmiddelen doen, bijvoorbeeld bij de tandarts. Neosaxitoxine wordt geproduceerd door micro-organismen in de zee zoals dinoflagellaten. Zoetwater blauwalgen kunnen ook neosaxitoxine produceren.

Plaatselijke verdovingsmiddelen, zoals lidocaïne, bupivacaine, levobupivacaine en ropivacaine, zijn momenteel de meest gebruikte plaatselijke verdovingsmiddelen. Deze plaatselijke verdovingsmiddelen bieden doorgaans echter geen betrouwbare pijnbestrijding van meer dan 8 uur. Bovendien kunnen deze plaatselijke verdovingsmiddelen ernstige toxische effecten veroorzaken wanneer ze in hoge concentraties in het bloed komen; vooral schade aan het hart en de bloedsomloop (hartritmestoornissen en depressie) en schade in het centrale zenuwstelsel (stuipen en coma). In zeer zeldzame gevallen kunnen plaatselijke verdovingsmiddelen ook direct plaatselijke cytotoxiciteit (schade aan lichaamscellen) veroorzaken op neuronen, kraakbeen en spiercellen in de buurt van de plaats van de injectie. Neosaxitoxine in combinatie met

bupivacaïne en/of epinefrine wordt ontwikkeld om de duur van de plaatselijke verdoving te verlengen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doseringen van neosaxitoxine te onderzoeken als neosaxitoxine aan gezonde mannelijke vrijwilligers wordt toegediend, alleen of in combinatie met bupivacaïne (met of zonder epinephrine) in perineurale toedieningen voor plexus-brachialisblokkade. Wat deze toedieningsvorm inhoudt wordt uitgelegd in sectie 5 onder het kopje *Toediening van het onderzoeksmiddel*.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre neosaxitoxine en bupivacaïne in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt naar het effect van neosaxitoxine, bupivacaïne en epinephrine op het lichaam gekeken (dit wordt farmacodynamiek genoemd).

Onderzoeksopzet

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger in het PRA onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zal verblijven van Dag -2 tot en met Dag 3. Het verblijf kan verlengd worden met een maximum van 4 extra dagen (van Dag 4 tot en met Dag 7) als het gevoel en de mogelijkheid om de arm te bewegen nog niet hersteld zijn.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag van Dag -2 (2 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel) in het PRA onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het PRA onderzoekscentrum op zijn vroegst op Dag 3 (in de middag) van het onderzoek. Als op Dag 3 het gevoel en de mogelijkheid om de arm te bewegen nog niet hersteld zijn, zal het verblijf worden verlengd en dan zal de vrijwilliger het PRA onderzoekscentrum uiterlijk op Dag 7 van het onderzoek verlaten.

Een combinatie van alle of sommige van de onderzoeksmiddelen neosaxitoxine, bupivacaïne en epinefrine zal gegeven worden als een enkelvoudige perineurale injectie op Dag 1. Een perineurale injectie is een injectie rondom de zenuwen. Dit vindt plaats aan de laterale zijde van de hals om het netwerk van zenuwen (de zogenaamde plexus) die van het ruggemerg naar de arm lopen (de zogenaamde plexus brachialis) plaatselijk te verdoven. De injectieplaats bevindt zich tussen de 2 halsspieren (de zogenaamde interscalenus spieren) en daarom wordt deze techniek de interscalenus plexus brachialis blokkade genoemd. Het onderzoeksmiddel zorgt voor een plaatselijke verdoving van de arm door het aanbrengen van een blokkade van de zenuwen die naar de arm lopen wat betekent dat het gevoel in de arm en de mogelijkheid om de arm te bewegen tijdelijk geblokkeerd is (sensorische blokkade en motorische blokkade). De toediening van

