

De noodzaak voor hogere propofoldoseringen na herhaalde sedaties voor invasieve procedures bij kinderen met acute lymfatische leukemie – een zorgevaluatie: een retrospectieve observationele cohortstudie in het Prinses Máxima Centrum

Jetske Graafsma ^{a*}, Eleonora Heeremans ^b, Meta Dijkstra ^c, Catharina Schuiling-Veninga ^d en Lidwien Hanff ^c

^a Faculteit Science and Engineering, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Afdeling Anesthesie, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.

^c Afdeling Farmacologie, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.

^d Afdeling Farmacotherapie, Epidemiologie en Economie, Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP), Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: jetskegraafsma@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Graafsma J, Heeremans EH, Dijkstra MHM, Schuiling-Veninga CCM, Hanff LM. De noodzaak voor hogere propofoldoseringen na herhaalde sedaties voor invasieve procedures bij kinderen met acute lymfatische leukemie – een zorgevaluatie: een retrospectieve observationele cohortstudie in het Prinses Máxima Centrum. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2023;8:a1772.

KERNPUNTEN

- Er is nog veel onbekend over mogelijke tolerantieontwikkeling voor propofol.
- In onze studiepopulatie neemt de totale dosis propofol toe met 0,169 µg/kg/min per sedatiedag.
- In deze retrospectieve observationele studie lijken leeftijd, geslacht en de comedatie paracetamol en alfentanil een significante invloed te hebben op de totale dosering propofol.
- Er is prospectief onderzoek nodig naar het optreden van tolerantieontwikkeling voor propofol bij kinderen en naar de oorzaak ervan.

INLEIDING

Kinderen met een oncologische aandoening ondergaan vaak meerdere invasieve procedures zoals een lumbaalpunctie of een beenmergpunctie. Vooral bij kinderen met acute lymfatische leukemie (ALL) zijn er veelvuldig sedaties op geprotocolleerde momenten gedurende de behandeling van twee tot drie jaar [1].

Deze procedures worden onder analgesedatie uitgevoerd. Propofol, een intraveneus anestheticum, wordt als sedativum toegediend, vaak in combinatie met het analgeticum alfentanil. Het doel van de analgesedatie is het voorkomen van pijn en angst tijdens de procedures en het verhogen van de therapeutische en diagnostische slagingskans.

Propofol wordt vaak gebruikt bij pediatrische sedatie gezien het gunstige farmacokinetische en veiligheidsprofiel: de werking treedt snel in (binnen één minuut slaapt een patiënt), het heeft een titreerbaar effect en patiënten herstellen snel na sedatie. De eliminatie verloopt in drie fasen: een distributiefase met een halfwaardetijd van vier tot zes minuten, een eerste eliminatiehalfwaardetijd van dertig tot zestig minuten en een tweede eliminatiehalfwaardetijd van drie uur of meer. Door de hoge lipofiliteit van propofol is er snelle distributie naar de perifere weefsels en daarmee dus ook een snelle eliminatie van het effect. De eliminatiehalfwaardetijd neemt toe naarmate het lichaamsgewicht toeneemt [2]. Verder hoopt propofol zich deels op in weinig doorbloede weefsels, met name vetweefsel. Perifere vetcompartimenten fungeren als reservoirs. Redistributie van propofol uit deze compartimenten kan veel langer duren, vooral bij obese en kritisch zieke kinderen na langdurige infusies [3]. Deze redistributie is echter zeer traag in vergelijking tot de snelheid van metabolisme en eliminatie. Daarmee is de tweede eliminatiehalfwaardetijd bij kortdurende infusies niet klinisch relevant [4].

In de kliniek merkten sedationisten en anesthesiologen dat bij herhaalde sedaties soms hogere doseringen propofol werden toegediend om eenzelfde effect te bereiken. De oorzaak hiervan is nog onduidelijk. De ontwikkeling van tolerantie bij centraal dempende geneesmiddelen is een bekend fenomeen, zoals bij alcohol, barbituraten en benzodiazepines die, net zoals propofol,

ABSTRACT

The need for dose increases of propofol in children diagnosed with ALL when undergoing repeated sedations for invasive procedures – a clinical care evaluation: a retrospective observational cohort study in the Princess Máxima Center for paediatric oncology

Background

Children with Acute Lymphoid Leukaemia (ALL) have to undergo multiple invasive procedures during which they are sedated with propofol. Clinicians suppose that patients seem to have a higher need of propofol for successive sedations, which might indicate tolerance to propofol. Better knowledge about propofol dosing schemes is needed in children receiving repeated sedations.

