

Doxapram versus placebo in premature neonaten: een internationaal, multicenter, dubbel blind, gerandomiseerd onderzoek

Gepubliceerd: 11-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515625-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het hoofddoel van de studie is onderzoeken of doxapram veilig en effectief is in het verminderen van de samengestelde uitkomst...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55273

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Doxapram bij premature neonaten

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Synoniemen aandoening

adempauzes, respiratoire insufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW;Goed gebruik geneesmiddelen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apneu, behandeling, hypoxie, prematuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst is overlijden of ernstige beperking op de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar.

(of overleving zonder ernstige beperking)

Beperking zal gedefinieerd worden als 1 of meer van onderstaande punten:

- Cognitieve vertraging (Mental Development Index score <85 (1 SD onder het gemiddelde van 100) op de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID III scores)
- Cerebrale parese (gediagnostiseerd als het kind een non-progressieve verstoring had gekarakteriseerd door een abnormale spierspanning en een verminderde controle of bereik van bewegingen, bepaald met de Gross Motor Function Classification System)
- Ernstig gehoorsverlies (met behulp van audiometrie)
- Bilaterale blindheid (gedefinieerd als een corrected visual acuity $< 20/200$)

Secundaire uitkomstmaten

Uitkomsten op korte termijn zijn (internationale definities zoals beschreven in de National registration guidelines zullen gebruikt worden):

- BPD op een postmenstruele leeftijd van 36 weken volgens de NICHD criteria
- Overlijden op een postmenstruele leeftijd van 36 weken en bij ziekenhuisontslag (ziekenhuis overlijden)

- Gecombineerde uitkomst van overlijden of BPD op een postmenstruele leeftijd

van 36 weken

- Neonatale comorbiditeiten op korte termijn:

o Incidentie van endotracheale intubaties na de start van de studie

medicatie,

o Aantal dagen aan de invasieve ventilatie,

o Aantal dagen beademingsondersteuning (non-invasieve ventilatie, CPAP, humidified high flow),

o Aantal dagen met extra toegediende zuurstof,

o Opnameduur op de intensive care

o Cumulatief aantal apneus, aantal incidenten geassocieerd met bradycardie (optioneel)

o Incidentie van late-onset sepsis (positieve kweek of klinische verdenking) na inclusie,

o Solitaire darmperforatie

o necrotiserende enterocolitis > stage 2 volgens Bell,

o IVH

o PVL

o Groei, lengte, hoofdomtrek op de postmenstruele leeftijd van 36 weken

o retinopatie van prematuriteit

- Aanvullende uitkomsten op een gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar:

o Heropname sinds het eerste ontslag

o Gewicht, lengte en hoofdomtrek op 24 maanden gecorrigeerde leeftijd

o Gedragsproblemen (Child Behavior Checklist)

- Ouder gerapporteerde uitkomsten met de PARCA-R vragenlijst
- Het vervolgen op lange termijn op de leeftijd van 5.5 en 8 jaar om te lange termijn effecten op de neurologische ontwikkeling (inclusief sub-scores van de primaire uitkomst zoals de Bayley III Scales), gezondheid, kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prematuren hebben een hoog risico op respiratoir falen door onderontwikkeling van het respiratoire systeem. Respiratoir falen is veroorzaakt door een aangetaste longfunctie en een verminderde controle over de ademhaling. Een verminderde longfunctie resulteert in een mindere gasuitwisseling en een verhoogde ademarbeid. Een verminderde controle over de ademhaling leidt tot 'apneus door prematuriteit (AOP)' wat weer kan leiden tot hypoxemie en bradycardie. Hypoxemie en bradycardie kan schadelijk voor de ontwikkeling van een prematuur, vooral op het centrale zenuwstelsel.

Kinderen worden behandeld met non-invasieve ademhalingsondersteuning en cafeïne om hypoxemie te voorkomen. Ondanks deze behandelingen komt AOP nog steeds voor bij veel prematuren waardoor invasieve mechanische ventilatie nodig is. Dit resulteert in complete afname van de AOP, maar het nadeel van invasieve mechanische ventilatie is het grote risico op chronische longziekte en een verminderde neurologische uitkomst. Daarom wordt er tegenwoordig gepleit om invasieve ventilatie te beperken in prematuren.

Doxapram is een respiratoire stimulant die off-label gegeven wordt om AOP te behandelen. Doxapram, als aanvullende behandeling, lijkt effectief te zijn in het behandelen van AOP en het voorkomen van invasieve mechanische ventilatie. Er is echter geen adequaat trial met voldoende power die de effectiviteit en veiligheid van doxapram in deze setting onderzocht heeft. Het is daarom onbekend of een prematuur voordeel heeft van de behandeling met doxapram op de lange termijn.