het onderzoeksmiddel (interscalenus plexus brachialis blokkade) zal uitgevoerd worden door een anesthesioloog van de afdeling Anesthesiologie van het UMCG met ruime ervaring in deze techniek. Om de plaats van de injectie zo precies en veilig mogelijk te bepalen, wordt gebruik gemaakt van een echo om te zien waar de zenuwen en andere structuren zich bevinden. Ook worden zeer kleine elektrische stroompjes door de naald gestuurd om te controleren hoe dicht de injectie bij de zenuw is en zo de veiligheid te vergroten. Het kan zijn dat de vrijwilliger kortdurend deze stroompjes merkt doordat een spier beweegt of doordat de vrijwilliger een kleine tinteling voelt. De interscalenus plexus-brachialis blokkade vindt plaats aan de niet dominante arm. Voordat de blokkade wordt uitgevoerd, worden 2 canules (slangetjes) ingebracht. De eerste canule wordt in de contralaterale (aan de andere kant) arm ingebracht en wordt gebruikt voor bloedafname. De tweede canule wordt in de voet ingebracht en zal worden gebruikt voor de toediening van vocht en geneesmiddelen in noodgevallen. De vrijwilliger krijgt, indien dit door de anesthesioloog nodig wordt gevonden, een kortwerkende plaatselijke verdoving (1% lidocaïne) die vlak voor de plexus brachialis blokkade onderhuids wordt toegediend op de injectieplek. Tijdens de interscalenus plexus brachialis blokkade kan de vrijwilliger een onaangenaam tintelend gevoel of een electrisch schokje ervaren in de arm en vaak ook in de vingers. Dit kan stress of angst geven. De arm wordt gevoelloos na de injectie van het onderzoeksmiddel en de vrijwilliger kan de arm ook niet meer optillen en buigen en ook dit kan een oncomfortabel gevoel veroorzaken. Ook de hand en de vingers kunnen bij deze zenuwblokkade verdoofd zijn. Als de vrijwilliger zich oncomfortabel voelt of angst of stress ervaart, kan de anesthesioloog de vrijwilliger stapsgewijs een kalmerend middel (midazolam) toedienen via een canule tot de vrijwilliger geen stress of angst meer ervaart.

Voor de toediening van het onderzoeksmiddel geldt dat de vrijwilliger ten minste 6 uur nuchter moet zijn. Daarnaast geldt dat de vrijwilliger op Dag 1 ook gedurende 4 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel nuchter moet blijven. Daarna krijgt de vrijwilliger een lunch. Tijdens het vasten mag de vrijwilliger wel water of een koolhydraatrijk drankje (bijv. Nutricia preOp®) dat speciaal ontwikkeld is voor preoperatief (voor een operatie) gebruik drinken, met uitzondering van 2 uur voor de toediening van het onderzoeksmiddel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A Deel A van het onderzoek zal uitgevoerd worden in 8 groepen die elk bestaan uit 5 gezonde mannelijke vrijwilligers. Twee extra groepen van 5 gezonde mannelijke vrijwilligers kunnen toegevoegd worden op basis van de resultaten uit de vorige groepen. Deel A zal dus maximaal bestaan uit 10 groepen met in totaal 50 gezonde mannelijke vrijwilligers die gedoseerd gaan worden. De vrijwilliger zal deelnemen in 1 van deze 8 tot 10 groepen. Er zal één behandelingsperiode per vrijwilliger zijn. De startdosis van neosaxitoxine zal 1.25 microgram zijn voor de eerste groep. Voor de andere groepen is de dosis nog niet bekend en deze zal later vastgesteld worden op basis van de resultaten van de vorige groep(en). De maximale dosis van neosaxitoxine zal niet hoger zijn dan 60 microgram. De volgende behandelingen zullen worden toegediend aan elke groep vrijwilligers. De vrijwilliger zal maar

