

Behandeling van gestoorde nachtslaap op de intensive care met natriumoxybaat: een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

Gepubliceerd: 12-09-2017 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Evalueren van de werkzaamheid van natriumoxybaat (SXB) als een medische interventie om een verstoorde nachtslaap bij patiënten op de intensive care te behandelen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56249

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Natriumoxybaat bij gestoorde nachtslaap op de IC

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

slaapverstoring; slaapproblemen

Aandoening

Slaapstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: persoonsgebonden subsidie van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Intensive care, Natriumoxybaat, Slaap, Temazepam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Slaapefficiëntie tijdens de tweede intensive care nacht tussen 22.00 uur en 06.00 uur, gemeten middels polysomnografie (PSG).

Secundaire uitkomstmaten

Totale slaaptijd, fragmentatie-index en totale hoeveelheid diepe slaap gemeten middels PSG;

Totale slaaptijd per nacht, gemeten met actigrafie;

Delierincidentie;

Uitkomsten van slaapscores (RCSQ).

Gemiddelde lichtintensiteit per nacht

Gemiddelde geluidsintensiteit per nacht

Arousals na toename in geluidsintensiteit

Cohen's kappa: vergelijking van de slaapscore verkregen met de slaap hoofdband en de slaapscores verkregen met het PSG

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaan sterke correlaties tussen slaapverstoring, systemische ziekte en mortaliteit in intensive care patiënten. Hoewel de intensive care specifiek is gericht op het behandelen van orgaanfalen, wordt de noodzaak van optimale kwantiteit en kwaliteit van slaap vaak onderbelicht. Patiënten op de intensive care lijden frequent aan ernstig verstoorde slaap met verstoorde circadiane ritmes, verminderde nachtslaap en abnormale of afwezige diepe slaap. Slechte slaapkwaliteit en -kwantiteit zijn beide geassocieerd met belangrijke negatieve veranderingen in processen zoals immuniteit, stikstofbalans en longfunctie en leiden op die manier tot slechtere uitkomsten in deze patiëntengroep. Daarnaast vergroot het optreden van slaapverstoring de incidentie van intensive care-gerelateerde post-traumatische stress, angsten, depressie en delier. Vooral de verhoogde incidentie van delier is hierbij een probleem, gezien dit een sterke associatie heeft met een verlengde opnameduur op de intensive care en de ontwikkeling van post-intensive care cognitieve achteruitgang.

Een verstoorde nachtslaap op de intensive care wordt normaal gesproken behandeld met benzodiazepinen, wat leidt tot een suboptimaal slaappatroon. Ook stapelt deze medicatie in het lichaam en het brein met actieve metabolieten die verminderde waakzaamheid overdag tot gevolg hebben, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Langere sedatie leidt tot langere mechanische ventilatie en intensive care opnameduur. Verder is gebruik van benzodiazepinen zelf sterk geassocieerd met het ontstaan van een delier op de intensive care en worden algemeen meer en meer beschouwd als medicatie die zo mogelijk vermeden dient te worden op de intensive care.

Propofol wordt ook frequent gebruikt voor slaapproblemen. Gebruik van dit dure medicament leidt tot een suboptimaal slaappatroon. Daarnaast is het risico op ernstige bijwerkingen, zoals mentale agitatie en het propofol infusiesyndroom, aanwezig. Verder veroorzaakt propofol ongewilde vasodilatatie dat kan leiden tot de noodzaak additionele vloeistoftherapie en/of vasopressoren te introduceren.

Natriumoxybaat heeft een korte halfwaardetijd en heeft geen actieve metabolieten. Het exacte werkingsmechanisme van natriumoxybaat is onbekend. Wel is nachtelijke toediening van natriumoxybaat effectief, veilig en niet verslavend gebleken in narcolepsie, fibromyalgie en het alcoholonthoudingssyndroom. Wij verwachten dat natriumoxybaat net zoals in deze patiëntengroepen leidt tot een meer fysiologisch slaappatroon met meer diepe slaap in vergelijken met geen behandeling of de standaardbehandeling met benzodiazepines.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de werkzaamheid van natriumoxybaat (SXB) als een medische interventie om een verstoorde nachtslaap bij patiënten op de intensive care te behandelen.

