

# Nicotine Vervangende Therapie op de Intensive Care: een gerandomiseerde, gecontroleerde pilot studie.

Gepubliceerd: 07-06-2012 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het bepalen van de veiligheid en effectiviteit van transdermale nicotine vervangende therapie in mechanisch beademd, rokende IC-patiënten.

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39987

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

NicGoWell

### Aandoening

- Overige aandoening
- Delirium (incl. verwarring)

### Synoniemen aandoening

nicotine onttrekking, Nicotine ontwenning

### Aandoening

Nicotine ontwenning

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei

**Overige ondersteuning:** Gelderse Vallei Ziekenhuis te Ede

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Delier, Intensive Care, Nicotine ontwenning, Nicotine Vervangende Therapie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- 30 dagen mortaliteit

### Secundaire uitkomstmaten

- Aantal uren zonder mechanische beademing op dag 30
- Intensive Care mortaliteit
- Ziekenhuis mortaliteit
- 90 dagen mortaliteit
- Verblijfslocatie op dag 30 en dag 90 (Intensive Care, ziekenhuisafdeling, verpleegtehuis, verzorgingstehuis, revalidatiecentrum, thuis, overleden)
- Totale maximale SOFA-score (de som van de slechtste scores voor elk orgaan systeem gedurende de IC-opname)
- Delta SOFA-score (totale maximale SOFA-score minus totale opname SOFA-score)
- Mean RASS-score
- Hoogste RASS-score
- Laagste RASS-score
- Aantal uren met een RASS-score buiten de streefwaarden ( $<-3$  and/or  $>+1$ )
- Aantal uren met een RASS-score buiten de streefwaarden ( $<-3$  and/or  $>+1$ ) gedeeld door de totale sedatie-duur

- Aantal uren met een delier
- Aantal autodeslubaties
- Aantal door de patiënt verwijderde catheters
- Aantal nieuwe nosocomiale infecties
- Totale dosis sedativa en analgetica
- Totale dosis antipsychotica
- Aantal uren fixatie
- Aantal uren zonder sedatie
- Totale duur Intensive Care opname
- Totale duur ziekenhuisopname

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd blijft roken de belangrijkste oorzaak van te voorkomen ziekten en vroegtijdig overlijden. Er zijn ongeveer 1.2 biljoen rokers in de wereld, waarvan de helft zal overlijden aan ziekten veroorzaakt door het roken. Roken zorgt voor 5 miljoen doden per jaar en gezien de huidige trend zal dit aantal stijgen naar 10 miljoen in 2025.

Onthouding van deze zeer verslavende tabaksproducten kan leiden tot ontwenningsverschijnselen.

In een observationeel onderzoek vond men een hogere incidentie van agitatie bij mechanisch beademde, rokende patiënten. Daarnaast was er sprake van toename van door de patiënt verwijderde catheters en tubes en noodzaak tot meer sedativa, analgetica, neuroleptica en fixatie. Het zou mogelijk kunnen zijn dat bovenstaande bevindingen worden veroorzaakt door nicotine ontwenning. Deze nicotine ontwenningsverschijnselen zijn niet levensbedreigend voor gezonde en in het ziekenhuis opgenomen volwassenen. Er bestaat echter onduidelijkheid ten aanzien van de veiligheid en effectiviteit van nicotine vervangende therapie voor de behandeling van nicotine ontwenningsverschijnselen bij levensbedreigde, rokende patiënten.

Mayer schreef een case-report over vijf rokende patiënten met een levensbedreigende neurologische aandoening. Bij deze patiënten was sprake van een persisterend hyperactief delier welk dramatisch verbeterde op het geven een

21 mg nicotine pleister.

Lee and Afessa beschreven in een retrospectief onderzoek een verhoogde mortaliteit bij medische IC-patiënten met nicotine vervangende therapie. Dit werd bevestigd door een retrospectief onderzoek welk een verhoogde mortaliteit beschrijft bij patiënten met nicotine vervangende therapie opgenomen op een IC voor cardiothoracale chirurgie. Echter, twee andere onderzoeken vonden geen verschil of juist een lagere mortaliteit bij levensbedreigde patiënten met nicotine vervangende therapie in vergelijking met patiënten zonder een nicotine pleister.

