



ZonMw

PACS

PEDIATRIC ANALGESIA AFTER CARDIAC SURGERY

A MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

*Gerdien Zeilmaker^{1,2},
Enno Wildschut¹, project leider
Dick Tibboel¹, Ad Bogers², Monique van Dijk¹, Saskia de
Wildt^{1,3}, Catherijne Knibbe⁴*

*¹IC kinderen, Erasmus MC; ²Cardio-Thoracale chirurgie,
Erasmus MC; ³IC kinderen, Radboud UMC; ⁴Divisie
farmacologie, LACDR, Leiden University*

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Sophia Kinderziekenhuis

Diclosure

- (potentiele) belangenverstrengeling: geen
- Sponsoring PACS studie: ZonMW, Stichting vrienden van het Sophia

Introductie

- Jaarlijks ondergaan circa 800 kinderen in Rotterdam, Leiden, Utrecht of Groningen een open hart operatie met het gebruik van de hartlong machine.
- Grote operatie met noodzaak tot goede pijnstilling.
- Op dit moment geen nationale of internationale evidence-based richtlijn voor postoperatieve pijnstilling.
- Bijna overal ter wereld morfine 1^e keus pijnstilling, met veel variatie in dosering*.
- Morfine geeft goede pijnstilling, maar ook bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie en hypotensie.
- Eerder onderzoek: even goede pijnstilling met paracetamol IV in vergelijking met morfine IV na grote buik- en thorax (niet cardio) operaties**.

* Zeilmaker-Roest et al. BMJ Paediatr Open, 2017. ** Ceelie et al. JAMA, 2013

Cardio vs niet-cardio chirurgie

- Farmacokinetiek (PK) = hoe het medicijn zich gedraagt in het lichaam.
 - *Absorptie*
 - *Distributie*
 - *Metabolisme*
 - *Eliminatie*
- Bij kinderen na cardiochirurgie: groter verdelingsvolume, verminderde klaring*.
- Door veranderde PK zijn resultaten van niet-cardiochirurgische patiënten niet direct toepasbaar op cardiochirurgische patiënten.

* Valkenburg et al. Pediatr Crit Care Med. 2016

Methode

Prospectieve multicenter dubbel blinde, dubbel dummy, randomised controlled trial

Twee groepen:

1. continu morfine IV – standaard behandeling
2. intermitterend paracetamol IV – nieuwe behandeling

Beiden groepen hebben continu of intermitterend NaCl dummy infuus.

Voor beide groepen is morfine beschikbaar als de pijnscores te hoog zijn.



Doel van de studie

- Hypothese: het gebruik van paracetamol IV leidt tot een afname van 30% van de cumulatieve morfine dosering gedurende de eerste 48 uur na cardio-chirurgie bij neonaten en kinderen van 0-36 maanden.
- Het ontwikkelen van een evidence-based protocol voor de behandeling van post-operatieve pijn, gebaseerd op de uitkomsten van deze studie.

Primaire uitkomst:

Cumulatieve morfine dosering in de eerste 48 uur.



Pijn- en sedatie scores

- COMFORT gedragsschaal
- Numerieke Rating Schaal pijn (NRS-pijn)
- Verpleegkundige Interpretatie Sedatie Score (VISS)
- NRS score door ouders

Comfort assessment
Gedrag schaal

Datum/tijdstip 1: Datum/tijdstip 2:
Datum/tijdstip 3: Datum/tijdstip 4:

