

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

Gepubliceerd: 07-06-2017 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

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	Beëindigd
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50767

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Congenitaal hernia diafragmatica; iNO versus sildenafil

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Hoge bloeddruk in de longen bij aangeboren gat in het middenrif

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,SSWO en CHD UK Sparks

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Congenitaal hernia diafragmatica, Inhalatie NO, Pulmonale hypertensive, Sildenafil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in oxygenatie index (OI) na 12 uur behandeling tussen patienten behandeld met iNO versus patienten behandeld met intravenous sildenafil. De OI wordt berekend als maat voor hypoxisch respiratoir failen en wordt vaak gebruikt als afgeleide voor de ernst van PH in pasgeborenen.

Secundaire uitkomstmaten

De afwezigheid van pulmonale hypertensie op dag 14 zonder pulmonale vaatverwijdende therapie en zonder therapiefalen en/of dood binnen de eerste 28 levensdagen, mortaliteit, falen van de behandeling, duur van behandeling met interventiemiddel, noodzaak tot ECMO, aantal beademingsvrije dagen op dag 28, Ernst van pulmonale hypertensie, laboratorium markers en tracheaal aspiraats voor proteomics, metabolomics en biochemische analyse, het gebruik van andere medicatie voor pulmonale hypertensie tijdens de opname, gebruik van pulmonale en/of cardiale medicatie bij ontslag, pulmonale hypertensie op lange termijn op echocardiografie, chronische long ziekte

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale 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 beademing en cardiorespiratoire stabilisatie. Daarna is chirurgisch herstel van de diafragma geïndiceerd. PH, ernstige longhypoplasie en beademings-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 dysfunctie, 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 gerecruteerd 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, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose van congenitale hernia diafragmatica en pulmonale hypertensie, gedefinieerd als 2 van de 4 criteria:
 - I. Pulmonaalarterie druk > 2/3 systemische druk, geschat met echocardiografie
 - II. RV dilatatie/septale verplaatsing, RV dysfunctie +/- LV dysfunctie
 - III. Pre-post ductale SpO2 verschillen > 10%
 - IV. OI > 20.
- Toestemming van ouders
- Kinderen geboren na een zwangerschapsduur van minimaal 34 weken
- Pasgeborenen die een foetale interventie hebben gehad, mogen worden geïnccludeerd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige chromosomale afwijkingen zoals trisomie 18 of 13, waardoor de beslissing kan worden genomen om de behandeling te stoppen of een levensreddende behandeling niet te starten.
- Ernstige cardiale afwijkingen waar naar verwachting binnen de eerste 60 levensdagen correctieve chirurgie voor nodig is, zoals een transpositie van de grote vaten, truncus arteriosus, coarctatio aortae of double outlet right ventrikel.
- Renale afwijkingen geassocieerd met oligohydramnion
- Ernstige orthopedische en skeletaafwijkingen, die de ontwikkeling van de thorax en longontwikkeling beïnvloeden (zoals thoraxwanddeformaties en wervelafwijkingen)
- Ernstige afwijkingen van het centraal zenuwstelsel
- iNO al gestart voor postnataal transport

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-04-2018
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INOmax / Neophyr
Generieke naam:	stikstofmonoxide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revatio
Generieke naam:	sildenafil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28811

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-000421-13-NL
CCMO	NL60229.078.17