

Ketanest in septische shock

Gepubliceerd: 31-12-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Eerste doel: ketanest inductie en sedatie vergelijken met etomidat inductie en sedatie met midazolam en fentanyl op hemodynamische, ventilatoire en endocriene parameters gedurende de eerste 2 uur na intubatie. We verwachten dat (herstel van) een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32350

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KISS

Aandoening

- Overige aandoening
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Aandoening

ernstig zieke intensive care patienten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ketamine-S, ketanest, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Centraal veneuze druk

Hartfrequentie en bloeddruk

Mean arterial pressure (MAP)

Urine productie

ScvO₂ (centraal veneuze zuurstof saturatie)

Totale volumetherapie (som)

Inotropische ondersteuning

Vasopressor ondersteuning

Secundaire uitkomstmaten

1. ventilatoire en zuurstoftransport variabelen:

Beademingsdruk / FiO₂ / tidal volume / Bloedgas analyse / Lactaat/Hb

2. Ongewenste psychologische reacties:

Gedurende de observatieperiode wordt de medische status tot 24 uur na de inductie geregistreerd. Indien mogelijk wordt de patient gevraagd naar nadelige psychologische effecten zo spoedig mogelijk na ontwaken en na detubatie.

3. Bijnier respons

Voor inductie: serum cortisol, vrij cortisol, cortisol binding globulin, [Zn], albumine en eosinofielen.

6 en 24 uur na inductie: serum cortisol, vrij cortisol en 11-beta deoxycortisol
gevolgd door een synacthentest met metingen van totaal- vrij- en 11-beta
deoxycortisol na 30 en 60 minuten

4. Ontstekings parameters

Baseline, 6 en 24 uur: IL6, TNFa

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ketamine is een NMDA receptor antagonist die dissociatieve anesthesie geeft. Sinds de introductie van de S(+) enantiomer, ketanest, in 1990, is er een hernieuwde belangstelling voor de klinische toepasbaarheid van dit medicijn. Ketanest is geassocieerd met minder bijwerkingen(1). Patienten met sepsis of septische shock ontvangen therapie volgens de 'surviving sepsis campaign guidelines' (2,3), gericht op het zo snel mogelijk herstellen van de normale circulatie. Ketanest kan daaraan bijdragen.

Het eerste mogelijke voordeel is cardiovasculaire stabiliteit. Alle middelen voor inductie, inclusief ketanest, veroorzaken cardiodepressie. Echter, ketamine lijkt het minste cardiodepressie te veroorzaken (4). Ketanest veroorzaakt een, door het centraal zenuwstelsel aangestuurde, toename van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel. Hierdoor worden de cardiodepressieve effecten teniet gedaan. Dus in tegenstelling tot andere middelen wordt bij ketanest gedurende de inductie meestal een verhoogde cardiac output en bloeddruk waargenomen. Enige terughoudendheid is op zijn plaats bij het gebruik van ketanest bij patienten in een kritieke toestand met een catecholamine depletie (5), omdat deze niet in staat zijn tot het verder activeren van hun sympathische zenuwstelsel. Een gerandomiseerde clinical trial hierover is nooit uitgevoerd.

Van der Linden et al.(7) vonden de cardiovasculaire stabiliteit gedurende sedatie met ketamine beter dan met andere anesthetica in een studie met honden met septische shock. Opvallend in hetzelfde onderzoek was dat ketamine de minst kwalijke effecten leek te hebben op de hypoxische weefsels, omdat alleen in de ketamine groep de lataatspiegels daalden. Het is ook goed voorstelbaar dat, in plaats van het toedienen van exogene catecholaminen, stimulatie van het sympathisch zenuwstelsel bijdraagt aan het herstel van de normale fysiologie. Het tweede mogelijke voordeel is het behoud van spontane ventilatie en bronchodilatatie. Het eerste zorgt voor behoud van de diafragma tonus, waardoor