Objective

To investigate if and to what extent dose increases of propofol occur.

Design and methods

A retrospective observational cohort study was performed including children aged 1 to 21 years old with ALL who received a minimum of 5 sedations during the study period (Jan-Aug 2021). A database was built containing the induction and maintenance dose, duration of sedation and following covariates; age, sex, attending clinician and administered comedication (alfentanil, clonidine, acetaminophen). The dosing day (days between first and subsequent sedations) was plotted against the total propofol dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). A linear mixed model analysis was performed in the statistical program R.

Results

A total of 93 patients (mean = 8.5 years) and 910 sedations were included. A significant increase in propofol dose was found. The statistical analyses showed a crude association of the dosing day with total propofol dose with 0.180 as regression coefficient (confidence interval [CI]: 0.088-0.271; $P = 0.001$), which represents the propofol dose increase per incremental dosing day. The covariates age, sex and alfentanil and acetaminophen as comedication had a significant influence on the total propofol dose. The covariate adjusted association showed a regression coefficient of 0.169 (CI: 0.076-0.263; $P = 0.001$).

Conclusion

In this study we observed an increase in propofol dose in paediatric ALL patients who received multiple sedations. To optimize clinical care in paediatric sedations, prospective studies are needed to confirm our finding on the need for higher propofol doses and whether this is caused by developing tolerance to the drug.

via de gamma-aminoboterzuur type A (GABA_A)-receptor werken [5,6]. De chloridegeleiding verandert als een middel bindt aan de receptor, wat mogelijk kan leiden tot tolerantie bij herhaalde toediening.

De studies die tot nu toe zijn gepubliceerd over het gebruik van propofol bij kinderen bevatten vaak kleine patiëntenaantallen en tegenstrijdige resultaten [7-10]. Er is behoefte aan meer inzicht in propofol doseerschema's bij pediatrie sedaties. Het doel van deze studie is dan ook om te evalueren welke propofoldoseringen worden toegediend bij pediatrie oncologiepatiënten die herhaaldelijk sedaties ondergaan, en of een toename in dosis optreedt wat mogelijk kan wijzen op tolerantie.

METHODEN

Er is een retrospectieve observationele cohortstudie uitgevoerd in oncologiepatiënten met de diagnose ALL en een leeftijd tussen 1 en 21 jaar, die binnen de studieperiode van januari 2021 t/m augustus 2021 minimaal vijf keer gesedeerd zijn. Patiënten die midazolam of clonidine als sedatieve premedicatie kregen zijn geëxcludeerd, omdat dit vaak een lagere propofoldosis tot gevolg heeft. Sedaties voor alleen een MRI zijn ook geëxcludeerd, omdat hierbij geen pijnprikkel is en dit over het algemeen langer durende sedaties zijn.

Iedere sedatie start met een intraveneuze inductiedosis propofol. De dosis werd bepaald op basis van het gewicht en de algehele klinische conditie van de patiënt. De algehele klinische conditie is afhankelijk van de alertheid en mobiliteit van de patiënt, maar ook het moment in het ziekteproces, wel of niet opgenomen en voorgaande (klinische) gebeurtenissen. Alleen respiratoir, circulatoir en gastro-intestinaal stabiele patiënten, zoals beoordeeld door de anesthesioloog, kwamen in aanmerking voor een sedatie. Instabiele patiënten werden afgekeurd voor sedatie, waardoor te verwachten is dat de klinische conditie voor alle patiënten relatief gelijk is. Er is in de analyses dan ook niet gecorrigeerd voor de klinische toestand. Hiervoor waren ook onvoldoende gegevens bekend; de klinische conditie wordt namelijk niet structureel voor een sedatie vastgelegd.

Na de eerste inductiedosis en vlak voordat de invasieve procedure wordt gestart, evalueert de sedationist de mate van sedatie op basis van de *Ramsay Sedation Scale*-score, waarna een extra inductiedosis wordt toegediend

of een continue propofol infuus wordt gestart [11]. Het streven is een *Ramsay Sedation Scale*-score van 5-6, wat betekent dat het kind slaapt en geen of weinig respons geeft op externe prikkels, maar nog wel zelfstandig ademt. De *Ramsay Sedation Score* is gevalideerd als sedatieschaal voor invasieve procedures bij kinderen, waarmee men kan differentiëren tussen verschillende sedatiedieptes. Hierbij is 6 de hoogst mogelijke sedatiescore. Hogere scores vallen buiten de *Ramsay Sedation Scale*; dit zou betekenen dat een patiënt niet meer zelfstandig kan ademen en dat er narcose plaatsvindt in plaats van sedatie. Aangezien de sedationist de mate van sedatie evalueert, is de sedationist ook meegenomen als variabele [11].

