

Het effect van allopurinol op het verminderen van hersenschade bij pasgeborenen met een complexe aangeboren hartafwijking

Gepubliceerd: 27-11-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513041-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van het onderzoek is om relevante (matig/ernstige) parenchymateuze hersenschade te verminderen op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRUCIAL-TRIAL

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Hersenschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMw, Stichting Hartekind; Vrienden van het Wilhelmina Kinderziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aangeboren hartafwijking, Allopurinol, Hersenschade, Pasgeborene

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is samengesteld uit relevante (matig/ernstige) parenchymateuze hersenschade op postoperatieve MRI of te instabiel voor postoperatieve MRI of mortaliteit.

Een sample size van 236 patiënten (zowel prenatale als postnatale diagnose) waaronder 188 patiënten met een prenatale diagnose is nodig. De hypothese is dat behandeling met allopurinol de primaire uitkomst met 20% verminderd ten opzichte van placebo (2-zijdige alfa 5%, power 80%). De effect grootte van 20% is relevant en haalbaar, en gebaseerd op de resultaten uit voorgaande neuroprotectieve onderzoeken over neonatale koeling en allopurinol bij neonatale hersenschade door perinatale asfyxie of neonatale hartchirurgie. Primaire analyse met 1 tussentijdse analyse bij 118 patiënten waaronder 94 patiënten met een prenatale diagnose zal worden uitgevoerd met de optie om te stoppen bij (1) effectiviteit gebaseerd op O'Brien-Flemming type alpha-spending, of (2) futiliteit, gebaseerd op conditional power analysis. De 48 patiënten in de postnatale diagnose groep zullen secundair worden geanalyseerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn PK-studie allopurinol (subgroep); redox/antioxidant status (subgroep); hersenschade a.d.h.v. een score en het volume van hypoxisch-ischemische hersenschade (MRI); hartfunctie (echocardiografie, subgroep cardiale MRI); hersenfunctie (aEEG) en -oxygenatie (NIRS); motorische ontwikkeling bij 3 maanden (GMs); cognitieve, motorische, spraak/taal ontwikkeling (BSITD-III-NL) bij 24 maanden; kwaliteit van leven (TNO-AZL TAPQoL) bij 24 maanden; kosteneffectiviteit van allopurinol bij 3 en 24 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurologische ontwikkelingsproblemen door een vertraagde hersenontwikkeling en hersenschade is een relevant probleem bij neonaten met een ernstige aangeboren hartafwijking. De gevolgen van postnatale en perioperatieve hersenschade zijn significante motorische-, cognitieve- en gedragsproblemen op de lange termijn. Allopurinol remt het enzym xanthine oxidase en voorkomt de vorming van toxische zuurstofradicalen die vrijkomen na hypoxie-ischemie en tijdens reperfusie en reoxygenatie. Zowel dierexperimentele als klinische onderzoeken bij neonaten laten zien dat postnatale en perioperatieve toediening van allopurinol hypoxisch-ischemische hersenschade verminderd (neuroprotectie), de hartfunctie verbeterd (cardioprotectie) en veilig is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513041-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van het onderzoek is om relevante (matig/ernstige) parenchymateuze hersenschade te verminderen op de postoperatieve MRI voor de totale groep (zowel prenatale als postnatale diagnose) en de prenatale groep, waarmee marktregistratie met allopurinol voor deze indicatie kan worden verkregen voor de prenatale groep. Daarnaast om een voordelige trend aan te tonen in de postnatale groep. Secundaire doelen zijn het verbeteren van de

hartfunctie, hersenfunctie en oxygenatie en de lange termijn neurologische ontwikkeling. Daarnaast het onderzoeken van de farmacokinetiek van allopurinol, het effect van allopurinol op de redox/antioxidant status, de kosten-effectiviteit van allopurinol en de kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase III, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, Nederlands multicenter onderzoek. Alle Nederlandse kinderhartcentra nemen deel, waaronder (1) Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht (verrichter); (2) UMC Groningen; en (3) Erasmus Medical Center (EMC) Rotterdam and RadboudUMC Nijmegen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Prenatale diagnose: Allopurinol poeder voor intraveneuze toediening 20 mg/kg of mannitol-placebo poeder voor intraveneuze toediening wordt toegediend na de geboorte (binnen 45 minuten en 12 uur na de eerste dosering), preoperatief (12 uur voor de operatie), intraoperatief (tijdens het starten van de hartlongmachine) en postoperatief (24 uur na de operatie) in het geval de diagnose van een ernstige aangeboren hartafwijking voor de geboorte wordt gesteld. Postnatale diagnose: Allopurinol poeder voor intraveneuze toediening 20 mg/kg of mannitol-placebo poeder voor intraveneuze toediening wordt toegediend preoperatief (12 uur voor de operatie), intraoperatief (tijdens het starten van de hartlongmachine) en postoperatief (24 uur na de operatie) in het geval de diagnose van een ernstige aangeboren hartafwijking na de geboorte wordt gesteld.