Sticker met naam van patient

Kruis het juiste antwoord aan

Alertheid	1.	☐	☐	☐	☐	Diep in slaap (ogen dicht, geen reactie op omgeving)
	2.	☐	☐	☐	☐	Licht in slaap (ogen grotendeels gesloten, af en toe reactie)
	3.	☐	☐	☐	☐	Slapertig (kind sluit vaak zijn ogen, reageert minder op omgeving)
	4.	☐	☐	☐	☐	Wakker en alert (kind reageert op omgeving)
	5.	☐	☐	☐	☐	Wakker en hyper-alert (overdreven reactie op veranderingen)
Kalmte/agitatie	1.	☐	☐	☐	☐	Kalm (kind lijkt helder en rustig)
	2.	☐	☐	☐	☐	Licht angstig (kind toont lichte onrust)
	3.	☐	☐	☐	☐	Angstig (kind lijkt onrustig maar kan zich beheersen)
	4.	☐	☐	☐	☐	Zeer angstig (kind lijkt zeer onrustig, kan zich nog net beheersen)
	5.	☐	☐	☐	☐	Panikerig (ernstige onrust met verlies van beheersing)
Ademhalingsreactie (scoren bij beademende kinderen)	1.	☐	☐	☐	☐	Geen hoesten en geen spontane ademhaling
	2.	☐	☐	☐	☐	Spontane ademhaling met weinig of geen reactie op de beademing
	3.	☐	☐	☐	☐	Af en toe hoesten of verzet tegen de ventilator
	4.	☐	☐	☐	☐	Ademnt actief tegen de ventilator in of hoest regelmatig
	5.	☐	☐	☐	☐	Vecht tegen de ventilator; hoesten, verslikken, tegenademmen
Huilen (scoren bij niet beademende kinderen)	1.	☐	☐	☐	☐	Geen huilgeluiden
	2.	☐	☐	☐	☐	Af en toe snikken of kreunen (nasnikken)
	3.	☐	☐	☐	☐	Jengelen of dreinen (monotoon geluid)
	4.	☐	☐	☐	☐	Huilen
	5.	☐	☐	☐	☐	Schreeuwen of krijzen
Lichaamsbeweging	1.	☐	☐	☐	☐	Geen beweging
	2.	☐	☐	☐	☐	Incidentele (3 of minder) kleine bewegingen
	3.	☐	☐	☐	☐	Frequente (meer dan 3) kleine bewegingen
	4.	☐	☐	☐	☐	Heftige bewegingen met armen en benen
	5.	☐	☐	☐	☐	Heftige bewegingen ook met romp en hoofd
Spierspanning	1.	☐	☐	☐	☐	Spieren volledig ontspannen; geen spierspanning
	2.	☐	☐	☐	☐	Verminderde spierspanning; minder weerstand dan normaal
	3.	☐	☐	☐	☐	Normale spierspanning
	4.	☐	☐	☐	☐	Toegenomen spierspanning en buiging van vingers en tenen
	5.	☐	☐	☐	☐	Extremes spierstijfheid en buiging van vingers en tenen
Gelaatsspanning	1.	☐	☐	☐	☐	Gezichtsspieren volkomen ontspannen
	2.	☐	☐	☐	☐	Normale spanning van het gelaat
	3.	☐	☐	☐	☐	Spanning duidelijk in sommige gelaatsspieren (niet aanhoudend)
	4.	☐	☐	☐	☐	Spanning duidelijk in alle gelaatsspieren (aanhoudend)
	5.	☐	☐	☐	☐	Gelaatsspieren verwrongen en in een grimas
Total score		☐	☐	☐	☐	
NRS pijn*		☐	☐	☐	☐	(0=geen pijn tot 10=ergste pijn)
VISS*		☐	☐	☐	☐	Vul in: 1. onvoldoende sedatie, 2. adequate sedatie of 3. te diepe sedatie

Studie tijdslijn



- Ouders informeren op polikliniek
- Pre-operatief → DNA sample
- Post-operatief
 - Start studie medicatie*
 - Start afname PK samples
 - Start pijn- en sedatie scores
- Na 48 uur: stop studie medicatie
- 10 dagen na operatie → (telefonische) follow-up

Steekproefgrootte & deelnemende centra

Totaal 208 patiënten; 104 in paracetamol groep, 104 in morfine groep (α 5%, β 95%)

Beoogd: 52 patiënten per centrum in 12 maanden

Deelnemende centra:

- Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam
- Wilhelmina kinderziekenhuis, Utrecht
- Beatrix kinderziekenhuis, Groningen
- UZ Leuven, Leuven

