

Multicenter, gerandomiseerde 'non-inferiority' studie van een vroege behandeling versus een expectatief beleid bij een persisterende ductus arteriosus bij te vroeg geboren enen.

Gepubliceerd: 22-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Doel van het onderzoek is om te analyseren of bij preterm neonaten, geboren bij een zwangerschapsduur < 28 weken, met een PDA (>1.5 mm) een expectatief beleid niet inferieur is aan vroege behandeling met het oog op de samengestelde primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neonatale en perinatale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47250

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BeNeDuctus Trial

Aandoening

- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Open ductus van Botalli; open ductus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw (projectnummer 843002622)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Expectatief beleid, Gerandomiseerd onderzoek, Open ductus Botalli, Prematuur geborene

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de samenstelling van:

- Mortaliteit bij een postmenstruele leeftijd van ≤ 36 volledige weken
- NEC (Bell stage $\geq$ IIa) bij een postmenstruele leeftijd van ≤ 36 volledige weken
- BPD, gedefinieerd als een extra zuurstofbehoefte bij een postmenstruele leeftijd van ≤ 36 volledige weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de korte-termijn consequenties van circulatoir falen, de complicaties tijdens het verblijf in het ziekenhuis en de lange-termijn gevolgen op de neurologische ontwikkeling.

Korte-termijn consequenties van circulatoir falen

- Hypotensie (MABP $<$ zwangerschapstermijn in volledige weken)
- Noodzaak tot cardiovasculaire interventies (volume-expansie, inotropica, vasopressoren, corticosteroïden et cetera)
- Longbloeding
- Totaal aantal doses COXi

- Bijwerkingen van COXi
- Noodzaak tot chirurgische ligatie van de PDA

Complicaties tijdens het verblijf in het ziekenhuis

- Incidentie BPD, gedefinieerd als een extra zuurstofbehoefte op een postnatale leeftijd van 28 dagen
- Mortaliteit op een postnatale leeftijd van 28 dagen of bij ontslag uit het ziekenhuis
- Wijze van en tijdsduur van ventilator ondersteuning
- Totaal aantal dagen extra zuurstoftoediening
- Incidentie van pulmonale luchtlekkage (pneumothorax, pneumomediastinum, pulmonaal interstitieel emfyseem)
- NEC (Bell classificatie)
- Gastrointestinale bloeding
- Spontane intestinale perforatie
- Tijd tot volledig enterale voeding
- Sepsis (positieve bloedkweek en antibiotica)
- ROP (internationale classificatie)
- Totale opnameduur

Lange-termijn gevolgen op de neurologische ontwikkeling (onderzocht op gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden)

- Biometrie (gewicht, lengte en schedelomtrek)
- Pediatrisch lichamelijk onderzoek

- Neurologisch onderzoek, volgens Ariel Tison / Touwen / Hempel
- Cognitief onderzoek: BSID-III-NL; WPPSI-III-NL; WISC-III-NL
- Gedragsonderzoek: CBCL / TRF questionnaire
- Onderzoek motorische functies: AIMS; Movement ABC 2-NL
- Onderzoek executieve functies: NEPSY-II-NL; BRIEF
- Onderzoek visuomotorische functies: BEERY VMI

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is nog immer geen consensus over de optimale behandeling van een 'patent ductus arteriosus' (PDA; open ductus Botalli) in preterm neonaten, met name in de groep geboren bij een zwangerschapstermijn < 28 weken of met een geboortegewicht ≤ 1000 gram. Men heeft vastgesteld dat de gebruikelijke behandeling van een PDA met medicatie of chirurgische ligatie niet heeft geleid tot een reductie in belangrijke neonatale morbiditeiten. Mogelijk is dit gerelateerd aan het feit dat een substantieel deel van de betreffende patiëntenpopulatie waarschijnlijk onnodig wordt behandeld, aangezien de ductus wellicht ook spontaan zou zijn gesloten. Dit zou een overbehandeling impliceren met een verhoogd risico op iatrogene schade door de bijwerkingen van de (achteraf onnodige) medicatie en/of chirurgische ligatie. Dit heeft in de praktijk geleid tot een toename in populariteit van een afwachtend beleid in geval van een PDA bij preterm neonaten, waarbij opgemerkt moet worden dat overtuigend bewijs voor deze benadering ontbreekt.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om te analyseren of bij preterm neonaten, geboren bij een zwangerschapsduur < 28 weken, met een PDA (>1.5 mm) een expectatief beleid niet inferieur is aan vroege behandeling met het oog op de samengestelde primaire uitkomstmaat mortaliteit en/of necrotiserende enterocolitis (Bell stadium * IIa) en/of bronchopulmonale dysplasie op een postmenstruele leeftijd van 36 weken.