één van de deze behandelingen krijgen: - Test Behandeling: een enkelvoudige dosis van toenemende doseringen neosaxitoxine (tussen 1.25 microgram en 60 microgram) gecombineerd met bupivacaïne (lage dosis: 40 milligram) en epinefrine - Referentie Behandeling 1: een enkelvoudige dosis van bupivacaïne (lage dosis: 40 milligram) gecombineerd met epinefrine - Referentie Behandeling 2: een enkelvoudige dosis van bupivacaïne (hoge dosis: 100 milligram) gecombineerd met epinefrine Door loting wordt bepaald of de vrijwilliger de Test Behandeling, Referentie Behandeling 1 of Referentie Behandeling 2 krijgt. Per groep krijgen 3 vrijwilligers de Test Behandeling, 1 vrijwilliger krijgt Referentie Behandeling 1 en 1 vrijwilliger krijgt Referentie Behandeling 2. Deel B Deel B van het onderzoek zal uitgevoerd worden in 8 groepen die elk bestaan uit 5 gezonde mannelijke vrijwilligers. De vrijwilliger zal deelnemen in 1 van deze 8 groepen. Er zal één behandelingsperiode per vrijwilliger zijn. Deel B zal dus maximaal bestaan uit 8 groepen met in totaal 40 gezonde mannelijke vrijwilligers die gedoseerd gaan worden. De doseringen van neosaxitoxine in Deel B zijn nog niet bekend en deze zullen later vastgesteld worden op basis van de resultaten van Deel A en tijdens de uitvoer van Deel B op basis van de vorige groepen van Deel B. Het bereik van de doseringen die in Deel A van het onderzoek gegeven gaan worden zal 1.25 microgram tot 60 microgram zijn. De startdosis van neosaxitoxine in Deel B zal niet hoger zijn dan de helft van de maximale dosis die op dat tijdstip gegeven is in Deel A van de studie (resulterend in een maximale dosis van 30 microgram neosaxitoxine). De maximale dosis van neosaxitoxine in Deel B zal niet hoger zijn dan de maximale dosis in Deel A. De volgende behandelingen zullen worden toegediend aan elke groep vrijwilligers. De vrijwilliger zal maar één van de deze behandelingen krijgen: - Test Behandeling: een enkelvoudige dosis van toenemende doseringen neosaxitoxine gecombineerd met bupivacaïne (lage dosis: 10-80 milligram) - Referentie Behandeling 1: een enkelvoudige dosis van bupivacaïne (lage doses: 10-80 milligram)* - Referentie Behandeling 2: een enkelvoudige dosis van bupivacaïne (hoge dosis: 100 milligram) * De dosis van bupivacaïne is nog niet bekend, maar de dosis zal niet lager zijn dan 10 milligram en niet hoger dan 80 milligram. De daadwerkelijke dosis van bupivacaïne die in de Test Behandeling en in de Referentie Behandeling 1 gegeven gaat worden zal vastgesteld worden voordat Deel B van het onderzoek start Door loting wordt bepaald of de vrijwilliger de Test Behandeling, Referentie Behandeling 1 of Referentie Behandeling 2 krijgt. Per groep krijgen 3 vrijwilligers de Test Behandeling, 1 vrijwilliger krijgt Referentie Behandeling 1 en 1 vrijwilliger krijgt Referentie Behandeling 2. Deel C Deel C van het onderzoek staat gepland om uitgevoerd te worden in 4 groepen. De vrijwilliger zal deelnemen in 1 van deze 4 groepen. Er zal één behandelingsperiode per vrijwilliger zijn. Deel C zal maximaal bestaan uit 21 gezonde mannelijke vrijwilligers die gedoseerd gaan worden. De volgende behandelingen zullen worden toegediend. De vrijwilliger zal maar één van de deze behandelingen krijgen: - Test Behandeling 1: een enkelvoudige dosis van neosaxitoxine gecombineerd met bupivacaïne en epinefrine - Test Behandeling 2: een enkelvoudige dosis van neosaxitoxine gecombineerd met bupivacaïne - Test Behandeling 3: een enkelvoudige dosis van neosaxitoxine - Test Behandeling 4: een enkelvoudige dosis van neosaxitoxine gecombineerd met epinefrine De dosis van neosaxitoxine zal hetzelfde zijn voor alle 4 van de Test behandelingen. De dosis van bupivacaïne voor Test Behandeling 1 en 2 zal hetzelfde zijn. De doseringen voor neosaxitoxine en bupivacaïne zijn nog niet bekend en zullen vastgesteld worden op basis van de resultaten van Deel B van het onderzoek. Het mogelijke bereik van de dosis voor neosaxitoxine zal 1.25 microgram tot 60 microgram zijn en voor bupivacaïne zal 10 tot 80 milligram zijn. Een maximum van 6 vrijwilligers zal Test Behandeling 1 krijgen, een maximum