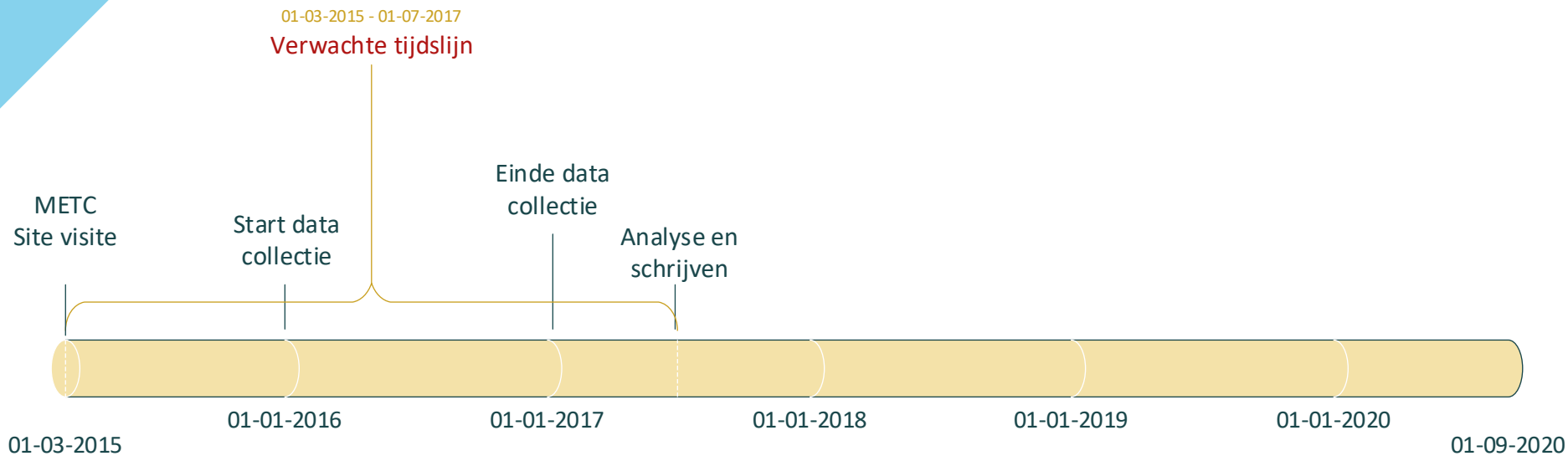
Resultaten

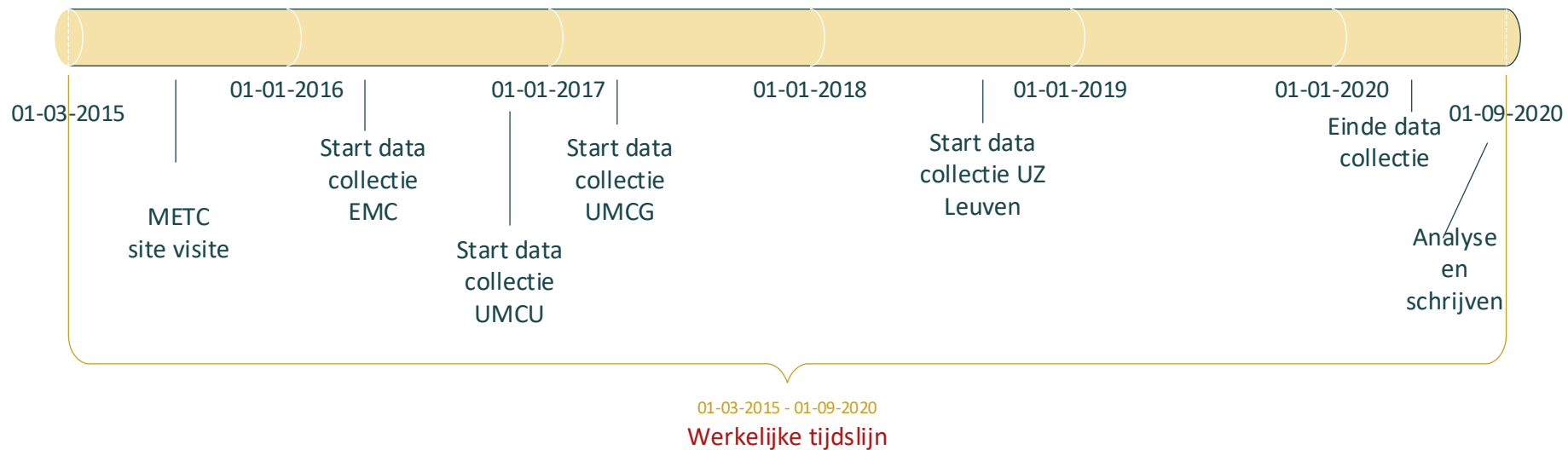
Data analyse wordt komende maanden afgerond.

Inclusie werd behaald in 4 jaar!

