

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, parallelgroep-, multicentrum-, fase-III-trial om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van clonidine(hydrochloride) voor de sedatie van kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot 18 jaar te evalueren

Gepubliceerd: 12-02-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primair: Het aantonen van non-inferioriteit van de sederende eigenschappen van continue intraveneuze toediening van clonidine vergeleken met de continue intraveneuze toediening van midazolam in mechanisch beademde kinderen en adolescenten (0 -

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42245

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CloSed

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Sedatie, slaapmedicatie

Aandoening

sedatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitätsklinikum Erlangen

Overige ondersteuning: Europese Unie- FP7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Clonidine, Kinder-Intensive Care, Sedatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is gedefinieerd als sedatiefalen in binnen de onderzoeksperiode (met een maximum van 7 dagen).

Sedatiefalen wordt gedefinieerd als:

Als de uitkomsten van de evaluatie van de mate van sedatie zijn;

Numerical Rating Scale (NRS) score <4 en COMFORT-B score >22

OF

Numerical Rating Scale (NRS) score <4 en COMFORT-B score ≤ 22 EN Nurse*s

Interpretation of Sedation (NISS) score 1

op het moment tijdens de studie dat er geen ophogingsmogelijkheid meer is voor de dosering van de onderzoeksmedicatie zoals beschreven in het ophogingsschema.

Secundaire uitkomstmaten

Primaire geschatte PK uitkomstmaten zijn klaring (CL), distributievolume (Vd), en intercompartementele klaring (Q). Overige parameters zijn Cmax, AUC, t_{1/2}, C_{steady state}, C_{trough}. PK-metingen worden gedaan door middel van schaarse opportunistische bloedafnames.

PK-PD-modelling zal proberen om de relatie tussen PK van onderzoeksmedicatie en sedatie (COMFORT-B-score) beter uit te lichten.

Het PK-PD-covariaatmodel zal demografische gegevens bevatten, evenals klinische eigenschappen en farmacogenetica.

De mate van onttrekking, bepaald door middel van de SOS-PD-schaal die 3 keer per dag zal worden gemeten in proefpersonen die sedativa en/of opioïden krijgen gedurende 5 dagen of langer, en in alle proefpersonen na het stoppen met de onderzoeksmedicatie gedurende 24 uur na toediening van de onderzoeksmedicatie.

De mate van delirium gemeten door de SOS-PD-schaal.

Reboundhypertensie door monitoring gedurende 72 uur na het stoppen van de onderzoeksmedicatie.

Percentage van respiratoire depressie per groep.

Adverse Events-rapportering van symptomen die wijzen op post-IC-stress zoals nachtmerries, verwardheid of hallucinaties.

Neurologische ontwikkeling in de neonatale leeftijdscategorie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel clonidine wordt aanbevolen in PICU-richtlijnen als alternatief voor midazolam bij ernstig zieke sedatiebehoefte kinderen, zijn er beperkte gegevens over PK, veiligheid en doelmatigheid die nodig zijn voor overheidsgoedkeuring. Hierdoor zijn kinderartsen genoodzaakt om het medicament off-label te gebruiken. Ook zijn er geen goede leeftijds- en gewichtsafhankelijke parenterale toedieningsvormen beschikbaar. Clonidine heeft mogelijk gunstige eigenschappen als het gaat om tolerante en onttrekking, al is dit nooit goed onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het aantonen van non-inferioriteit van de sederende eigenschappen van continue intraveneuze toediening van clonidine vergeleken met de continue intraveneuze toediening van midazolam in mechanisch beademde kinderen en adolescenten (0 - <18 jaar) opgenomen op een PICU.

Secundair:

Het evalueren van de veiligheid en tolerabiliteit (inclusief onttrekkingsverschijnselen) van clonidine vergeleken met midazolam in beademde kinderen opgenomen op de PICU.

Het bepalen van dosisafhankelijke effecten van clonidine op sedatie.

Om een farmacokinetiek-farmacodynamiek(PK-PD)-relatie vast te stellen van clonidine voor sedatie op de PICU.

Het vergelijken van totale cumulatieve morfineconsumptie tussen de twee armen in de eerste 48 uur van het toedienen van onderzoeksmedicatie.

Het beschrijven of kandidaatgenen een adequate respons op clonidine en midazolam voorspellen in ernstig zieke kinderen.

Het identificeren van klinisch relevante polymorfismen op het sederende effect van clonidine, midazolam en morfine.

Het correleren van midazolam-farmacokinetiek aan polymorfismen van kandidaatgenen.

Het correleren van clonidine-farmacokinetiek aan polymorfismen van kandidaatgenen.

Het correleren van morfine-farmacokinetiek aan polymorfismen van kandidaatgenen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, active-controlled parallelgroep, multicenter, fase-III-studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Clonidine als sedativum vergeleken met midazolam als active control.

Inschatting van belasting en risico

Participants are at risk of inadequate sedation, therefore a dose escalation scheme has been established with frequent assessments of sedation.

There is a risk of hemodynamic side effects of clonidine which are easily manageable in the PICU setting.

The active control group receives the most likely drug to be administered for this purpose (sedation) anyway, its use in the framework of the clinical study does not cause any additional, study-related risk.

Subjects will have no direct benefits from their participation in the study other than particularly close monitoring of sedation levels and the application of a rational IMP dosing regimen based on PK-PD modelling.

Deelnemers lopen een mogelijk risico op inadequate sedatie, daarom is er een doseringsschema opgesteld met frequente evaluaties van de mate van sedatie.

Er is een kans op hemodynamische bijwerkingen van clonidine, die indien ze optreden goed te zijn behandelen in de PICU-omgeving.

De active-controlgroep krijgt het medicijn wat meestal wordt gebruikt voor het doel (sedatie), dus is de verwachting dat deze groep geen extra onderzoeksgesegreerde risico's loopt.

Deelnemers hebben geen directe baat bij het onderzoek, behalve dat hun mate van sedatie scherp in de gaten wordt gehouden en ze onderzoeksmedicatie krijgen toegediend in rationele doses die zijn gebaseerd op PK-PD-modelling.

Contactpersonen

Publiek

Universitätsklinikum Erlangen

Maximiliansplatz 2
Erlangen 91054
DE

Wetenschappelijk

Universitätsklinikum Erlangen

Maximiliansplatz 2
Erlangen 91054
DE

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)

Mannen en vrouwen vanaf de geboorte (zwangerschapsduur >34 weken) tot de leeftijd van 18 jaar

Opname op kinder-IC

Beademd en geschatte sedatiebehoefte gedurende minimaal 24 uur

Informed consent gegeven door ouders of wettelijke vertegenwoordigers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gewicht onder 1200 gram of zwangerschapsduur < 34 weken

Gewicht boven de 85 kg.

Patiënten langer dan 72 uur onder sedatie

Minder dan 24 uur postreanimatie

Ernstige orgaaninsufficiëntie

Aandoeningen van het centraal zenuwstelsel die beoordeling van sedatie bemoeilijken

Acuut astma

Geen toestemming verkregen

Bekende overgevoeligheid voor onderzoeksmedicatie

ECMO-behandeling

Familie van onderzoekers of medewerkers van onderzoekscentrum

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2016
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Catapresan
Generieke naam:	Clonidine hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dormicum
Generieke naam:	Midazolam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
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	EUCTR2014-003582-24-NL
CCMO	NL51551.078.15