van 3 vrijwilligers zal Test Behandeling 2 krijgen, 6 vrijwilligers zullen Test Behandeling 3 krijgen en 6 vrijwilligers zullen Test Behandeling 4 krijgen. Door loting wordt bepaald of de vrijwilliger Test Behandeling 1, 2, 3 of 4 krijgt.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen potentieel bijwerkingen geven; de mate waarin dit gebeurt verschilt. De onderzoeksmiddelen kunnen ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Neosaxitoxine

De volgende bijwerkingen kunnen optreden wanneer neosaxitoxine met of zonder epinefrine wordt toegediend:

- orale paresthesie (een abnormaal gevoel, zoals tinteling of prikkeling van de mond)
- orale hypesthesie (verminderd gevoel van aanraking of gevoel van de mond; gevoelloosheid).

Het is nog niet bekend in welke mate deze bijwerkingen voorkomen. De verwachting is wel dat de bijwerkingen vaker optreden bij hogere doseringen.

In dit onderzoek wordt epinefrine toegediend in een lage dosering (een gebruikelijke dosering naast de plaatselijke verdoving) in combinatie met neosaxitoxine. Er worden geen bijwerkingen van epinefrine verwacht naast die van neosaxitoxine wanneer het op de gebruikelijke manier wordt toegediend. Overdosering of onbedoelde onopzettelijke intraveneuze (in een ader) toediening van epinefrine kan ernstige hypertensie (hoge bloeddruk) veroorzaken door vaatvernauwing en hartritmestoornissen.

Bupivacaïne (met of zonder epinefrine)

De bijwerkingen die kunnen optreden na toediening van bupivacaïne, met of zonder epinefrine, zijn samengevat in de SPK (samenvatting van de product kenmerken) van de geregistreerde geneesmiddelen. Beide SPKs bevatten dezelfde bijwerkingen. De toevoeging van een lage dosering epinefrine in deze combinatie leidt niet tot meer bijwerkingen. Bijwerkingen die in deze SPKs genoemd worden die zijn gerelateerd aan spinale/epidurale verdoving (ruggeprik) worden hier niet genoemd; deze zijn niet van toepassing bij de interscalene manier van toediening (de manier van toediening van het onderzoeksmiddel die in dit onderzoek wordt gebruikt).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Misselijkheid
- Lage bloeddruk

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 100 mensen en minder dan 1 op de 10 mensen):

- Paresthesie (een abnormaal gevoel, waarneming van tintelingen of prikkend gevoel)

- Duizeligheid
- Braken
- Bradycardie (langzame hartslag)
- Hoge bloeddruk

Ongewone bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 1000 mensen en minder dan 1 op de 100 mensen):

- Signalen en symptomen van toxiciteit aan het centrale zenuwstelsel (bestaande uit de hersenen en ruggenmerg), variërend van tekenen die algemeen beschouwd worden als 'prodromale symptomen' (met inbegrip van orale hypesthesie [verminderd gevoel van aanraking of gevoel van de mond; gevoelloosheid], orale paresthesie [een abnormaal gevoel, zoals tinteling of prikkeling van de mond], duizeligheid), hyperacusis (gehoorstoornis met verhoogde gevoeligheid voor bepaalde frequentiebereik en volumebereik), visuele stoornissen, oorsuizen, beven, spiertrekkingen en spraakstoornis tot ernstige symptomen* (zoals verlies van bewustzijn en beroerte)

Zeldzame bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10000 mensen en minder dan 1 op de 1000 mensen):

- Allergische reacties, anafylactische reactie/shock
- Neuropathie (schade of ziekte aan de zenuwen)
- Perifere zenuwschade
- Parese (zwakte, gedeeltelijke, onvolledige verlamming)
- Dubbelzien
- Hartstilstand*, hartritmestoornissen
- Ademhalingsdepressie** (hypoventilatie, verminderde ademhaling)