De hypothese van deze studie is dat doxapram prematuren beschermd voor invasieve ventilatie (en gerelateerde longziekte) en hypoxemie door AOP (en gerelateerde verminderde hersenontwikkeling). Op deze manier zullen de lange

termijn uitkomsten verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515625-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het hoofddoel van de studie is onderzoeken of doxapram veilig en effectief is in het verminderen van de samengestelde uitkomst overlijden en een verslechterde neurologische ontwikkeling/ernstig disfunctioneren op een gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar vergeleken met een placebo.

Onderzoeksopzet

Multicentrum, dubbel blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, superieur onderzoek in neonatale intensive care units in Nederland en België met 8 jaar follow-up. Na schriftelijke toestemming van ouders voor deelname zullen de patiënten gerandomiseerd worden in de doxapram arm of de placebo arm. Stratificatie van de randomisatie wordt gedaan op basis van de centra en een zwangerschapsduur $<$ of $\geq$ 26 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geblindeerde, continue infusie van doxapram of placebo (5% glucose) zo lang als nodig is. Therapie wordt verlaagd of gestopt gebaseerd op de conditie van de patiënten. Als endotracheale intubatie nodig is zal de studiemedicatie gestopt worden. Na extubatie de studiemedicatie kan mogelijk weer gestart worden. Een switch naar gastro-enterale toediening is toegestaan als IV-toegang niet meer nodig is voor andere redenen.

Inschatting van belasting en risico

Doxapram wordt al frequent gebruikt in onze NICU's, terwijl informatie over de veiligheid en de lange termijn effectiviteit mist. Hoewel doxapram effectief lijkt te zijn in het voorkomen van endotracheale intubatie, moeten lange termijn veiligheid en effectiviteit onderzocht worden. Bijwerkingen zullen in deze studie worden gemonitord. Naast de infusie van studiemedicatie zijn er geen andere studie gerelateerde interventies. Alle uitkomstmaten worden al verzameld in de standaardzorg. In een gedeelte van de patiënten zal de doxapram concentratie in het plasma worden bepaald om het doxapram PK model te valideren. Bloed zal alleen verzameld worden tijdens de routine afnames, met een maximale hoeveelheid van 0.6 ml. Een uitgebreide economische evaluatie zal uitgevoerd worden. In het nationale protocol voor prematuren wordt een follow-up op de leeftijd van 2, 5.5. en 8 jaar geadviseerd, net als in deze studie. Aanvullende vragenlijsten zullen afgenomen worden om de kwaliteit van leven van patiënten en hun ouders te bepalen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 90
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 90
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om geschikt te zijn voor inclusie in de studie moet een patiënt aan de volgende criteria voldoen:

- Opgenomen op de NICU op een van de deelnemende centra
- Schriftelijke toestemming van beide ouders of verzorgers
- Zwangerschapduur bij geboorte <29 weken
- Adequate therapie met coffeïne
- Optimaal non-invasieve support met nasale CPAP of ventilatie ((S)NIPPV, NIV-NAVA, BIPAP/Duopap, SIPAP)

- Apneus waarvoor een medische interventie (het starten van doxapram indien niet in studie) nodig is volgens de behandelend arts (*)

(*)

De variabiliteit is aanzienlijk tussen verschillende centra en artsen om de frequentie en duur van een apneu te beoordelen als onacceptabel waarvoor een interventie (doxapram of intubatie) nodig is. Om deze reden hebben we voor een pragmatische studie opzet gekozen waarbij de inclusie criteria minder strikt zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die aan een van onderstaande criteria voldoet, zal geëxcludeerd worden van deelname aan de studie:

- Eerder gebruik van open-label doxapram
- Gebruik van theophylline (om doxapram te vervangen)
- Chromosomale defecten (bijv. trisomie 13, 18 of 21)
- Grote congenitale afwijkingen die:
 - longfunctie aantasten (e.g. surfactant eiwit deficiënties, congenitale hernia diaphragmatica)
 - resulteren in een chronisch ventilatie probleem (bijv. Pierre Robin sequentie)
 - het risico op overlijden of een ernstig verstoorde neurologische ontwikkeling verhogen (congenitale cerebrale malformaties, chromosomale abnormaliteiten)
- palliatieve zorg of behandelgrenzen door een verhoogd risico op een verslechterde uitkomst

* Overwegingen:

Verschillende aandoeningen, zoals sepsis, pneumonie, necrotiserende enterocolitis (NEC) en patent ductus arteriosus (PDA) kunnen gepaard gaan met apneus en respiratoir falen. Het onderscheidt maken van apneus die veroorzaakt zijn door prematuriteit is moeilijk of zelfs onmogelijk. Daarom is verdenking op een van deze aandoeningen geen exclusie criterium. Een systemische ziekte kan weer wel resulteren in een besluit om de patiënt primair te intuberen en om de patiënt niet in het onderzoek te includeren op dat moment. Deze beslissing is wordt overgelaten aan de behandelend arts en het medische team.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-08-2020
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dopram
Generieke naam:	doxapram
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2024
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-515625-29-00
EudraCT	EUCTR2019-003666-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCTvolgt
CCMO	NL72125.078.19