

Farmacokinetiek en farmacodynamiek van esketamine bij langdurige sedatie van kinderen op de intensive care

Gepubliceerd: 03-11-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Dit exploratieve observationele onderzoek heeft tot doel de PK en PD van esketamine tijdens langdurige sedatie van kinderen op de Intensive Care Kinderen te karakteriseren. De relatie tussen de dosis en de bereikte plasmaconcentraties van esketamine...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35741

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK - PD van esketamine bij sedatie van kinderen

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

sedatie

Aandoening

Sedatie bij intubatie tbv beademing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: esketamine, farmacokinetiek, kinderen, sedatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De PK parameters van esketamine: klaring, verdelingsvolume en halfwaardetijd.
2. De PD parameters van esketamine: EC50 (concentratie bij 50% van het maximale effect), Emax (maximale effect). Deze parameters beschrijven de relatie tussen de plasmaconcentratie van esketamine en het sedatief effect zoals vastgesteld met de COMFORT-B score.

Secundaire uitkomstmaten

Inter- en intra-patient variabiliteit van de PK en PD parameters van esketamine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wanneer ernstig zieke kinderen gedurende langere tijd een sedativum toegediend krijgen kan gewenning optreden bij het gebruik van één middel. Daarnaast kan bij vermindering van de dosering in een later fase abstinentiesymptomen optreden. Sinds 2008 is esketamine (Ketanest-S®) opgenomen in het sedatieprotocol van de afdeling Intensive Care Kinderen van het Emma Kinderziekenhuis. Volgens dit protocol wordt het toegepast als kinderen langer dan 1 week gesedeerd moeten worden of pijnbestrijding nodig hebben. Het sedatieprotocol is afkomstig uit het Bristol Royal Hospital for Children in the UK. Volgens dit protocol worden kinderen gedurende beademing gesedeerd met

intraveneus toegediende sedativa waardoor de beademing vergemakkelijkt wordt. Om abstinentie- en tolerantie verschijnselen te voorkomen wordt er iedere week een switch gemaakt naar een ander sedativum; dit vindt plaats volgens een vast schema. Onlangs is in het AMC besloten elke 5 dagen te switchen in plaats van elke 7 dagen vanwege de waargenomen tolerantie op dag 6 en 7 bij gebruik van morfine. Volgens dit protocol wordt behandeld met morfine en midazolam op dag 1 tot en met 5. Wanneer laneger sedatie nodig is wordt op dag 6 tot en met 10 esketamine toegediend in een dosering tot 1.2 mg/kg/uur in combinatie met lorazepam in 4 dd $0.05 * 0.1$ mg/kg iv of oraal, of continu iv $0.003 * 0.01$ mg/kg/uur. Bij verdere sedatie wordt geswitched naar een andere combinatie op dag 11 tot en met 15. Op dag 16 tot en met 20 wordt esketamine en lorazepam weer toegediend. Routinematig wordt de mate van sedatie beoordeeld met behulp van de COMFORT-B score, die hiervoor gevalideerd is.

Uit de klinische praktijk blijkt dat een ketamine dosering van 1.2 mg/kg/uur niet de gewenste mate van sedatie tot gevolg heeft. Echter, door ontbreken van onderzoeksgegevens op dit gebied, is het niet duidelijk of het verhogen van de dosering mogelijk is. Onderzoek naar de farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van esketamine bij continue toediening bij kinderen, zou het uitgangspunt kunnen vormen voor het opstellen van een nieuw doseringregime waarmee hogere adequate sedatie kan worden verkregen.

Doel van het onderzoek

Dit exploratieve observationele onderzoek heeft tot doel de PK en PD van esketamine tijdens landurige sedatie van kinderen op de Intensive Care Kinderen te karakteriseren. De relatie tussen de dosis en de bereikte plasmaconcentraties van esketamine en norketamine wordt vastgesteld, evenals de variatie binnen en tussen de kinderen (intra- en inter-patiënt variabiliteit). Daarnaast wordt de relatie tussen de plasmaconcentraties en de mate van sedatie, gemeten met de COMFORT-B score, vastgesteld. Op basis van de gevonden concentratie effect relatie wordt een streefconcentratie gedefinieerd waarbij optimale sedatie bij kinderen wordt bereikt. Op basis van deze streefconcentratie kan een doseringsregime worden gedefinieerd waardoor het therapeutische effect wordt geoptimaliseerd.

Onderzoeksopzet

De studie betreft een observationeel onderzoek dat tot doel heeft de PK en PD te beschrijven van esketamine tijdens landurige sedatie van kinderen op de Intensive Care Kinderen van het Emma Kinderziekenhuis (EKZ) te Amsterdam. Sedatie wordt uitgevoerd conform het routine sedatieprotocol.

Inschatting van belasting en risico

De patient ontvangt de standard of care. Deelname aan dit onderzoek heeft op geen enkele wijze gevolgen hebben voor de behandeling en zorg voor de patient.

De enige interventie is een toelaatbare bloedafname van 7 ml over 2 weken uit een reeds aanwezige arteriele of centrale lijn.

Tijdens de continue intraveneuze toediening van esketamine zullen maximaal 7 bloedmonsters van 0,5 ml afgenomen worden verdeeld over 5 dagen. Twee samples worden afgenomen na het stoppen van de esketamine toediening (1 en 4 uur na het stoppen). De overige samples kunnen at random, vaak in combinatie met andere laboratoriumbepalingen afgenomen worden, gemiddeld 1 per dag.

Als de sedatie langer dan 15 dagen duurt zal het kind voor de tweede maal een continue intravenueuze infusie van esketamine krijgen in dezelfde dosering als in periode 2, namelijk tot 1.2 mg/kg/uur. Tijdens deze week worden opnieuw maximaal 7 bloedmonsters afgenomen van 0,5 ml volgens hetzelfde schema.

De totale hoeveelheid bloed die in het kader van de studie wordt afgenomen is 7 ml en daarmee minder dan 5% van het circulerend volume van het kind. Bij een pasgeboren kind van 4 kg met een circulerend volume van 85 ml/kg komt de totale bloedafname neer op 2% van het circulerend volume, en valt daarmee ruim binnen de grens. Deze grens wordt als medisch acceptabel gezien als het gaat om afname van bloed bij kinderen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Sedatie met ketamine en lorazepam volgens het protocol: Sedatie en pijnbestrijding bij beademing > 1 week
2. Aanwezigheid van arteriële of centrale lijn voor bloedafname.
3. Aanwezigheid van informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een contra-indicatie voor het gebruik van ketamine leidt tot exclusie:
** Indien verhoging van de intracraniale druk tot een ernstig risico leidt.
** In geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel
2. Geen informed consent

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 19-09-2011
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
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	ID
CCMO	NL37012.018.11