* In het geval van hoge concentraties in het bloed, bij onopzettelijke intraveneuze (in een ader) injectie of overdosering, kunnen ernstige systemische bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel en het hart plaatsvinden (zoals beroertes, verlies van bewustzijn, hartstilstand). De anesthesist die deze blokkade behandeling uitvoert is goed getraind en uitgerust om handelend op te treden bij deze bijwerkingen. Hij zal de blokkade behandeling uitvoeren met bepaalde voorzorgsmaatregelen om het risico op onopzettelijke intraveneuze (in een ader) injectie te minimaliseren.

** Blokkade van de middenrifszenuw, vaak vastgesteld bij plexus-brachialisblokkade (vooral bij de interscalene route) kan leiden tot overgaande enkelvoudige middenrif verlamming met minimale impact op de ademhaling bij gezonde proefpersonen. Indien de medicatie per ongeluk via een subarachnoïdale injectie (een bepaald weefsel in het wervelkanaal) wordt toegediend tijdens de plexus-brachialisblokkade kan dit leiden tot hoge wervel verdoving mogelijk met ademstilstand en ernstige hypotensie (lage bloeddruk) tot gevolg.

Neosaxitoxine gecombineerd met bupivacaïne (met of zonder epinefrine)

De bijwerkingen van neosaxitoxine (orale paresthesie en orale hypesthesie) zijn al inbegrepen bij de bijwerkingen van bupivacaïne. De bijwerkingen die kunnen

optreden na toediening van de combinatie(s) zijn daarom hetzelfde als voor bupivacaïne (met of zonder epinefrine) zoals hierboven beschreven. De frequentie van bijwerkingen bij deze combinatie is nog niet bekend.

Lidocaïne

Indien noodzakelijk geacht krijgen de vrijwilligers een kortwerkende plaatselijke verdoving (1% lidocaïne) die onderhuids wordt toegediend op de injectieplek vlak voor de interscalenus plexus brachialis blokkade.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden volgens de SPK van het geregistreerd geneesmiddel (in de SPK worden geen aantallen genoemd):

- Allergische reacties, anafylactische shock
- Duizeligheid of licht in het hoofd worden, nervositeit, beven, paresthesie (een abnormaal gevoel, waarneming van tintelingen of prikkend gevoel), gevoelloosheid van de tong, slaperigheid, stuiptrekkingen, coma
- Wazig of dubbel zien en overgaande amaurosis (kortdurende blindheid)
- Tinnitus, hyperacusis (gehooraandoening, overgevoeligheid voor bepaalde frequenties en volumes)
- Hypotensie, bradycardie (langzame hartslag), verminderde hartfunctie, hartritmestoornissen en mogelijk hartstilstand
- Dyspneu (benauwdheid), bronchospasme (verkramping van de spieren rond de luchtpijp), ademhalingsdepressie (hypoventilatie), ademstilstand
- Misselijkheid, braken
- Huiduitslag, netelroos, angio-oedeem (zwellings), zwelling van het gezicht

Houd er rekening mee dat er maar een erg kleine dosis nodig is voor de verdoving van de huid op de injectieplek, zodoende zullen de meeste bijwerkingen waarschijnlijk niet plaatsvinden.

Midazolam

Als het tintelende en doof gevoel na de interscalenus plexus brachialis blokkade zo oncomfortabel is dat dit stress of angst geeft, dan is een intraveneuze (in een ader) toediening van midazolam toegestaan. De vrijwilliger krijgt dit stapsgewijs toegediend totdat de vrijwilliger zich niet meer gestrest of angstig voelt.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden volgens het SPK van het geregistreerde geneesmiddel (in de SPK worden geen aantallen genoemd):