atelectase wordt voorkomen. Het laatste wordt mogelijk veroorzaakt door zowel directe effecten op de gladde spieren van de luchtwegen en indirecte effecten door de toegenomen sympaticusactiviteit. Bronchodilatatie reduceert de weerstand van de luchtweg. Het behoud van spontane ventilatie en bronchodilatatie samen onderhoudt, en verbetert mogelijk, de compliance. Het is de vraag of dit effect belangrijk genoeg is om te kunnen meten bij septische patienten. Het derde mogelijke voordeel is de anti-inflammatoire werking van ketanest. Mazar et al. (8) zagen bij muizen met sepsis dat ketamine de mortaliteit reduceerde en leucocyten, tumor necrose factor α (TNF α) en interleukine (IL) 6 levels herstelden. Roytblat et al. (9) zagen dat een enkele dosis ketamine (0.25 mg/kg) vóór cardiopulmonaire bypass (CPB) de toename van serum IL6 gedurende en na coronary bypass grafting (CABG) onderdrukte. Bovendien zagen Bartoc et al. (10), na CPB bij mensen, dat ketamine (0.5 mg/kg) bijdraagt aan de toename van C-reactive protein (CRP), IL6 and IL10 terwijl de vasodilatatie afneemt. Door deze voordelen lijkt ketanest een goed middel voor inductie en sedatie bij patienten met sepsis die beademd moeten worden. Echter, voor zover wij weten, en zoals al eerder is opgemerkt (11), is hierover nooit een gerandomiseerde klinische trial uitgevoerd. De meeste artsen gebruiken bij patienten met septische shock voor inductie etomidate, vanwege het gunstige effect op de cardiovasculaire stabiliteit. Echter, de laatste jaren is er toenemend bewijs dat zelfs een enkele dosis etomidate bij nierinsufficiëntie kan veroorzaken (12,13). Het toenemende bewustzijn over de bijwerkingen van etomidate en het groeiende bewijs voor de mogelijke voordelen van ketanest inductie bij ernstig zieke, septische patienten zetten aan tot een onderzoek waarbij deze twee middelen worden vergeleken.

Doel van het onderzoek

Eerste doel: ketanest inductie en sedatie vergelijken met etomidate inductie en sedatie met midazolam en fentanyl op hemodynamische, ventilatoire en endocriene parameters gedurende de eerste 2 uur na intubatie.

We verwachten dat (herstel van) een goede circulatie sneller en met minder inotropische ondersteuning, volumetherapie en bloedtransfusie kan worden bereikt na inductie met ketanest.

Tweede doel: We verwachten dat de nier niet onderdrukt wordt door inductie van anesthesie met ketanest, in tegenstelling tot inductie met etomidate.

Onderzoeksopzet

prospective single center randomized not-blinded clinical trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemende patienten worden at random verdeeld over een ketanest (K) en etomidate (E)

groep. De patiënten in de K groep worden in slaap gemaakt met ketanest (1.0 mg/kg) en rocuronium 1.2 mg/kg, en vervolgens in slaap gehouden met ketanest (1-3mg/kg/h). De patiënten in de E group worden in slaap gemaakt met etomidate 0.2 mg/kg en rocuronium 1.2 mg/kg, en in slaap gehouden met midazolam (4-10 mg/h) en fentanyl (100ug/h). De onderhouds doseringen worden getitreerd naar effect. Twee uur na aanvang van de slaap (i.e. begin van de interventie) zal in de K groep het onderhoud met ketanest worden gewijzigd in midazolam and fentanyl. Onderhoud met midazolam en fentanyl moet worden gecontinueerd gedurende minimaal 22 uur zodat ongewenste psychologische bijwerkingen kunnen worden voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

Ketamine staat bekend om zijn psychologische bijwerkingen. Ketanest is geassocieerd met minder bijwerkingen (1). Er wordt aangenomen dat de nadelige psychologische reacties alleen optreden bij het bijkomen van een ketanest-anesthesie. De nadelige psychologische reacties (incidentie tussen 3-100%) bestaan uit hallucinaties, wanen, verwarrende en levendige dromen en zijn kortdurend. Deze reacties zijn (gedeeltelijk) te voorkomen met midazolam. Er zijn geen data bekend over de adequate dosis of duur van de benodigde midazolamtoediening.

In dit onderzoek wordt ketanesttoediening gestaakt 2 uur na inductie van de anesthesie, en vervangen door fentanyl. Midazolam en fentanyl zullen tenminste gedurende 23 uur continu worden gegeven om mogelijke psychologische bijwerkingen te voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
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)

1. voldoet aan SIRS criteria met waarschijnlijk infectieuze oorzaak
2. moet beademd worden
3. zal op IC geintubeerd worden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. <18 jaar en >80 jaar oud.
2. symptomatisch coronairlijden.
3. binnen 4 uur zal operatie plaatsvinden.
4. gebruikt reeds corticosteroiden
5. zwanger.
6. pulmonale hypertensie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2008
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ketanest
Generieke naam:	Ketamine-S
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EUCTR2008-002598-11-NL

NL22992.029.08