

# Leeftijdsafhankelijkheid van het effect van midazolam op de kinder intensive care: een prospectieve, observationele, klinische studie

Gepubliceerd: 23-07-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

1. Is het effect van midazolam leeftijdsafhankelijk bij langdurige sedatie op de kinder IC? 2. Zo ja, is de onderliggende oorzaak hiervan in de farmacokinetiek van midazolam te vinden?

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening                                  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31394

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

midazolam behoefte op de kinder intensive care

## Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

slaap medicatie

### Aandoening

betreft kinderen opgenomen op een kinder intensive care afdeling met een diversiteit aan aandoeningen

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** VUmc fondsenwerving;project KICK

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** kinder intensive care, kinderen, midazolam, sedatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Gegevensverzameling: Van elke geïnccludeerde patiënt worden de volgende algemene gegevens verzameld: demografische gegevens, de opnamedatum en tijd, diagnose, de duur van de opname, de duur van de kunstmatige beademing, dys- of prematuriteit, de ernst van ziekte bij opname (hierbij wordt gebruik gemaakt van de Pediatric Index of Mortality (PIM) en Pediatric Risk of Mortality (PRISM) scores), en medicatiegebruik dat van invloed kan zijn op de farmacokinetiek van midazolam. Daarnaast worden van elke patiënt enkele laboratoriumwaarden dagelijks om 08.00 uur routinematig bepaald en geregistreerd, betreffende nierfuncties (ureum, kreatinine) en leverfuncties (ASAT, ALAT, bilirubine, gamma-GT, LDH, albumine). Tevens wordt dagelijks het lichaamsgewicht geregistreerd.

Studieprotocol: Op de kinder IC van het VUmc in Amsterdam wordt een sedatieprotocol gehanteerd. Van elke geïnccludeerde patiënt worden gegevens verzameld van voor de kinder IC-opname: eventuele duur van kunstmatige beademing en eventuele dosis midazolam toediening tijdens verblijf op de operatiekamer of ander ziekenhuis. Het is van belang dat er nauwkeurig

geregistreerd wordt vanaf het eerste moment van midazolam toediening, dat is  $t=0$ .

De totale dosis midazolam in milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag wordt geregistreerd. Vanaf het moment dat informed consent verkregen is, starten de bloedafnames. Hierbij wordt het exacte tijdstip vermeld. Gedurende drie dagen wordt drie maal per dag tijdens de vaste labrondes (06.00, 14.00 en 22.00 uur) en bij wijziging van de dosering via een arteriële of centraal veneuze lijn, door de verpleegkundige, een bloedmonster van ongeveer 1 milliliter afgenomen. Daarnaast worden ook bloedmonsters afgenomen vanaf het moment dat gestart wordt met het afbouwen van de midazolam dosering. Er worden dan maximaal drie bloedmonsters van ongeveer 1 milliliter afgenomen met een interval van circa 3 uur per monster. In de bloedmonsters worden de midazolamspiegel en de spiegel van haar metabolieten 1-hydroxymidazolam (deze wordt bepaald uit het verschil tussen de spiegels voor en na glucuronidering) en 1-hydroxymidazolamglucuronide bepaald in het laboratorium KFA middels een gevalideerde bepalingmethode. De detectiegrens van 5 ng/ml van de bepalingmethode is voldoende op grond van de te verwachten bloedspiegels bij continue toediening van midazolam en de bekende dosis-effect relaties. Bovendien is deze grens geschikt voor het geringe volume van het bloedmonster dat beschikbaar is van de kinderen.

Vóór elke bloedafname wordt door de verpleegkundige een variant van de COMFORT-score, de COMFORT-Behavioural-score (COMFORT-B), afgenomen. Dit is een

gevalideerd scoresysteem, specifiek ontwikkeld voor pediatrische intensive care patiënten. Hierbij worden zes variabelen (spiertonus, gezichtsspanning, alertheid, kalmte, ademhalingsgedrag en lichaamsbeweging) gescoord van 1 (geen lijden) tot 5 (ernstig lijden). Door deze scores op te tellen en te vergelijken met cut-off scores is op te maken of een kind optimaal, onder-, of overgesedeerd is. In totaal zijn er 30 punten te scoren (er zijn immers 6 variabelen maal maximaal 5 punten). Scores gelijk aan of lager dan 10 duiden op oversedatie, terwijl scores gelijk aan of hoger dan 23 duiden op ondersedatie (7). De COMFORT-B-score is binnen de afdeling gevalideerd: de verpleegkundigen zijn hierin getraind en er is geen grote intervariabiliteit; de kappawaarde is 0,88.

