

Gerandomiseerde niet geblindeerde cohort studie naar de behandeling van lage bloeddruk bij prematuren in de eerste levensdagen

Gepubliceerd: 19-04-2011 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het vergelijken van mortaliteit en korte termijn uitkomst (hersenschade vastgesteld met moderne MRI technieken op de a terme leeftijd) en lange termijn uitkomst van de neuromotorische- en mentale ontwikkeling (Bayley scales of infant development III...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34563

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOHOP studie

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen
- Verlaagde en niet-specifieke bloeddrukafwijkingen en shock

Synoniemen aandoening

hypotensie, lage bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cerebrale oxygenatie, hersenschade, hypotensie, vroeggeborene

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat het vaststellen of de behandeling van hypotensie in groep B (geen, danwel uitgestelde behandeling) een positieve, negatieve danwel geen invloed heeft overlijden danwel op de neuromotorische en mentale uitkomst op de leeftijd van 24 maanden gecorrigeerd voor vroeggeboorte (BSIDIII test).

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire uitkomst wordt onderzocht: 1) het verschil tussen beide groepen in incidentie van peri-intraventriculaire bloedingen in de eerste levensweek door middel van echografisch onderzoek. 2) verschil tussen beide groepen in de incidentie en ernst van witte stofschaad, periventriculaire leukomalacie en grijze stof afwijkingen in de hersenen door gebruikmaking van geavanceerde MRI technieken op de a terme leeftijd en 3) verschil tussen beide groepen in de aan- of afwezigheid van cerebrale autoregulatie in de eerste drie levensdagen door gebruikmaking van NIRS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypotensie bij te vroeggeborenen (zwangerschapsduur < 32 weken) is een veel

voorkomend klinische probleem. Hoewel er geen consensus is over de definitie van hypotensie bij deze groep kinderen wordt in de klinische praktijk gestart met anti-hypotensieve therapie als de mean-arteriele bloeddruk lager wordt dan de zwangerschapsduur in weken. Hoewel er wel een associatie is tussen neonatale hypotensie en mortaliteit en morbiditeit is er tot op heden geen bewijs van een oorzakelijke relatie tussen hypotensie en mortaliteit/morbiditeit in deze groep kinderen, ook niet op langere termijn (neuromotore ontwikkeling op 2-3 jarige leeftijd). Voorts kan dit, als alleen de mean bloeddruk gebruikt wordt als indicator voor het behandelen van verlaagde bloeddruk zonder inachtneming van andere klinische factoren als weefselperfusie leiden tot het onnodig blootstellen van deze zeer kwetsbare groep kinderen aan deze krachtige vaso-actieve medicijnen. Hypothese is dat er bij lagere bloeddrukken (tot 5 mmHg) dan de huidige gehanteerde ondergrenzen zonder andere klinische verschijnselen wijzend op perfusiestoornissen geen extra risico bestaat op orgaanschade en dus therapie met bloeddrukverhogende medicijnen onnodig is.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van mortaliteit en korte termijn uitkomst (hersenschade vastgesteld met moderne MRI technieken op de a terme leeftijd) en lange termijn uitkomst van de neuromotorische- en mentale ontwikkeling (Bayley scales of infant development III [BSID-III] op de leeftijd van 24 maanden, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte) tussen twee groepen zeer vroeggeboren prematuren met hypotensie zonder andere klinische verschijnselen en laboratorium waarden wijzend op bedreigde weefselperfusie in de eerste 72 uur van het leven. Hypotensie zal worden gedefinieerd als mean bloeddruk (in mmHg) lager dan de zwangerschapsduur van het kind in weken. Patienten gerandomiseerd in *Groep A* zal worden behandeld volgens de richtlijn zoals gebruikelijk op de neonatale intensive care van het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht. Patienten gerandomiseerd in *groep B* zullen pas behandeld gaan worden als er aanwijzingen zijn voor een bedreigde circulatie of orgaanfunctie volgens de in het protocol beschreven richtlijnen, danwel als de mean bloeddruk lager wordt dan de huidige ondergrens minus 5 mmHg.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde niet-geblindeerde cohort studie welke plaats zal vinden op de NICU van het Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMC in Utrecht bij prematuren met een zwangerschapsduur <30 weken in de eerste 3 levensdagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten met hypotensie gerandomiseerd in >groep A> zullen behandeld worden volgens de behandelingsrichtlijn op de NICU van het UMCU. Patienten gerandomiseerd in >groep B> worden pas behandeld als hun mean arteriele bloeddruk langer dan 30 minuten meer dan 5 mmHg lager is dan de waarde in de behandelingsrichtlijn (=zwangerschapsduur in weken)