Inschatting van belasting en risico

De meeste studie procedures in deze studie populatie zijn onderdeel van standaard klinische zorg, waaronder echocardiografie, aEEG/NIRS (en MRI van de hersenen, GMs en BSITD-III-NL in het UMC Utrecht). Studie gerelateerde procedures zijn MRI van de hersenen, GMs, BSITD-III-NL, executieve functie opdrachten (in de deelnemende centra behalve UMC Utrecht) en TAPQoL en HTA vragenlijsten (in alle deelnemende centra). Daarnaast zal alleen in het UMC Utrecht in een subgroep bloed worden afgenomen voor bepaling van farmacokinetiek van allopurinol en zullen cardiale MRIs worden gedaan (gelijk na de klinisch geïndiceerde MRI hersenen). Na afronding van de farmacokinetiek studie, zal er in het UMC Utrecht en het EMC Rotterdam een redox substudie gedaan worden waarin d.m.v. bloed- en urineonderzoek het effect van allopurinol op de redox/antioxidant status wordt bepaald.

Voorgaande preklinische en klinische onderzoeken bij pasgeborenen laten voordelige neuroprotectieve en cardioprotectieve effecten van allopurinol zien, zonder relevante bijwerkingen. De potentiële voordelen van allopurinol toediening bij pasgeborenen met een ernstige aangeboren hartafwijking wegen op tegen de belasting en risico's, welke minimaal zijn. Er bestaat een aanzienlijke kans op vermindering van (hypoxisch-ischemische) hersenschade en

verbetering van de hartfunctie en daarmee de lange termijn neurologische ontwikkeling (kwaliteit van leven) in de groep kinderen die allopurinol krijgen. Daarbij komt dat op basis van alle beschikbare data het risico op bijwerkingen door de studiemedicatie vele malen kleiner is dan het risico op hersenschade, levenslange handicaps of overlijden ten gevolge van de onderliggende ernstige aangeboren hartafwijking.

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

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

Pasgeborenen die prenataal (voor de geboorte) of postnataal (na de geboorte) gediagnosticeerd zijn met een complexe aangeboren hartafwijking en die naar verwachting een openhartoperatie met behulp van hartlongmachine ondergaan in de eerste 4 weken na de geboorte, waaronder: 1) Transpositie van de grote vaten (TGA) met of zonder ventrikelseptumdefect (VSD) waarvoor arteriële switch operatie (ASO) met VSD sluiting indien nodig (TGA-groep); 2) Univentriculaire harten (UVH): hypoplastisch linker/rechter hart syndroom (HLHS/HRHS) of variant waarvoor Norwood procedure of variant (UVH-groep); 3) Aortaboogafwijkingen: onderbroken aortaboog (IAA), hypoplastische aortaboog (HAA) en coarctatie van de aorta (CoA) met of zonder intracardiale defecten ((VSD, atrium septum defect (ASD) of (sub)aortale stenose)) waarvoor biventriculaire en/of aortaboog correctie (AAA-groep); en 4) Andere varianten: truncus arteriosus, totale abnormale veneuze connectie, of Tetralogie van Fallot. Tevens is schriftelijk informed consent van beide ouders vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Indien de patient niet geïnccludeerd kan worden voor de geboorte in geval van prenatale diagnose, of tenminste 24 uur voor de hartoperatie in geval van postnatale diagnose.
- Twijfel of the aortaboogafwijking voor de geboorte een hartoperatie met hartlongmachine in de neonatale periode behoeft.
- Zwangerschapsduur minder dan 36 weken en/of geboortegewicht lager dan 2000 gram.
- Hartoperatie waarbij geen gebruik gemaakt wordt van de hartlongmachine.
- Indien patient stervende is of besluit voor 'comfort care only' genomen is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-02-2020
Aantal proefpersonen:	236
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Allokid (Acepurin)
Generieke naam:	Allopurinol 100 mg pfi
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
CTIS	CTIS2024-513041-37-00
EudraCT	EUCTR2017-004596-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04217421
CCMO	NL62772.041.18