Onderzoeksopzet

Om de werkzaamheid van SXB op het verbeteren van de slaapkwaliteit en -kwantiteit te onderzoeken, beogen we patiënten te includeren die lijden aan verstoring van de slaap. Om de slaapkwaliteit op de intensive care te meten, hebben we reeds een subjectieve slaapscore afgenomen door een verpleegkundige geïntroduceerd in de klinische praktijk. Dit geeft de mogelijkheid slaapklachten te kwantificeren en te vervolgen. Patiënten waarbij slaapproblemen blijken, zijn kandidaat voor inclusie in deze studie. De geïnccludeerde patiënten worden vervolgens gerandomiseerd in één van twee studiemarmen: standaard therapie (temazepam) versus SXB gedurende drie opeenvolgende nachten. Slaapscores en actigrafiegegevens worden verzameld, net als een polysomnografie tijdens de tweede studienacht in beide groepen. Tijdens de polysomnografie wordt ook een EEG-meting met een slaap hoofdband, een lichtmeting en een geluidsintensiteitsmeting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze pilot studie wordt een dubbelblind, dubbel-dummy opzet gebruikt (de studiemedicatie wordt hierbij verstrekt door de LUMC apotheek, de toediening is blind voor zowel verpleegkundige (en onderzoeker) als patiënt): Één groep ontvangt standaardtherapie met temazepam 1 x 20 mg om 22:00 uur en een placebo voor SXB om 22.00 uur en 02.00 uur. De andere groep krijgt 3.5 gram SXB om 22.00 uur en 02.00 uur (of 2 keer 2.0 gram bij verminderde leverfunctie gemeten als een meer dan drie keer verhoogde aPTT/PT of transaminasen ten opzichte van de bovengrens van de normale range), en een placebo voor temazepam om 22.00 uur. Patiënten worden vervolgens gevraagd te gaan slapen.

Inschatting van belasting en risico

De last voor de patiënt bestaat vooral uit een nacht lang apparatuur voor de polysomnografie aan zich verbonden te hebben, naast de slaapscores die elke ochtend door een verpleegkundige worden afgenomen.

SXB wordt al gebruikt als een medicament om de slaap te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag tegen te gaan bij narcolepsiepatiënten, bij patiënten met het alcoholonthoudingssyndroom en met fibromyalgie zonder dat het in die patiëntgroepen zorgt voor ernstige bijwerkingen. Daarom verwachten wij dat toediening van SXB op de goed gemonitorde intensive care omgeving slechts kleine risico's met zich meebrengt. Verder is het zo dat de studie kort van duur is. In een vorige studie werd SXB 5 nachten lang toegediend aan gezonde vrijwilligers zonder ernstige bijwerkingen op korte of lange termijn. De voordelen die gebruik van SXB potentieel kan bieden op het gebied van slaap, maar ook overall outcome van opname op de intensive care overstijgen ons inziens de risico's.

Ook zullen de verpleegkundigen uitgebreid getraind worden in de toediening van SXB en de herkenning van mogelijke bijwerkingen van het middel. Verder is 24 uur per dag een onderzoeker of behandelend arts aanwezig in het geval er

problemen mochten optreden. Nieuw orgaanfalen, klinisch significante afwijkingen in laboratoriumwaarden (beoordeeld door de hoofdonderzoeker) en bijwerkingen worden gerapporteerd.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Opname op de intensive care unit of medium care unit;
Verwachte duur van opname op de intensive care unit of medium care unit > 2

nachten na detectie van slaapproblemen;
Helder, alert (patiënten mogen geïntubeerd zijn);
RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) score ≥ -2 ;
De patiënt ondervindt slaapproblemen naar de mening van patiënt zelf of het behandelteam én heeft een lage score ($<60\%$ van de gemiddelde score) op de Richard Campbell Sleep Questionnaire;
De intensivist is van plan slaapbevorderende maatregelen én een benzodiazepine voor te schrijven ter behandeling van de slaapproblemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van sedativa voor slaapproblemen (dexmedetomidine, temazepam, oxazepam, propofol, midazolam), behalve een lage dosis sufentanil (maximaal 5 $\mu\text{g}/\text{uur}$) bij geïntubeerde patiënten, omdat deze dosis nodig is om larynxtube irritatie tegen te gaan;

Gebruik van bepaalde medicatie voorafgaand aan inclusie:

- Bij meer dan 1 nacht gebruik van temazepam: 1 nacht staken van temazepam voor inclusie;
- Propofol: 1 nacht staken van propofol voor inclusie;
- Midazolam: 2 nachten staken van propofol voor inclusie.

Huidig gebruik van haloperidol, behalve een onderhoudsdosis in patiënten die herstellen van een delier;

RASS score < -2 ;

Actief delier, op basis van de ICDSC-NL score;

SSADH-deficiëntie;

Ernstige depressie;

Verwachte duur van opname op de intensive care unit of medium care unit < 3 nachten na detectie van slaapproblemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 19-06-2019

Aantal proefpersonen: 38

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Temazepam

Generieke naam: Temazepam

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Xyrem

Generieke naam: Natriumoxybaat

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2019

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2023

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-03-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2016-004846-28-NL

NL60118.058.17