- Overgevoeligheid, anafylactische shock, angio-oedeem (zwellings)
- Verwardheid, euforische stemming, hallucinaties, agitatie, vijandigheid, woede-uitbarstingen, agressiviteit, opgewondenheid, lichamelijke farmacologische afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen, misbruik
- Onwillekeurige bewegingen (inclusief tonisch-clonische bewegingen en spiertremor), hyperactiviteit, sedatie (aanhoudend en postoperatief), verminderde alertheid, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie (verminderde coördinatie van spierbewegingen), anterograde geheugenverlies, stuiptrekkingen zijn gerapporteerd bij premature kinderen en pasgeborenen, stuiptrekkingen als onthoudingsverschijnselen
- Hartstilstand, bradycardie (langzame hartslag), cardiovasculaire aandoening

- Hypotensie, vaatverwijding, thrombophlebitis (vat-ontsteking gerelateerd aan een trombus (bloedklont)), trombose
- Ademhalingsdepressie, apnoe, ademstilstand, dyspnoe, spasmen van de larynx, de hik, brochospasmes (plotselinge samentrekkingen van de spieren in de wand van de bronchiolen).
- Misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond
- Huiduitslag, urticaria, pruritis, huidreacties
- Vermoeidheid, erythem (roodheid) op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats
- Vallen, fracturen
- Geweldpleging

Techniek en ongemakken van de interscalenus plexus brachialis blokkade
Tijdens het onderzoek zal de vrijwilliger het onderzoeksmiddel toegediend krijgen als een injectie rondom de zenuwen. Dit vindt plaats aan de laterale zijde van de hals om het netwerk van zenuwen (de zogenaamde plexus) die van het ruggemerg naar de arm lopen (de zogenaamde plexus brachialis) plaatselijk te verdoven. De injectieplaats bevindt zich tussen de 2 halsspieren (de zogenaamde interscalenus spieren) en daarom wordt deze techniek de interscalenus plexus brachialis blokkade genoemd. Om de plaats van de injectie zo precies en veilig mogelijk te bepalen, wordt gebruik gemaakt van een echo om te zien waar de zenuwen en andere structuren zich bevinden. Ook worden zeer kleine elektrische stroompjes door de naald gestuurd om te controleren hoe dicht de injectie bij de zenuw is en zo de veiligheid te vergroten. Het kan zijn dat de vrijwilliger kortdurend deze stroompjes merkt doordat een spier beweegt of doordat de vrijwilliger een kleine tinteling voelt.

Het onderzoeksmiddel zorgt voor een plaatselijke verdoving van de arm door het aanbrengen van een blokkade van de zenuwen die naar de arm lopen, wat betekent dat het gevoel in de arm en de mogelijkheid om de arm te bewegen tijdelijk geblokkeerd is (sensorische blokkade en motorische blokkade). De vrijwilliger kan een tintelend of doof gevoel hebben. Als de vrijwilliger het tintelende en doof gevoel zo oncomfortabel vindt dat het stress of angst geeft dan zal de vrijwilliger een intraveneuze (in een ader) toediening van midazolam krijgen om dit te verhelpen. Bij de procedure van deze blokkade zal ook de huid bij de hals gedesinfecteerd worden om het risico op infectie te minimaliseren. Een van de risico's van de interscalenus plexus brachialis blokkade is een verlengde sensorische blokkade (geen gevoel van de arm) en verlengde motorische blokkade (geen mogelijkheid om de arm te bewegen). Als op Dag 3 de sensorische en motorische blokkade nog niet hersteld zijn, kan het verblijf in het onderzoekscentrum worden verlengd tot Dag 7 van het onderzoek om onder toezicht het herstel te volgen en om het risico op verwondingen te verkleinen. Dit verlies van het gevoel en beweging van de arm kan angst en wat paniek veroorzaken.