Vanwege deze tegenstrijdige resultaten en de afwezigheid van een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van transdermale nicotine toediening in de levensbedreigde, rokende patiënt willen we dit onderzoek uitvoeren.

## **Doel van het onderzoek**

Het bepalen van de veiligheid en effectiviteit van transdermale nicotine vervangende therapie in mechanisch beademd, rokende IC-patiënten.

## **Onderzoeksopzet**

### Studie design

Nationaal, multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind, parallel-groep, pilot studie.

### Studie beschrijving

De patiënt of wettelijk vertegenwoordiger zal om toestemming worden gevraagd voor deelname aan het onderzoek. Indien het toestemmingsformulier is getekend zullen de mechanisch beademd, actief rokende IC-patiënten worden geselecteerd op de inclusie- en exclusiecriteria. Bij screening zullen de volgende gegevens worden gedocumenteerd: leeftijd, geslacht, soort patiënt (medisch, trauma of chirurgisch), verblijfslocatie voor opname, primaire diagnose, rookgedrag, alcohol- en drugsgebruik, voorgeschiedenis, huidige aandoeningen, medicatiegebruik. De SOFA score (vanaf IC-opname tot 24 uur daarna of tot randomisatie indien dit binnen 24 uur na opname plaats vindt) zal worden bepaald. Patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria zullen worden gerandomiseerd naar de nicotine pleister of de controle pleister. Bij start van het studieproduct zal de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II and APACHE-IV) score worden bepaald. Vanaf het begin van de studie tot ontslag van de IC of dag 30 zullen dagelijks de RASS score, CAM-ICU score en DOS score worden afgenomen. Daarnaast zullen vanaf het begin van de studie tot ontslag uit het ziekenhuis of dag 30 het aantal en type infecties worden bijgehouden volgens de CDC-criteria, de adverse events en alle toegediende medicatie.

Voorafgaand aan de eerste gift van het studieproduct zal bloed en urine worden afgenomen voor de bepaling van serum cotinine en NNAL concentraties. Daarnaast

zal bloed worden afgenomen en bewaard om eventueel na afloop van het onderzoek te worden gebruikt ter verklaring van de onderzoeksresultaten.

In het geval van ontslag van de IC of op dag 30 zal de beademingsduur, mortaliteit en ontslag worden gedocumenteerd.

Na 90 dagen zal er een follow-up plaatsvinden ter documentatie van de mortaliteit, opnameduur op de IC en de ziekenhuisafdeling en de verblijfslocatie van de patiënt.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Het test product bestaat uit een nicotine pleister welk wordt aangebracht op de huid en 14 of 21 mg nicotine afgeeft per 24 uur. Zowel de patienten in de interventie groep als mede de patienten in de controle groep krijgen een ondoorzichtige pleister ('blinderingspleister') opgeplakt, welk bij de interventie groep over het test product zal worden aangebracht. Dit met het oog op de dubbele blindering. Binnen 48 uur na IC-opname zal een nicotine pleister dan wel een blinderingspleister worden aangebracht op de onbeschadigde huid. Elke 24 uur zal zowel de nicotine pleister als de blinderingspleister worden vervangen door een nieuwe. Het aanbrengen van de studie producten stop op dag 30 van de IC-opname of bij ontslag van de Intensive Care.

## **Inschatting van belasting en risico**

Voor start van het studie product zal er bloed worden afgenomen uit een al aanwezige arteriële lijn. Daarnaast zal er urine worden afgenomen uit een al aanwezige catheter a demeure. Verder zal het rookgedrag en alcoholgebruik worden bepaald aan de hand van de Fagerström Test of Nicotine Dependence en Alcohol Use Disorders Identification Test. Indien de patiënt wilsonbekwaam wordt bevonden zullen deze laatste twee testen worden voorgelegd aan de wettelijk vertegenwoordiger.

De huidige routine IC-zorg maakt gebruik van een aantal scoringslijsten, zoals de RASS score, CAM-ICU score, DOS score, Behavior Pain Scale en Numeric Rating Scale. De uitslagen van deze scoringslijsten worden gedocumenteerd in de onderzoeksmap. Dit is dus geen extra belasting voor de patiënt. Volgens de huidige routine IC-zorg wordt dagelijks bloed afgenomen. Uit deze bloedmonsters zullen dagelijks een aantal waarden worden bepaald ter berekening van de SOFA score. Er wordt dus geen extra bloed afgenomen.