Onderzoeksoptzet

Het betreft een multicenter, gerandomiseerde, 'non-inferiority' studie, dat zal

worden verricht op neonatale intensive care afdelingen in Nederland en België.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gerandomiseerde patienten in de expectatief beleid groep zullen niet worden behandeld met enige vorm van COXi en het beleid ten aanzien van de PDA wordt in deze arm gekarakteriseerd als "watchful waiting". Dit is niet een unieke benadering, aangezien een terughoudend beleid in geval van een PDA in toenemende mate wordt gehanteerd in vele neonatale intensive care centra wereldwijd zonder dat er een toename in neonatale morbiditeit of mortaliteit wordt geobserveerd, zoals ernstige BPD, IVH, NEC en ROP. Het is van essentieel belang dat het neonatale beleid identiek is in beide onderzoeksgroepen met de uitzondering van het voorschrift van COXi en het verrichten van echocardiografische controle aan het eind van de kuur medicatie. Het is van groot belang dat in de expectatieve behandelingsgroep geen extra interventies plaatsvinden met de intentie op een conservatieve wijze een PDA te voorkomen of te behandelen, zoals het voorschrijven van vochtrestrictie en diuretica. Er moet overigens opgemerkt worden dat het aan bewijs ontbreekt dat vochtrestrictie en/of diuretica van enig voordeel zijn voor een patient met een (vermeende) PDA. Wanneer een patient zich in de vroege behandelingsgroep bevindt, zal COX-inhibitie worden voorgeschreven en zo snel mogelijk toegediend, doch uiterlijk 3 uur na het echocardiogram. Er bestaat een voorkeur voor het gebruik van Ibuprofen als COX-inhibitie in deze studie. Echter, Indomethacine kan eveneens worden voorgeschreven, wanneer dit de voorkeur heeft van een participierend centrum. De medicamenteuze behandeling van een PDA wordt als standaardzorg gezien in vele neonatale centra wereldwijd.

Inschatting van belasting en risico

NOG NAAR HET NEDERLANDS VERTALEN

All patients in this study are treated according current (inter)national guidelines and local protocols regarding neonatal intensive care management. The administration of ibuprofen or Indomethacin does not pose an extra burden on the patient and is considered routine treatment in preterm infants with a PDA in a majority of neonatal intensive care centers. No extra investigations or interventions are needed in this study. Patients that aren't treated with COXi are refrained from potential side effects of this drug.

A restrictive approach towards a PDA is increasingly used in many centers worldwide without an concomitant increase in mortality or morbidity related to a PDA. No causal relationship has been proven between a (hemodynamically significant) PDA and the risk of conditions related to pulmonary hyperperfusion (f.e BPD and PH) and/or systemic hypoperfusion (f.e NEC, renal failure and PVL). Many studies have provide us with conflicting data and treatment of a PDA has not resulted in a decreased rate of these morbidities.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Zwangerschapstermijn < 28 weken
- Diameter PDA > 1.5 mm en een ductale (voornamelijk) links-/rechts-shunt
- Getekend informed consent door ouders of vertegenwoordigers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contravindicatie voor het toedienen van cyclooxygenase-remmers (COXi)
- Toepassing van COXi voorafgaand aan randomisatie
- Persisterende pulmonale hypertensie (ductale rechts-/liks-shunt *33% van de hartcyclus)
- Aangeboren hartafwijking, anders dan een PDA en/of een PFO
- Levensbedreigende aangeboren afwijkingen
- Chromosomale en/of congenitale afwijkingen die geassocieerd zijn met een verstoorde neurologische ontwikkeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-12-2016
Aantal proefpersonen:	435
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL57885.091.16