Naast de bedoelde blokkade van de zenuwen van de plexus brachialis, die voor verdoving zorgt in de schouder/arm, kunnen andere zenuwen door hun nabijheid ook geblokkeerd worden. Bij gebruik van de normale hoeveelheid aan lokale verdoving leidt dit vaak tot blokkade van de middenrifszenuw, met als resultaat

een tijdelijke verlamming van het middenrif. Het feit dat het middenrif tijdelijk niet kan bewegen heeft gewoonlijk weinig gevolgen voor de ademhaling van een gezonde persoon. Minder vaak ontstaat er een blokkade aan een stellatum ganglion (een deel van het sympathisch autonome zenuwstelsel) wat leidt tot het Horner syndroom (gekaracteriseerd door miose (kleine pupillen), ptosis (een hangend ooglid), en enophthalmus (een te diep liggend oog). Heesheid van de stem kan optreden als gevolg van blokkade van de zenuwen die de stembanden stimuleren. Gewoonlijk verdwijnen deze bijwerkingen weer als de blokkades van de zenuwen minder worden.

Het kan voorkomen dat slagaders of aders worden geraakt waardoor een bloeditstorting of zwelling kan optreden. Ook kan het zenuwweefsel zelf beschadigd worden door de naald zelf of door de toxiciteit van het lokale verdovingsmiddel wat potentieel zou kunnen leiden tot neurologische stoornissen, zoals bijvoorbeeld een langer durend verdoofd gevoel in de arm. Een blijvende complicatie zoals een permanent doof gevoel van de arm of een blijvend krachtsverlies of verlamming van de arm komt zelden voor. Doordat de interscalenus plexus brachialis blokkade in de buurt van de long plaatsvindt, kan een klaplong (ook wel pneumothorax genoemd) optreden. Een klaplong is een toestand waarbij er in de borstholte naast de long ook vrije lucht aanwezig is. Deze lucht drukt op de inwendige organen, dus ook op de long. Het optreden van een klaplong door de blokkade is zeldzaam.

Metingen

Bloedafname

Het inbrengen van de naald voor bloedafname en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn, een bloeding of een milde infectie veroorzaken op de plek waar de naald in de arm wordt gebracht. Een andere mogelijke reactie kan zijn dat de vrijwilliger zich duizelig voelt of een licht gevoel krijgt in het hoofd. Zeldzame complicaties tijdens of na een bloedafname zijn flauwvallen, bloedprop, infecties, ontsteking van de ader, littekenvorming in de ader, zenuwschade en onopzettelijk aanprikken van een slagader. Alles bij elkaar nemen we ongeveer 200 milliliter bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 milliliter bloed per keer afgenomen. Om medische redenen kunnen extra bloedafnames worden afgenomen.

ECG elektroden

Voor het bewaken van het hartritme worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de borst en de buik geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Kwantitatief sensorische (zintuiglijke) testen

De overige procedures die worden gebruikt voor het onderzoeken van aanraking, koude en warmte gevoel, en tijdens de pijntesten, zoals mechanische, koude en warmte pijn testen, worden veelvuldig gebruikt in onderzoeken met gezonde vrijwilligers. Ondanks dat ze pijnlijk zijn, worden ze over het algemeen goed

verdragen en duren ze kort genoeg om geen risico te vormen voor de gezondheid of het welzijn van de gezonde vrijwilligers.

Contactpersonen

Publiek

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6
Aachen 52078
DE

Wetenschappelijk

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6
Aachen 52078
DE

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)

- Mannelijke vrijwilligers, 18 -55 jaar, inclusief;- BMI tussen 20.0 kg/m² en 30.0 kg/m² inclusief, met een minimaal gewicht van 60.0 kg;- Vrijwilligers in gezonde toestand zoals bepaald op basis van eerdere/gelijktijdige ziekten, fysieke en laboratoriumonderzoeken ;-

Niet rokend of niet meer rokend dan 10 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijgend aan hepatitis B, hepatitis C, of HIV/AIDS. Indien gedurende 1 maand voorafgaand aan de keuring is deelgenomen aan een ander geneesmiddelenonderzoek, er meer dan 100 mL bloed is afgenomen tussen de keuring en binnenkomst in het PRA onderzoekscentrum behalve bloed dat afgenomen is voor dit onderzoek, er meer dan 500 mL bloed is afgenomen gedurende de 3 maanden voorafgaand aan de keuring.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-11-2016
Aantal proefpersonen:	111
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neosaxitoxine
Generieke naam:	n.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2018

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2016-003958-33-NL

NL63010.056.17