Onder het optreden van tolerantie wordt verstaan een toename van de totale dagelijkse dosis midazolam per kilogram lichaamsgewicht voor het bereiken van dezelfde COMFORT-B-score en de noodzaak tot het gebruik van extra sedatieve middelen.

Statistische bewerking gegevens: Data zullen worden geanalyseerd met behulp van SPSS versie 11.0. De gemiddelde hoeveelheid midazolam per dag zal worden vergeleken tussen de verschillende leeftijden (Kruskal Wallis test). Met behulp van een multiple regressie analyse, met de hoeveelheid midazolam per dag als uitkomstmaat en leeftijd als covariaat, zal het effect van verdere confounders en covariaten worden bekeken. Vervolgens zal het leeftijdsafhankelijke effect en de mogelijke tolerantie die optreedt, worden

vergeleken met behulp van een random regressie analyse. Het verband tussen de farmacokinetiek (bloedspiegels) en de farmacodynamiek (COMFORT-B-scores) wordt geanalyseerd met behulp van NON-linear Mixed Effect Modelling (NONMEM), waarbij de leeftijd en het optreden van tolerantie als covariaten worden meegenomen (3,6). De invloed van de genoemde covariaten, met als belangrijkste leeftijd, wordt bepaald met de likelihood ratio test. Dit houdt in dat de invloed van de inclusie van een covariaat in het farmacokinetische model statistisch wordt getoetst. Bij een P-waarde  $< 0,01$  wordt de performance van het model met de covariaat als statistisch significant beter beschouwd.

Aantal te includeren patiënten: Patiënten van variërende leeftijden zullen worden geïnccludeerd in dit onderzoek. Om voldoende statistische power te bereiken, zullen we trachten een evenredig aantal patiënten per leeftijdscategorie te includeren. Op basis van literatuurgegevens is berekend dat in totaal 28 patiënten nodig zijn om een klinisch relevant verschil van 30% in de klaring aan te kunnen tonen. In de literatuur is gebleken dat het aantal van 28 patiënten, verdeeld over de leeftijdscategorieën, voldoende is om een populatiemodel te kunnen bouwen. Omdat de hypothese is dat vooral in de leeftijdscategorie van 1 tot 4 jaar de ontwikkeling van het enzymstelsel de meeste invloed op de farmacokinetiek zal laten zien, dient tenminste 50% van de onderzoekspopulatie in deze leeftijdscategorie te vallen. Wij streven ernaar de volgende aantallen per leeftijdsgroep te includeren: 5 kinderen in de leeftijdsgroep van 0 tot 1 jaar, 14 kinderen in de leeftijdsgroep van 1 tot 4 jaar en 9 kinderen in de leeftijdsgroep van 5 tot 12 jaar. Dit is ook een

representatieve afspiegeling van de leeftijdsverdeling van de opgenomen patiënten op de kinder IC.

Uitval van patiënten: Door gebruik te maken van NONMEM als analysetechniek kunnen patiënten met \*missing data\*, om welke reden dan ook, toch worden meegenomen in de analyses. Dit wordt echter enkel gedaan indien er van gedurende tenminste 48 uur gegevens beschikbaar zijn. Indien dit niet het geval is, wordt de patiënt alsnog geëxcludeerd. Uiteraard zullen er wel voldoende patiënten geïnccludeerd moeten worden met multiële meetpunten gedurende de volledige 3 dagen en gedurende het afbouwen van de midazolam dosering (dat wil zeggen bloedspiegel-bepalingen en COMFORT-B-scores).

#### Literatuurlijst

6. Swart EL et al. (2004) Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients.

Br J Clin Pharmacol 57: 135-45

7. Erwin Ista RN et al. (2005) Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT \*behavior\* scale.

Pediatr Crit Care Med 1: 58-63

## Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Op een kinder intensive care (IC) liggen kritisch zieke patiënten van 0 tot 18 jaar oud. Een belangrijk onderdeel van de zorg op de kinder IC is het geven van adequate sedatie om het lichamelijke en psychische comfort van de patiënt te verhogen en de benodigde behandelingen te kunnen toepassen. In het bijzonder is sedatie essentieel bij langdurige kunstmatige beademing, dat wil zeggen beademing langer dan 48 uur. Echter, er zijn nauwelijks studies verricht over langdurig gebruik van sedativa op een kinder IC. Dit heeft tot gevolg dat er ook geen (internationale) richtlijnen zijn voor het langdurig gebruik van sedatie op een kinder IC.