en/of wanneer er klinische verschijnselen danwel laboratoriumwaarden zijn die wijzen op een verminderde weefseldoorbloeding en/of orgaandysfunctie (regionale cerebrale zuurstofsaturatie $<50\%$ ondanks optimale ademhalingsondersteuning en zuurstoftoediening, plasmalactaat $>6\text{mmol/l}$ en/of urineproductie $<0.6\text{ml/kg/uur}$). Bij dit alles moet rekening gehouden worden met het feit dat CO_2 een zeer belangrijke rol speelt bij de regulatie van de cerebrale perfusie. Veranderingen in het arteriele CO_2 spanning (paCO_2) zijn dan ook geassocieerd met een verhoogde incidentie van peri-intraventriculaire bloedingen (hoog paCO_2) en witte stof afwijkingen (periventriculaire leucomalacie) bij een verlaagd paCO_2 in de eerste levensdagen. In deze studie zal dan ook de ventilatie en met name de PCO_2 nauwkeurig gevolgd en gereguleerd worden. Er zal gestreefd worden naar de pCO_2 waarden binnen nauwe normale grenzen te houden ($40\text{-}50\text{mmHg}$) in de eerste dagen om zo verstoring van deze factor op de primaire en secundaire uitkomst te voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

Hypotensie is een vaak gestelde diagnose bij prematuren op de neonatale intensive care. De diagnose leidt tot het instellen van therapie met vaatvulling en het toedienen van bloeddrukverhogende medicijnen (vasopressoren, intropica en/of corticosteroiden). Het is onbekend of de gehanteerde ondergrenzen (zwangerschapsduur in weken in mmHg) in de eerste levensdagen oorzakelijk zijn gerelateerd met toegenomen incidentie van morbiditeit en mortaliteit in deze groep kinderen. En daar andere factoren dan bloeddruk alleen verantwoordelijk zijn voor de ernst van hypoperfusie van de organen lijkt het waarschijnlijk dat over- en onderbehandeling van hypotensie van de prematuur plaatsvindt. Overbehandeling met vasoactieve medicijnen kan leiden, hoewel er maar beperkte kennis is over de bijeffecten bij deze groep kinderen in de eerste levensdagen, tot orgaanschade (m.n. hersenschade). Van behandeling met corticosteroiden bij deze groep kinderen is bekend dat dit kan leiden tot ontwikkelingsproblemen en cardiovasculaire problemen op de langere termijn (m.n. dexamethason). Als korte termijn negatieve bij-effecten op de korte termijn zijn spontane darmperforaties (in combinatie met frequent toegepaste therapie met indomethacine/ibuprofen voor een persisterende ductus arteriosus) en hyperglycaëmie bij therapie met lage doses hydrocortison beschreven.

Er is echter ook weinig bewijs van prospectieve studies dat het uitstellen van therapie bij lage bloeddruk zonder andere aanwijzingen voor orgaan hypoperfusie (zowel monitoring en laboratoriumparameters) schadelijk is voor deze groep kinderen. In deze studie zal ook worden vastgesteld of het gebruik van vasoactieve medicatie bij de huidige gehanteerde richtlijn in de eerste drie levensdagen nadelige, geen, danwel positieve effecten heeft op de uitkomst van deze kinderen. Tevens zal ook door de monitoring informatie verkregen worden over eventuele onderbehandeling van hypotensie gedefinieerd door alleen de hoogte van de bloeddruk in de eerste levensdagen bij deze zeer vroeggeborenen

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Prematuren opgenomen op de neonatale intensive care met een zwangerschapsduur jonger dan 30 weken die een lage mean bloeddruk hebben (lager dan de zwangerschapsduur in weken; de huidige richtlijn) gedurende de eerste 72 uur na de geboorte.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Voor inclusie bestaande klinische kenmerken (capilaire refill, urine productie) of laboratoriumparameters (serumlactaat) wijzend op slechte circulatie, intrauteriene blootstelling aan hoge doses vaso-actieve medicatie via moeder, ernstige klinische en/of bacteriologisch bewezen sepsis of ernstig aangeboren afwijkingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-09-2011
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CCMO	NL33865.041.10