Tijdens een sedatie kon verschillende comedicaatie intraveneus worden toegediend. De comedicaatie werd volgens protocol in vaste doseringen toegediend op basis van het gewicht van een patiënt: alfentanil en clonidine 1-5 µg/kg, granisetron 10 µg/kg, lidocaïne 1 mg/kg en paracetamol onderhoudsdosis 10 mg/kg en een oplaaddosis van 20 mg/kg. Efedrine en fenylefrine worden toegediend bij een te lage bloeddruk waarbij gedoseerd wordt naar gelang de hypotensie. Tijdens de sedatie legt de sedationist vast welke comedicaatie is toegediend en in welke dosis.

Met geanonimiseerde gegevens uit het anesthesieverlag is een database gemaakt. De variabelen zijn grotendeels weergegeven in tabel 1. De belangrijkste uitkomstmaat is de totaal toegediende dosis propofol (inductie + onderhoud) per sedatie gecorrigeerd voor lichaamsgewicht en duur van de sedatie (µg/kg/min).

Om te evalueren of en in welke mate een dosiswijziging van propofol optreedt, is een *mixed model*-analyse uitgevoerd. Een *random intercept* en een *random slope* zijn toegepast om te corrigeren voor een correlatie binnen de patiënten. In de analyse is de sedatiedag uitgezet tegen de totale dosis propofol om een ongecorrigeerde associatie vast te stellen. De sedatiedag is gedefinieerd als het aantal dagen tussen de eerste sedatie en daaropvolgende sedaties, om te corrigeren voor variatie in dagen tussen de sedaties bij verschillende patiënten. Vervolgens is dezelfde analyse uitgevoerd met toevoeging van de relevante covariaten om een gecorrigeerde associatie te bepalen.

De meegenomen covariaten zijn leeftijd, geslacht, toegediende comedicaatie en sedationist. Deze variabelen kun-

nen namelijk de farmacokinetiek en -dynamiek van propofol beïnvloeden, zoals in de literatuur beschreven is [12-20]. Er zijn vier leeftijdsgroepen (0-5,5; 5,5-11; 11-16,5 en 16,5-21 jaar) onderscheiden om inzicht te krijgen in propofoldoseringen bij verschillende leeftijden. Aangezien in de literatuur geen duidelijke leeftijdsgroepen worden beschreven wat betreft doseringen, is er voor vier evenredige groepen gekozen. Verder zijn alleen alfentanil, clonidine en paracetamol als comedicaatie meegenomen, aangezien deze medicatie volgens de literatuur de propofoldosis kan beïnvloeden [14,15,19]. De comedicaatie is meegenomen als drie verschillende dichotome variabelen. Er waren twintig sedationisten in de studieperiode, waarbij tussen alle sedationisten gekeken is of er significant verschillende doseringen werden toegediend.

In de statistische analyse zijn maximaal 14 sedaties per kind meegenomen. Vanaf 15 sedaties was het aantal patiënten te beperkt om er een goede uitspraak over te doen ($n \leq 6$ bij sedatie 15-20, ten opzichte van $n \geq 10$ bij sedatie 0-14).

De statistische analyses zijn uitgevoerd met het programma R versie 4.0.3. Een P-waarde van $< 0,05$ is beschouwd als statistisch significant voor de ongecorrigeerde en gecorrigeerde associatie.

RESULTATEN

In totaal voldeden 93 patiënten aan de inclusiecriteria welke totaal 910 sedaties hebben ondergaan (gemiddeld 9,8 sedaties per patiënt, zie tabel 1). Er zijn 786 sedaties meegenomen in de analyses. De overige 124 zijn geëxcludeerd vanwege ontbrekende data (106) of door toediening van sedatieve premedicatie (18).

In figuur 1 is de totale dosis propofol (µg/kg/min) per sedatie voor alle patiënten uitgezet tegen de sedatiedag. Bij een toenemend aantal sedaties is een hogere dosis propofol nodig. Dit blijkt uit de ongecorrigeerde regressiecoëfficiënt van 0,180 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,088-0,271; $P = 0,001$, zie tabel 2) voor de associatie tussen de sedatiedag en de totale propofoldosis (µg/kg/min). Bij analyses van de verschillende covariaten in hetzelfde model is een significante associatie gevonden met de totale dosis propofol bij het geslacht, de leeftijdsgroep en het toedienen van de comedicaatie alfentanil of paracetamol. Dit betekent dat de dosis propofol significant

TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN VAN DE GEÏNCLUDEERDE PATIËNTEN EN SEDATIES

aantal geïnccludeerde patiënten, n	93	
totaal toegediende dosering propofol, µg/kg/min		
- mediaan (spreiding)	124,7 (22,7-446,1)	
- gemiddelde (SD)	137,4 (± 59,8)	
aantal ondergane sedaties, n (%)	910	
- aantal geïnccludeerde sedaties	- 786 (86,4)	
- aantal geëxcludeerd sedaties	- 124 (13,6)	
	- 18 (2,0) sedatieve premedicatie	
	- 106 (11,6) gegevens onbekend	
gemiddeld aantal sedaties per patiënt (spreiding)		
- binnen studieperiode	9,8 (5-20)	
- voorafgaand aan studieperiode	5,3 (0-46)	
- totaal	19,5 (10-63)	
geslacht, n (%)		
- jongen	45 (48,4)	
- meisje	48 (51,6)	
gewicht, kg		
- mediaan (spreiding)	26,1 (14,4-81,6)	
- gemiddelde (SD)	34,6 (± 21)	
leeftijd op 01-01-2021, jaar		
- mediaan (spreiding)	6,3 (1-19)	
- gemiddelde (SD)	8,6 (± 5,4)	
leeftijdscategorieën, n (%)		
- 0,0 < 5,5	40 (43,0)	19 jongens (47,5), 21 meisjes (52,5)
- 5,5 < 11,0	19 (20,4)	9 jongens (47,4), 10 meisjes (52,6)
- 11,0 < 16,5	27 (29,0)	13 jongens (48,1), 14 meisjes (51,9)
- 16,5 < 21	7 (7,5)	4 jongens (57,1), 3 meisjes (42,9)
typen geïnccludeerde sedaties, n (%)		
- onbekend	4 (0,4)	
- BMP	86 (11,0)	
- BMP + LP	48 (6,1)	
- BMP + LP + ith	123 (15,7)	
- LP	20 (2,6)	
- LP + ith	491 (62,9)	
- overig (maagsonde inbrengen, PICC-lijn inbrengen & PAC uit)	9 (1,2)	
duur sedatie, min		
- mediaan (spreiding)	22,6 (5,2-113,7)	
- gemiddelde (SD)	25,8 (± 12,6)	
toegediende comedicatie tijdens sedatie, n (%)		
- alfentanil	740 (94,1)	
- clonidine	46 (5,9)	
- efedrine	14 (1,8)	
- fenylefrine	6 (0,8)	
- lidocaïne	2 (0,3)	
- granisetron	542 (69,0)	
- paracetamol (i.v.)	262 (33,3)	

SD: standaarddeviatie, BMP: beenmergpunctie, LP: lumbaalpunctie, ith: intrathecale therapie, PICC-lijn: perifeer ingebrachte ventraal veneuze katheter, PAC: Port-A-Cath, i.v.: intraveneus.

verschillend is tussen jongens en meisjes, tussen leeftijdsgroepen en wanneer wel of geen alfentanil of paracetamol is toegediend. Meisjes hebben gemiddeld 20,848 µg/kg/min (regressiecoëfficiënt) minder propofol

nodig dan jongens (referentiegroep). Patiënten met een leeftijd tussen 16,5 en 21 jaar hebben gemiddeld 37,049 µg/kg/min minder propofol nodig dan patiënten van 0 tot 5,5 jaar.

Er zijn geen significante interacties (weergegeven als sedatiedag: covariabele) gevonden tussen de totale dosis propofol en de covariaten. Een interactie zou betekenen dat het verschil in dosis ook afhankelijk is van de sedatiedag als onafhankelijke variabele, dus dat het tijdsafhankelijk is. Dit is dus niet het geval.

Om te corrigeren voor de invloed van de significante covariaten op de totale dosis propofol, zijn deze covariaten meegenomen in het uiteindelijke model. Na correctie voor de covariaten is de regressiecoëfficiënt die hoort bij de associatie tussen de sedatiedag en totale propofol dosis 0,169 (95%- BI: 0,076-0,263; $P = 0,001$).

Ten slotte is een ongecorrigeerde analyse uitgevoerd voor de onderhouds- en inductiedosis apart van de totale dosis propofol. Bij de inductiedosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sedatie}$) is een regressiecoëfficiënt van 0,141 gevonden (95%-BI: -1,053-1,363; $P = 0,830$). Er bleek in 260 van de 786 sedaties (33,1%) een aanvullende inductiedosis nodig te zijn na toediening van de initiële inductiedosis. Wat betreft de onderhoudsdosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) wordt een regressiecoëfficiënt gevonden van -0,008 (95%-BI: -0,014- -0,003; $P = 0,002$).

BESCHOUWING

De totale propofoldosis bij ALL-patiënten die minimaal vijf sedaties ondergingen neemt toe met 0,169 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per dag sinds de eerste sedatie in de studieperiode heeft plaatsgevonden. Verder blijkt dat jongens en kinderen van 0 tot 5,5 jaar oud een hogere dosis nodig hebben dan meisjes en kinderen van 11 tot 21 jaar oud. Bij toediening van alfentanil of paracetamol tijdens de sedatie bleek minder propofol nodig te zijn.

Figuur 1 toont een toename in de totale propofoldosis wanneer het aantal sedatiedagen toeneemt. Het lijkt echter zo te zijn dat bij een sedatiedag > 150 juist weer een afname is. Vanaf sedatiedag 150 is het aantal datapunten te klein, wat ook af te leiden valt uit het weergegeven betrouwbaarheidsinterval, waarmee dit laatste deel van de lijn niet voldoende betrouwbaar is.

Wat betreft de onderhoudsdosis is een significante afname in dosis gevonden (-0,008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Echter was deze afname klein en draagt de onderhoudsdosis ook maar voor een zeer klein deel bij aan de totale dosis propofol ten opzichte van de inductiedosis. Dit komt vooral doordat de sedaties relatief kort zijn; gemiddeld 25,8 mi-

nuten (standaarddeviatie 12,6). Bij de inductiedosis is een kleine, niet significante, toename in dosis gevonden (0,1406 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sedatie}$). De inductiedosis is echter niet gecorrigeerd voor de duur van de sedatie, waardoor het ten opzichte van de totale dosis propofol lastig te interpreteren is. Er is namelijk een grote spreiding in duur van de sedaties; 5,2 tot 113,7 minuten.

De gevonden resultaten komen overeen met de resultaten uit een onderzoek met volwassenen van Cohen et al. [7]. Dertig patiënten werden gedurende één maand met intervallen van vijf dagen gesedeerd voor elektroconvulsieve therapie, als behandeling voor depressie. Sedatie werd bereikt door langzaam propofol toe te dienen totdat de patiënt niet langer reageerde op bepaalde stimuli. Bij 13 van de 30 patiënten was consistent en progressief een hogere dosis propofol nodig en lijkt er volgens Cohen et al. tolerantie voor propofol te ontstaan [7].

In een studie met 58 kinderen die bijna dagelijks propofol kregen toegediend voor bestralingstherapie met protonen, werd een inductiedosis propofol gegeven waarna het effect ervan geëvalueerd werd door de anesthesioloog en een continu infuus werd gestart om een diepe sedatie te bereiken (wel met spontane ademhaling). De propofoldosis tussen de sedaties verschilde echter niet significant, wat in tegenspraak is met onze resultaten [8]. In de studie van Kang et al. was de tijd tussen opeenvolgende sedaties korter (hoogstens twee dagen versus hoogstens 250 dagen in onze studie), waardoor mogelijk onvoldoende tijd is voor tolerantieontwikkeling [8].

In een studie van Shaikh et al. is ook geen toename in propofoldoseringen gevonden bij 24 patiënten die meerdere sedaties nodig hadden [9]. Een oplaaddosis propofol werd toegediend gevolgd door een continu infuus. De dosis van het infuus werd aangepast om diepe sedatie te behouden volgens de richtlijnen van de American Society of Anesthesiologists. Bij volgende sedaties werd dezelfde dosis toegediend, behalve als een hogere dosis nodig was om eenzelfde effect te bereiken. De totale dosis verschilde niet significant. De mediane leeftijd van patiënten die geïnccludeerd zijn in de studie van Shaikh et al. is 4 jaar ten opzichte van 6,3 jaar in onze studie. Deze lagere mediane leeftijd kan mogelijk de hoger toegediende dosis verklaren [9]. Uit onze resultaten blijkt namelijk dat jongere kinderen (0-5,5 jaar) een hogere dosis propofol nodig hebben dan oudere kinderen (11-21 jaar). Geslacht is evenredig verdeeld over de

leeftijdsgroepen (tabel 1). Het is dus aannemelijk dat de gevonden observaties (hogere propofoldoseringen bij jongere kinderen) ook daadwerkelijk toe te schrijven zijn aan leeftijd. Dit is in lijn met andere studies waaruit blijkt dat jongere kinderen (0-4 jaar) een hogere dosis propofol nodig hebben [12-15].

Daarnaast blijkt ook geslacht invloed te hebben. Er is in verschillende onderzoeken gezien dat mannen gevoeliger zijn voor de effecten van propofol en dat ze langzamer wakker worden na algehele anesthesie, maar dit is nooit voldoende onderzocht [18,20,21]. In een studie van Loryan et al. zijn, nadat de concentraties van metabolieten gecorrigeerd zijn voor lichaamsgewicht, lagere concentraties metabolieten gevonden bij mannen dan bij vrouwen. Mannen zouden propofol dus minder snel metaboliseren en een lagere dosis nodig hebben [17]. De studie van Gan et al. rapporteert dat mannen langzamer wakker worden na anesthesie met propofol, terwijl de totaal toegediende propofoldosis gelijk is (1093 mg bij mannen en 1119 mg bij vrouwen, $P = 0,73$) [18]. Hoe deze bevindingen zich vertalen naar de benodigde propofoldoseringen is niet beschreven. Deze resultaten lijken conflicterend met onze studieresultaten, aangezien onze studieresultaten indiceren dat jongens een hogere dosis propofol nodig zouden hebben dan meisjes.

Bij gebruik van alfentanil als comedicatie tijdens een sedatie is de benodigde dosis propofol significant lager. Dit wordt bevestigd in de literatuur; de propofolbehoefte is lager bij anesthesie-inductie en chirurgische stimuli wanneer propofol wordt gecombineerd met een opiaat zoals alfentanil. Uit de studie van Hollman et al. is gebleken dat bij een lumbaalpunctie significant minder propofol nodig was wanneer dit werd gecombineerd met fentanyl [19]. Ook in combinatie met paracetamol was een lagere propofoldosis nodig in onze studie. Hier is geen literatuur over gevonden, maar het is aannemelijk dat paracetamol een vergelijkbaar synergistisch effect heeft op propofol als alfentanil aangezien paracetamol ook analgetisch werkt.

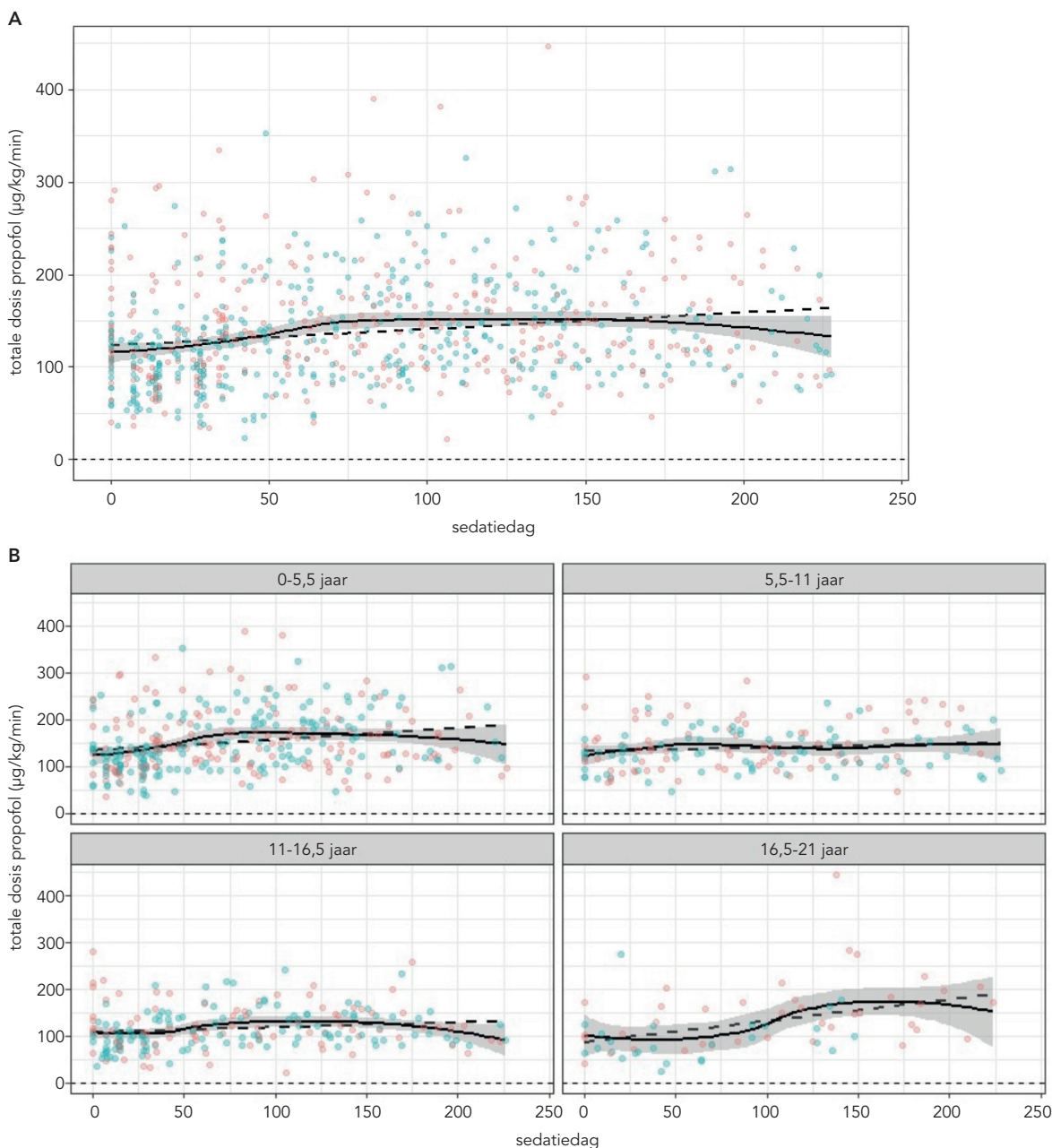
Ten slotte is er geen significant verschil gevonden in de dosis propofol toegediend door de verschillende sedationisten, dus de toedienende sedationist is geen relevante covariaat. Een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat in het Prinses Máxima Centrum wordt gestreefd naar een uniforme werkwijze en dat het eindpunt van de

Ramsay Sedation Score door de verschillende sedationisten op eenduidige manier wordt geïnterpreteerd.

Een sterk punt van dit onderzoek is dat er relatief veel kinderen ($n = 93$) zijn geïnccludeerd gedurende een langere periode, vergeleken met andere studies naar het gebruik van propofol voor sedaties bij kinderen [7-10]. Daarnaast is in de analyse gecorrigeerd voor verschillende variabelen om *bias* zoveel mogelijk te beperken. Verder is dit de eerste studie die specifiek kijkt naar kinderen die gediagnosticeerd zijn met ALL. Aangezien zij veelvuldig gesedeerd worden tijdens hun ziekteproces, is kennis over het eventueel optreden van tolerantie voor propofol zeer relevant [1]. Ook met name omdat late effecten van propofol nog onvoldoende bekend zijn. Om te bevestigen dat tolerantie optreedt voor propofol bij herhaalde sedaties zijn prospectieve studies nodig. In deze prospectieve studies zouden meer restricties moeten zijn qua dosis (bijvoorbeeld één inductiedosis, alleen op basis van gewicht) en moet de mate van anesthesie worden geëvalueerd op basis van een meetbare parameter, zoals de *bispectral index* (BIS; wordt gebaseerd op de hersenactiviteit in een EEG). Verder zijn meer patiënten en een langere studieperiode (bijvoorbeeld het gehele ziekteproces) wenselijk om de gevonden uitkomsten te bevestigen. Daarnaast is het ook belangrijk te onderzoeken in hoeverre tolerantie optreedt bij kinderen met andere aandoeningen.

Een limitatie van dit onderzoek is dat het retrospectief is waardoor het moeilijk is een causale relatie te leggen. De rapportage van data is afhankelijk van de sedationisten en niet alle gegevens waren compleet. Er waren ook onvoldoende gegevens beschikbaar om de mate van ziekte mee te nemen in de analyse, aangezien dit niet consequent voor iedere sedatie werd vastgelegd. Wel is het zo dat de mate van ziekte van de geïnccludeerde patiënten relatief gelijk zal zijn, aangezien hele instabiele kinderen werden afgekeurd voor een sedatie. Een andere limitatie is dat alleen gegevens uit de periode van januari t/m augustus 2021 beschikbaar waren. Een deel van de patiënten is voor deze periode ook al gesedeerd, waardoor er niet van iedereen een compleet beeld is. Ondanks dit was er genoeg data voor een degelijke analyse met 93 patiënten en 786 sedaties. Ten slotte is een limitatie dat de invloed van genetische factoren niet is meegenomen, aangezien deze data niet beschikbaar waren. Genetische polymorfismen in bijvoorbeeld het

FIGUUR 1 TOTALE DOSIS PROPOFOL ($\mu\text{G}/\text{KG}/\text{MIN}$) PER SEDATIE VOOR ALLE PATIËNTEN UITGEZET TEGEN DE SEDATIEDAG (A) EN UITGESPLITST PER LEEFTIJDGROEP (B)



De datapunten (aangegeven in roze en blauw) wanneer de totale dosis propofol ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) uitgezet wordt tegen de sedatiedag, met daarbij de lineaire gemiddelde totale dosering propofol (zwart gestippelde lijn) en een *loess fit* van de gemiddelde totale dosering propofol (zwarte lijn).

Het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval van de *loess fit* is aangegeven als lichtgrijs gebied rondom de lijn (figuur 1A).

In figuur 1B is dit uitgesplitst per leeftijdsgroep.

De sedatiedag is gedefinieerd als het aantal dagen tussen de eerste sedatie en de daarop volgende sedaties.

TABEL 2 INVLOED VAN DE SEDATIEDAG EN VERSCHILLENDE COVARIATEN OP DE TOTALE DOSIS PROPOFOL ($\mu\text{G}/\text{KG}/\text{MIN}$): RESULTATEN MIXED MODEL-ANALYSE

analyse	onafhankelijke variabele	regressiecoëfficiënt	95%-BI	P-waarde
ongecorrigeerde associatie	sedatiedag	0,180	0,088-0,271	0,001
gecorrigeerde associatie	sedatiedag *	0,169	0,076-0,263	0,001
invloed covariaten	geslacht jongen	referentie	referentie	referentie
	geslacht meisje	-20,848	-37,692- -4,683	0,029
	sedatiedag:geslacht jongen	referentie	referentie	referentie
	sedatiedag:geslacht meisje	0,166	-0,012-0,348	0,095
	leeftijd 0-5,5 jaar	referentie	referentie	referentie
	leeftijd 5,5-11,0 jaar	-2,575	-24,524 - 19,225	0,820
	leeftijd 11,0-16,5 jaar	-23,799	-43,083- -4,681	0,018
	leeftijd 16,5-21,0 jaar	-37,049	-68,783- -6,019	0,024
	sedatiedag:leeftijd 0-5,5 jaar	referentie	referentie	referentie
	sedatiedag:leeftijd 5,5-11,0 jaar	-0,179	-0,414-0,056	0,145
	sedatiedag:leeftijd 11,0-16,5 jaar	-0,168	-0,383-0,050	0,137
	sedatiedag:leeftijd 16,5-21,0 jaar	0,063	-0,275-0,407	0,720
	geen clonidine	referentie	referentie	referentie
	wel clonidine	-7,568	-39,071-31,671	0,690
	sedatiedag:geen clonidine	referentie	referentie	referentie
sedatiedag:wel clonidine	-0,010	-0,375-0,286	0,956	
geen paracetamol	referentie	referentie	referentie	
wel paracetamol	-15,738	-29,066- -2,706	0,020	
sedatiedag:geen paracetamol	referentie	referentie	referentie	
sedatiedag:wel paracetamol	0,029	-0,132-0,181	0,713	
geen alfentanil	referentie	referentie	referentie	
wel alfentanil	-42,243	-72,299- -11,423	0,006	
sedatiedag:geen alfentanil	referentie	referentie	referentie	
sedatiedag:wel alfentanil	0,179	-0,086-0,441	0,184	
	20 verschillende sedationisten	geen significante invloed		

In de tabel wordt de regressiecoëfficiënt, het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) en de P-waarde van de associatie tussen de totale dosis propofol en de sedatiedag weergegeven. Voor de covariaten wordt de associatie tussen de totale dosis propofol en de geteste covariabele (covariabele) en een interactie van de sedatiedag met de geteste covariabele (sedatiedag:covariabele) weergegeven.

* Bij de gecorrigeerde associatie zijn de significante covariaten meegenomen in de analyse (geslacht, leeftijd, paracetamol en alfentanil).

CYP2B6-enzym, kunnen leiden tot een verschil in propofolbehoefte. Het meenemen van genetische polymorfismen is dan ook een aanbeveling voor vervolgonderzoek [22,23].

CONCLUSIE

In dit retrospectieve onderzoek wordt een toename waargenomen in totale propofoldosis bij herhaalde sedaties bij pediatrische oncologiepatiënten met ALL, wat mogelijk wijst op het optreden van tolerantie. Uit

de *mixed model*-analyse waarin de variabelen geslacht, leeftijd, toegediende comedatie en behandelende sedationist meegenomen zijn, is een significante toename gevonden in propofoldosis van 0,169 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per sedatiedag. Voor het optimaliseren van zorg en het verkrijgen van meer inzicht in doseerschema's van propofol, zijn prospectieve studies nodig om deze bevinding en de oorzaak van het optreden van tolerantie te bevestigen. ■

Zie voor literatuurreferenties: *NPFO.nl*.