Het meest gebruikte sedatiemiddel op de kinder IC is midazolam, een benzodiazepine (1). Midazolam is een kortwerkend sedativum. Het middel wordt onder andere gebruikt bij kortdurende ingrepen, zoals intubatie, sedatie voor beeldvorming en beenmergpuncties. Onder deze omstandigheden heeft midazolam een sedatieve, angstremmende, anticonvulsieve, spierontspannende werking en geeft een retrograde amnesie (2). Midazolam wordt uit het lichaam geëlimineerd door een oxidatief metabolisme in de lever, waarbij het nog steeds werkzame 1-hydroxymidazolam gevormd wordt. Deze metaboliet wordt vervolgens geglucuronideerd tot 1-hydroxymidazolamglucuronide, waarna deze metaboliet door de nieren geklaard wordt (3).

Midazolam is het middel van eerste keuze op de kinder IC en wordt bij langdurig beademde kinderen via een continu infuus toegediend. Recent is gebleken, uit eigen retrospectief onderzoek, dat bij kinderen onder de 4 jaar binnen 48 uur na de start van de midazolam infusie de maximale dosis al toegediend werd. Dit in tegenstelling tot oudere kinderen. Daarnaast hadden deze jongere kinderen extra sedativa nodig om adequate sedatie te bereiken. De resultaten van het onderzoek suggereren dat er een leeftijdsafhankelijk effect is van midazolam tijdens langdurige toediening. De verklaring hiervoor is niet bekend. De oorzaak zou gevonden kunnen worden in de farmacokinetiek van midazolam: verschillen in de rijping van enzymsystemen en het verdeelings-volume (water-vetverhouding) (2,3,4).

Het is noodzakelijk verder onderzoek te doen om te zien of het leeftijdsafhankelijke effect van midazolam tijdens langdurige toediening bij kinderen ook prospectief aangetoond kan worden. Kennis over de invloed van

leeftijd is namelijk belangrijk om de gewenste diepte van sedatie te bereiken en te handhaven in kritisch zieke kinderen. Over- en ondersedatie moeten vermeden worden, in verband met aan de ene kant het optreden van bijwerkingen en ontweningsverschijnselen, en aan de andere kant het lichamelijke en psychische comfort van de patiënt en het moeten ondergaan van medische handelingen. Daarnaast moet er ook gekeken worden naar mogelijke oorzaken voor deze leeftijdsafhankelijkheid van het effect van midazolam.

1. Tobias JD (2005) Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann* 34: 636-645
2. Playfor S et al. (2006) Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 32: 1125-1136
3. de Wildt SN (2001) Developmental aspects of midazolam metabolism. ISBN: 90 77017 11 9
4. Prins S et al. (2006) Sedation and analgesia in de PICU: many questions remain. *Intensive Care Med* 32: 1103-11

## **Doel van het onderzoek**

1. Is het effect van midazolam leeftijdsafhankelijk bij langdurige sedatie op de kinder IC?
2. Zo ja, is de onderliggende oorzaak hiervan in de farmacokinetiek van midazolam te vinden?

## **Onderzoeksopzet**

Het betreft een prospectief, observationeel onderzoek. Het vindt plaats op de kinder IC en de KFA van het VUmc in Amsterdam

## **Inschatting van belasting en risico**

De extra belasting van het onderzoek voor de patiënt is het afnemen van maximaal 15 ml. bloed. Dit gebeurt via de reeds aanwezige arteriële of centraal veneuze lijn, zodat de patiënt nooit apart voor dit onderzoek geprikt hoeft te worden. Er zal steeds bekeken worden, zeker bij de jongste kinderen, of de totale hoeveelheid bloed die we afnemen (inclusief de bloedafnames voor klinische redenen), niet te hoog worden. De handelingen die bij dit onderzoek horen, behoren verder tot de normale zorg die aan alle opgenomen kinderen verleend wordt. De patiënt krijgt geen extra medicijnen en wordt ook geen medicijnen onthouden. Geen extra risico.

## **Contactpersonen**



## **Publiek**

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057  
1007 MB  
Nederland

## **Wetenschappelijk**

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057  
1007 MB  
Nederland

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## **Deelname eisen**

### **Leeftijd**

Kinderen (2-11 jaar)

### **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

Alle kinderen tussen 0 en 12 jaar, die tussen juli 2007 en juli 2008 op de kinder IC worden opgenomen en naar verwachting minimaal 48 uur kunstmatig beademd zullen worden, worden geïnccludeerd indien binnen 24 uur na opname informed consent verkregen is.

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

Indien midazolam niet het sedatiemiddel van eerste keus is, bij het gebruik van midazolam als anticonvulsivum (bv. bij epilepsie), indien geen arteriële of centraal veneuze lijn aanwezig is, indien er preëxistente nier- of leverfunctiestoornissen zijn. Daarnaast worden

kinderen met een neurotrauma, kinderen met spierverslapping en kinderen met psychomotorische retardatie geëxcludeerd, in verband met een onbetrouwbare COMFORT-B-score.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2007

Aantal proefpersonen: 28

Type: Verwachte 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     | NL16584.029.07 |