Patiënt inclusie per centra

- Erasmus MC-Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam: 128
- Wilhelmina kinderziekenhuis, Utrecht: 30
- Beatrix kinderziekenhuis, Groningen: 17
- UZ Leuven, Leuven: 33





Inclusie flowchart PACS feb 2016 - juli 2020

Totaal aantal cardiochirurgische procedures met gebruik hartlong machine bij leeftijd <36 maanden: 828

Reden exclusie (305):

- taalbarriere (100)
- onderzoeker niet beschikbaar (70)
- opioïden <24 u pre-operatief (36)
 - Re-operatie (44)
- spoed procedure (27)
- sociaal complex (13)
- overig (15)

Inclusie 39%

Paracetamol IV = 102 patiënten

- 94 patiënten paracetamol IV gekregen
- 8 patiënten geen paracetamol IV gekregen

Morfine IV = 106 patiënten

- 101 patiënten morfine IV ontvangen
- 5 patiënten geen morfine IV ontvangen

	Morfine IV	Paracetamol IV
Geslacht	101	94
Man	53 (52%)	51 (54%)
Vrouw	48 (48%)	43 (46%)
Leeftijd operatie, mediaan (IQR), maanden	4 (2-7)	5 (3-10)
Gewicht, mediaan (IQR), kg	5.9 (4.5-7.5)	5.8 (4.8-8.6)
Diagnose		
VSD	29	21
TOF	20	13
AVSD	12	15
TGA	13	8
ASD	3	11
HLHS	4	5

Casus 1

Studienummer:
1003

Jongen van 9 maanden
VG: syndroom van Down

OK: sluiten VSD (op 21-3)

23-3 5:00 Comfort-B 23, NRS 6

23-3 06:30 Comfort-B 20, NRS 5

Helaas geen directe meting na interventie.

Beloop: 23-3 12:15 u stop studie-
medicatie ivm koorts.

Verum: morfine

Gewicht: 7.0 kg

Circulerend volume (80ml/kg): 560 ml

Maximaal af te nemen voor PACS: 28 ml (= <5% circulerend volume)

Tijdstip bolus morfine:.....13.40.....

Tijdstip start studiemedicatie:.....13.50.....

Studiemedicatie: (beide wordt voor 48 uur meegeleverd)

Dosering morfine: 16.4 mcg/kg/u = 115 mcg/uur (=1.2 ml/uur IV)

Dosering paracetamol:

Oplaad: 20 mg/kg = 140 mg

Onderhoud: 15 mg/kg/gift = 105 mg/gift 4 maal daags

Rescue medicatie:

Bij alle dosis veranderingen aub contact opnemen met Gerdien Zeilmaker, 38850 #6

Morfine bolus (aparte spuit!)	datum	tijd	dosering	paraaf
1. Morfine bolus 15 mcg/kg IV	23/3	5:25	105mcg	<i>[signature]</i>
2. Morfine bolus 15 mcg/kg IV	23/3	06:45	105mcg	<i>[signature]</i>
3. Morfine bolus 15 mcg/kg IV				
Morfine continue infuus+oplaad (aparte spuit!)				
4. Oplaad morfine 100 mcg/kg IV				

Erasmus MC

Sophia Kinderziekenhuis

Erasmus

Sterke en zwakke punten

- + Groot, multicenter onderzoek
 - + Goede weergave van populatie (geen exclusie syndromale afwijkingen)
 - + Bekende medicamenten gebruikt
 - + Aandacht voor follow-up
 - + Aansluitend bij aandachtsgebied van patiënt verenigingen
-
- Uitloop van tijdslijn
 - Groot aantal exclusies door taalbarriere
 - Na-meting Comfort-B en NRS beperkt beschikbaar

Leerpunten

Tijdslijn:

- Studie tijdslijn fors beïnvloed door wijziging trial sites en gebruik studiemedicatie.
- Tijdig trial apotheek en uitvoerend apotheek betrekken.
- Tijdig juridische zaken met passende expertise betrekken.
- Voortbouwen op eerdere samenwerking.

Algemeen:

- Langdurige opstart fase met verkrijgen pilot data voor subsidie aanvraag*.
- Weerstand niet geven van morfine bij verpleging/artsen groter dan bij ouders.
- Betrokkenheid ouders bij pijnmeting was minder dan verwacht door stressvolle situatie.

Take home message

- PK/PD studies bij jonge kinderen vereisen een multicenter aanpak.
- Onderwerp 'pijnstilling' hoeft geen barrière te zijn voor onderzoek.
- Follow-up gewaardeerd door ouders.
- Met een goed team is het mogelijk om inclusie te behalen in geneesmiddel onderzoek bij kinderen.

Bedankt voor uw aandacht

