

Effect van esketamine op post-operatieve delier bij patienten die niet hartchirurgische procedures ondergaan.

Gepubliceerd: 11-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doel: Het primaire doel van deze studie is te onderzoeken of het gebruik van esketamine de incidentie van een POD bij oudere mensen vermindert welke gepland staan voor niet cardiale chirurgie. **Secundaire doel:** Het secundaire doel van deze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Delirium (incl. verwarring)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38654

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Esketamine en postoperatief delier.

Aandoening

- Delirium (incl. verwarring)
- Therapeutische verrichtingen en ondersteunende zorg NEG

Synoniemen aandoening

Verwardheid na niet hartchirurgische ingrepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Coolsingel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Delier, Esketamine, Niet cardiale chirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van een postoperatief delier.

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van esketamine op de bloedspiegel van een aantal biomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een Postoperatief delirium (POD) is een veel voorkomende en schadelijke complicatie na een grote operatie bij oudere patiënten. Door de toegenomen vergrijzing van de bevolking zal de incidentie blijven groeien. De incidentie van POD varieert sterk, met gerapporteerde percentages variërend van 25% bij buikoperaties tot 61% in orthopedische chirurgie. POD wordt in verband gebracht met een langere ziekenhuisopname, een toegenomen functionele achteruitgang en resulteert vaak in een heropname. Verschillende etiologische factoren zijn bekend welke de ontwikkeling van POD kunnen beïnvloeden: oudere leeftijd, dementie of andere cognitieve dysfunctie, systemische infectie, medicatie, ernstige traumata, alcoholmisbruik, anesthesie, langdurige gebrek aan slaap, diabetes mellitus en bloedarmoede. De verschillende anesthetica, gegeven gedurende de operatie, in combinatie met een inflammatoire reactie (geïnduceerd door operatie zelf) zijn van invloed op de ontwikkeling van POD. Esketamine, een NMDA receptor antagonist, staat bekend vanwege de dissociatieve anesthesie. In een lage dosering heeft het uitstekende pijnstillende eigenschappen en gunstige eigenschappen zoals bronchodilatatie. Een recent gerandomiseerd onderzoek bij cardio-chirurgische patiënten heeft aangetoond dat een enkele dosis van esketamine bij de inductie van de anesthesie de incidentie van POD met 90% kan verminderen.

Mogelijke werkingsmechanismen van esketamine:

Het mechanisme waardoor esketamine de incidentie van POD vermindert is onbekend. Esketamine kan fungeren als een neuroprotectieve drug door het voorkomen van beschadiging door exotoxinen en apoptose bij cerebrale ischemie. Daarnaast speelt onderdrukking van de inflammatoire reactie in het

centrale zenuwstelsel, veroorzaakt door een operatieve ingreep, een mogelijke rol. In een eerdere studie bleek dat bloed serum concentraties van de acute-fase inflammatoire marker C-reactief proteïne (CRP) lager waren in patiënten die esketamine kregen vergeleken met patiënten die placebo kregen. Wij stellen voor een meer gevoelige methode voor evaluatie van het CRP (high sensitive CRP) te gebruiken en daarnaast pro-inflammatoire stoffen zoals interleukine-6 ** (IL-6) en neopterine te bepalen. Het is bekend dat de operatie zelf een verhoging geeft van bloedspiegels van IL-6; dit cytokine is ook significant verhoogd in cardiochirurgische patiënten met postoperatief delirium. Neopterine wordt samen met reactive oxygen species (ROS) geproduceerd door geactiveerde cellen van het immuunsysteem waarbij neopterine ook de effecten van ROS kan versterken. Bij mensen wordt neopterine derhalve zowel als een indicator van de activering van het afweersysteem door trauma gezien, als ook een marker van oxidatieve stress door immuunactivatie. Van esketamine is aangetoond dat het het cholinerge zenuwstelsel kan beïnvloeden via het vrijkomen van acetylcholine. Hiermee kan het een rol spelen bij het herstel van de andere neurotransmitters en afwijkingen in de hersenen. Daarom stellen wij voor om de dopamine-metaboliët homovanillic acid (HVA) in onze studie groep te meten. De concentratie van HVA in bloed is een vrij goede indicator voor de veranderingen in het dopamine metabolisme in het centrale zenuwstelsel. Hoge plasma HVA spiegels weerspiegelen een verhoogd oxidatief metabolisme van dopamine in combinatie met een hogere productie van toxische metabolieten, zoals waterstofperoxide. In een eerdere studie van onze groep hebben wij aangetoond dat de concentratie van HVA verhoogd is bij delirante Alzheimer patiënten in vergelijking met niet delirante patiënten. Systemische inflammatoire processen resulteren tevens in een grote toename van de productie van vrije radicalen, dit in combinatie met een hoge dopamine afbraak zijn belangrijke neurodegeneratieve factoren die een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van het delirium bij oudere patiënten. Als laatste speelt Insuline-like growfactor 1 (IGF-1) een rol in de pathogenese van delirium; aangezien deze neuroprotectieve cytokine de andere cytotoxische cytokines kan remmen. Lage IGF-1 concentraties zijn geassocieerd met een verhoogde kans op de ontwikkeling van een delirium bij acuut zieke, oudere patiënten. Om te onderzoeken of esketamine effecten op het IGF-1 in het bloed heeft en daarmee de kans op een POD kan verkleinen, zullen we dit cytokine in onze patiëntenpopulatie bepalen.