Na 90 dagen zal er contact worden opgenomen met de patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger om navraag te doen over de locatie van de patiënt en evt overlijden.

Gezien het gebruik van nicotinepleisters als test product lopen alle proefpersonen het risico op de volgende bekende bijwerkingen: huid irritatie, slapeloosheid, hoest- en hikkachten, misselijkheid, braken, hoofdpijn, hartkloppingen en maag/darmklachten.

Als mogelijke bijwerking van het controle product zal er huidirritatie kunnen optreden.

Gedurende het onderzoek zullen de proefpersonen geen Nicotine Vervangende Therapie mogen ontvangen. Hoewel er geen literatuur voor handen is die dit ondersteunen zou onthouding van nicotine vervangende therapie mogelijk kunnen leiden tot meer agitatie en een verhoogde kans op een delier.

Er is sprake van een minimale belasting bij een risico op zover bekend lichte bijwerkingen. Daarnaast is er geen mogelijkheid om dit onderzoek uit te voeren bij levensbedreigde, wilsbekwame patiënten. Verder is het zaak om via een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblinde pilot studie duidelijkheid te verschaffen t.a.v. de effectiviteit en veiligheid van de veelgebruikte nicotine vervangende therapie op de intensive care. Mede gezien de elkaar tegensprekende studies en de afwezigheid van een RCT. Enerzijds als doel om de toekomstige IC-patiënt te beschermen tegen evt schadelijke effecten van nicotine vervangende therapie. Anderzijds om de toekomstige IC-patiënt bij gebleken positieve effecten geen bewezen effectieve en veilige behandeling te onthouden. Zoals u in het protocol kunt terugvinden is er een veilig onderzoeksklimaat gecreëerd, waarbinnen het onderzoek zal plaatsvinden.

## Contactpersonen

### Publiek

Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei

Willy Brandtlaan 10  
Ede 6716 RP  
NL

### Wetenschappelijk

Ziekenhuisvoorzieningen Gelderse Vallei

Willy Brandtlaan 10  
Ede 6716 RP  
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)

Elke patiënt die opgenomen wordt op de intensive care moet voor deelname voldoen aan alle onderstaande criteria :

- Ernstig zieke, actief rokende patiënt
- Mechanisch beademd
- Start met het studie product binnen 48 uur na opname op de intensive care
- Verwachting meer dan 48 uur te worden beademd na start studie product

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke patiënt die opgenomen wordt op de intensive care en voldoet aan een of meer van de onderstaande criteria kan niet deelnemen aan de studie:

- Jonger dan 18 jaar
- Patiënt of wettelijk vertegenwoordiger weigert deelname
- Zwanger
- Vrouwen die borstvoeding geven
- Acuut myocardinfarct
- Instabiele of verslechterende angina pectoris
- Ernstige cardiale aritmieën
- Voorgeschiedenis met dementie of psychoses
- Neurologische aandoening bij opname die mogelijk leidt tot confounding van de uitkomstmaten (TSH, CVA, ICH/SAH, epilepsie, meningitis, encephalitis, intracraniele tumor/ruimte innemend proces)
- Binnen twee weken voor opname een of andere vorm van nicotine vervangende therapie ontvangen
- Verstaat geen Nederlands
- Ernstig gehoorsverlies
- Stervende
- Bekende overgevoeligheid voor nicotine of een van de componenten van het transdermale therapeutische systeem
- Overgevoeligheid voor pleisters
- Deelname aan een andere studie
- Gegeneraliseerde acute of chronische huidaandoening

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 4                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-07-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 70                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                 |
| Merknaam:       | Nicotinell TTS 20, pleister met gereguleerde afgifte 35 mg   |
| Generieke naam: | Nicotine pleister 14 mg/24 uur                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                 |
| Merknaam:       | Nicotinell TTS 30, pleister met gereguleerde afgifte 52,5 mg |
| Generieke naam: | Nicotine pleister 21 mg/24 uur                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering       |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 07-06-2012       |
| Soort:          | Eerste indiening |



|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 07-06-2013                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 23-06-2014                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## 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            | EUCTR2011-002458-29-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01362959            |
| CCMO               | NL36998.041.11         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 01-08-2016 |
| Totaal aantal deelnemers: | 47         |

### Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries