

Pasgeborenen met congenitaal hernia diafragmatica; inhalatie NO versus intravenous sildenafil.

Gepubliceerd: 29-01-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoeken welk middel, stikstofgas of sildenafil, het meest effectief is in de behandeling van pulmonale hypertensie bij kinderen met hernia diafragmatica. Daarnaast verrichten we externe validatie van het PKPD model van sildenafil. De uitkomst...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen bij neonaten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON28811

Bron

NTR

Verkorte titel

CoDiNOS

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Aandoening

congenital diaphragmatic hernia pulmonary hypertension newborn congenitale hernia diafragmatica pulmonale hypertensie pasgeborenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toelichting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

The absence of pulmonary hypertension on echocardiography on day 14 without pulmonary vasodilator therapy and without treatment failure in patients and/or death within the first 28 days of life

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congentiale hernia diafragmatica (CDH) is een ontwikkelingsdefect van het diafragma en beide longen, waardoor de inhoud van het abdomen kan herniëren in de borstholte. De ontwikkeling van beide longen is belemmerd, resulterend in longhypoplasie en abnormale pulmonale vaatgroei, en geeft daarom in verschillende mate pulmonale hypertensie (PH).

CDH heeft een incidentie van 1 op 2500 levend geboren en is geassocieerd met een mortaliteit van ongeveer 27%. De meeste kinderen met CDH ontwikkelen ernstige cardiorespiratoire problemen na de geboorte. Initiële therapie is gericht op "gentle" mechanische beatung en cardiorespiratoire stabilisatie. Daarna is chirurgisch herstel van de diafragma geïndiceerd. PH, ernstige longhypoplasie en beatings-geïnduceerde longschade zijn de belangrijkste risicofactoren voor een slechte prognose in kinderen met CDH.

PH is de oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in 65-75% van de pasgeborenen met CDH. Verhoogde pulmonale vaatweerstand en abnormale vasculaire reactiviteit wordt veroorzaakt door excessieve muscularisatie en pulmonale vaatremodelering. PH veroorzaakt rechter ventrikeldilatatie, hypertrofie en disfunctie, wat verder bijdraagt tot de ernst van de ziekte en de mortaliteit verhoogt.

De drie bekende cytokine cascades reguleren de spiertonus van het pulmonale vaatbed: stikstofgas-cGMP cascade, de endotheline cascade en de prostacycline cascade. Farmacologische behandelingen richten zich op deze cascades en worden op dit moment gebruikt voor de behandeling van PH in CDH. Er zijn echter geen prospectieve onderzoeken verricht naar de effectiviteit, timing en dosering van deze therapieën. Ook zijn een aantal middelen niet intraveneus beschikbaar. Derhalve is er zeer beperkte onderbouwing voor de

beste therapie in de behandeling van PH in CDH patiënten.

Stikstofgas per inhalatie, iNO, is op dit moment de meest gebruikte therapie voor de behandeling van PH in CDH patiënten.

In non-CDH patienten met persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) zorgt iNO voor een kortere beademingsduur en verlaagt het de noodzaak voor extracorporele membraan oxygenatie (ECMO). De enige beschikbare RCT in patiënten met CDH liet echter geen verbetering zien met iNO en mogelijk verslechterde het zelfs de uitkomst van de patiënten. Sildenafil is een selectieve fosfodiesterase type 5 (PDE5) remmer die cGMP-gemedieerde pulmonale vasodilatatie veroorzaakt. Een Cochrane analyse onderzocht de effectiviteit en veiligheid van sildenafil in pasgeborenen met PPHN zonder CDH. Drie gerandomiseerde studies waren geïncludeerd, waarbij iNO en ECMO initieel niet beschikbaar waren. Patientenaantallen zijn klein en niet alle uitkomstmaten zijn adequaat gerapporteerd, maar de meta-analyse liet een significante verlaging in mortaliteit in de behandelde groep zien (20% versus 54% in de placebogroep). Een gerandomiseerde studie waarbij sildenafil met placebo wordt vergeleken bij patienten met PPHN zonder CDH recuiteert momenteel. (NCT01720524).

Bij CDH patienten zijn alleen retrospectieve data beschikbaar. Een afname van pulmonale vasculaire weerstand en een toename van cardiac output werd gezien in een kleine groep van patienten met CDH die met orale sildenafil zijn behandeld. Intraveneuze sildenafil in CDH patienten was geassocieerd met verbeterde oxygenatie index (OI) en omkering van de rechts-naar-links shunt over de ductus van Botalli.

Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies die iNO met intraveneuze sildenafil in patienten met CDH en PH vergelijken.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken welk middel, stikstofgas of sildenafil, het meest effectief is in de behandeling van pulmonale hypertensie bij kinderen met hernia diafragmatica. Daarnaast verrichten we externe validatie van het PKPD model van sildenafil. De uitkomst zal worden gebruikt om het internationale behandelprotocol voor kinderen met een hernia diafragmatica aan te passen en zo de chronische klachten en sterfte te verlagen.

De hypothese is dat sildenafil via het infuus beter werkt dan stikstofgas via de beademing en middel van eerste keus zou moeten zijn in de toekomst.

Onderzoeksopzet

Een open label prospectieve, multi-center, internationale gerandomiseerde studie waarbij de initiële behandeling met stikstofgas via inhalatie (iNO) wordt vergeleken met intraveneuze toediening van sildenafil bij kinderen met CDH en pulmonale hypertensie. In deze studie zullen 90 kinderen met CDH en pulmonale hypertensie gerecuiteerd worden binnen het bestaande internationale samenwerkingsverband CDH EURO CONSORTIUM, bestaande uit

hoog-volume centra voor CDH binnen Europa. .

Onderzoeksproduct en/of interventie

Postnataal worden alle zuigelingen behandeld volgens het standard protocol voor patienten met CDH, wat is geïmplementeerd in alle participerende centra volgens de gereviseerde CDH consortium richtlijnen (publicatie april 2016). Ook zijn er strikte richtlijnen voor cardiovasculaire ondersteuning. Na echocardiografische evaluatie op de eerste levensdag zal de patiënt gerandomiseerd worden om iNO danwel intraveneus sildenafil te krijgen als er pulmonale hypertensie aanwezig is. De patiënt kan ook gerandomiseerd worden bij een nieuwe echocardiografische evaluatie waarbij PH wordt gezien in de eerste 7 dagen van het leven. De randomisatie vindt plaats middels centrum specifieke blokrandomisatie.

NO per inhalatie wordt gestart met een dosering van 20 ppm en zal toegediend worden middels een tank verbonden aan het beademingsapparaat. Sommige centra gebruiken geïntegreerde systemen waardoor een geblindeerde interventie onmogelijk is. Derhalve is de studie open label. Sildenafil wordt intraveneus gegeven, met een oplaad dosis van of 0.4mg/kg in 3 uur, gevolgd door een continu infuus van 1.6mg/kg/dag. Echocardiografie wordt verricht op dag 1, voor en na het starten van de interventie, op dag 7, 14, 28 (of ontslag, welke als eerst komt) en bij follow-up bij 6 en 12 maanden. Additionele echocardiografische afbeeldingen worden verzameld voor gecentraliseerde, geblindeerde analyse van de pulmonaal arteriële drukken en cardiale functie door 2 onderzoekers. Demografische en neonatale karakteristieken en ook de data van het klinisch beloop en de behandeling van alle patienten zullen verzameld worden in een centrale database in Rotterdam. Omdat alle patienten zullen worden geanalyseerd volgens het intention-to-treat principe, worden data na therapiefalen ook verzameld. Alle centra houden een logbook bij van alle geschikte niet-participanten en de reden waarom ze niet participeren.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de studie bestaan uit de bijwerkingen van de middelen, welke te verwachten mild zijn. Sildenafil kan bijwerkingen geven. Een tijdelijke verlaging van de bloeddruk komt soms voor, dit verdwijnt vaak spontaan maar kan zo nodig met medicatie behandeld worden.

Ook stikstofmonoxide-gas kan bijwerkingen hebben. De belangrijkste is methemoglobinemie, waarbij stikstofmonoxide-gas aan hemoglobine bindt waardoor zuurstoftransport door de rode bloedcellen moeilijker is. Dit komt echter zeer zelden voor in de lage dosering die we gebruiken in de studie en kan worden gemeten in het bloed door methHB waardes te bepalen.

Op dit moment is er geen goede evidence based behandeling voor kinderen met een congenitale hernia diafragmatica, een aandoening met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Het vergelijken van het middel van 1e keus, waar geen goed bewijs voor is, met sildenafil, wat in kleine series veelbelovend is, zou een doorbraak in de behandeling van deze ernstige aandoening kunnen opleveren. De bijwerkingen van beide middelen zijn beperkt.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC Sophia
Postbus 2060

S.C.M. Cochius - den Otter
Rotterdam 3000CB
The Netherlands
+31 10 7040704

Wetenschappelijk

Erasmus MC Sophia
Postbus 2060

S.C.M. Cochius - den Otter
Rotterdam 3000CB
The Netherlands
+31 10 7040704

Deelname eisen

Leeftijd

Pasgeborenen
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Diagnosis of CDH and pulmonary hypertension defined as 2 of the following 4 criteria:

- I. Systolic PAP > 2/3 systemic systolic pressure estimated by echocardiography
- II. RV dilatation/septal displacement, RV dysfunction +/- LV dysfunction
- III. Pre-post ductal SpO₂ difference > 10%
- IV. OI > 20.

Parental informed consent

Children born at or after a gestational age of 34 weeks

Newborns who received a fetal intervention may be included

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Severe chromosomal anomaly, like trisomy 18 or trisomy 13, which may imply a decision to stop or not to start life-saving medical treatment
Severe cardiac anomaly, expected to need corrective surgery in the first 60 days of life (such as transposition of the great arteries, truncus arteriosus, coarctation aortae or double outlet right ventricle)

Renal anomalies associated with oligohydramnios
Severe orthopaedic and skeletal deformities, which are likely to influence thoracic, and / or lung development (such as chest wall deformities and spine anomalies)

Severe anomalies of the central nervous system
Patients born in another centre, transported with iNO

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2018
Aantal proefpersonen:	330
Type:	Werkelijke startdatum

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Nog niet bepaald

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

ID: 50767

Bron: ToetsingOnline

Titel:

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
NTR-new	NL6796
NTR-old	NTR6982
CCMO	NL60229.078.17
EudraCT	2017-000421-13
OMON	NL-OMON50767

Resultaten