Onze belangrijkste hypothese is dat

1. Een enkele dosis esketamine de incidentie van een postoperatief delirium vermindert bij patienten met een verhoogd risico op een postoperatief delier na niet-cardiale chirurgie.

Verder hebben we de hypothese dat

2. Als een enkelvoudige dosis van esketamine de incidentie van postoperatief delirium vermindert en dat deze geassocieerd is met een daling van de bloedspiegels van CRP, IL-6, neopterine en HVA in vergelijking met de placebo

groep. Daarnaast verwachten we dat IGF-1 verhoogd is in de groep patiënten die esketamine hebben gekregen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het primaire doel van deze studie is te onderzoeken of het gebruik van esketamine de incidentie van een POD bij oudere mensen vermindert welke gepland staan voor niet cardiale chirurgie.

Secundaire doel:

Het secundaire doel van deze studie is te onderzoeken of het gebruik van esketamine invloed heeft op relevante biomarkers in het bloed, die het inflammatie, oxidatieve stress en neuroprotectie proces weerspiegelen, dat geassocieerd wordt met een delirium.

Onderzoeksopzet

In deze dubbel blinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie willen wij 250 patiënten includeren. Het betreft patiënten met een leeftijd van 65 jaar of ouder, welke gepland staan voor een heup- of knie vervanging dan wel centrale- of perifere vaatchirurgie onder algehele narcose. Wij hebben voor deze types chirurgie gekozen omdat deze patiënten het hoogste risico hebben op het ontwikkelen van POD.

Om de effectiviteit van esketamine te beoordelen worden de deelnemers aan het onderzoek in 2 groepen verdeeld. Groep 1 krijgt een enkele dosis van 10 ml 0.9% NaCl. De interventiegroep krijgt een eenmalige dosis esketamine 0.5 mg/kg opgelost en aangevuld tot 10 ml NaCl.

Op de eerste, tweede en derde dag na de operatie zullen vragenlijsten afgenomen worden, waarmee de kans op een postoperatief delier ingeschat kan worden.

Vooraf aan de operatie en op de derde dag na de operatie zal een bloedafname verricht worden waarbij gekeken wordt naar specifieke 'biomarkers' welke geassocieerd zijn met een verhoogde kans op een postoperatief delier.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventiegroep zal een enkele dosering esketamine (0.5 mg/kg) ontvangen na de inductie van de anesthesie.

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel voor de deelnemer is dat in de interventiegroep mogelijk een

lagere kans verwacht wordt op het krijgen van een postoperatief delier. Mogelijke bijwerkingen worden niet verwacht, aangezien er slechts een enkele dosis esketamine gegeven wordt, welke geen bijwerkingen meer zal hebben aan het einde van de operatie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- De patient heeft toestemming gegeven voor deelname aan onderzoek.
- De patient is 65 jaar of ouder
- De geplande operatie valt onder heup- of knie vervanging, grote centrale vaatchirurgie of perifere vaatchirurgie, minimale duur van de ingreep 1 uur, minimale opnameduur van 3 dagen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patient heeft een ernstige systemische aandoening dat de activiteit beperkt en een bedreiging is voor het leven (ASA IV)
- De patient heeft een actuele psychische aandoening.
- De patient heeft een actieve infectie en/ of koorts is aanwezig.
- De patient is overgevoelig/ allergisch voor esketamine.
- De MMSE score van de patient is onder de 24.
- De operatie vindt plaats onder spinale anesthesie of een andere locoregionale techniek
- Verlengde sedatie na chirurgie die meer dan 24 uur duurt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-01-2014
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ketanest
Generieke naam:	Esketamine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2013-000956-16-NL
CCMO	NL43907.078.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	27-11-2014
Totaal aantal deelnemers:	70