

**Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia
for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome
- ALBINO -
– a blinded randomized placebo-controlled multicenter trial
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)**

**Eine Studie zur Prüfung von Allopurinol
zur Reduktion eines möglicherweise eingetretenen Gehirnschadens
bei Kindern mit Sauerstoffmangel unter Geburt**

Information für die Sorgeberechtigten
(Version 2.3, 06.02.2018)

Sponsor: Universitätsklinik Tübingen, Prof. Dr. med. Axel Franz (Deutschland)
UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Neonatologie, Prof. Dr. med. Dirk Bassler (CH)

Liebe Eltern,

Sie haben bereits unmittelbar nach Geburt Ihres Kindes von der ALBINO-Studie erfahren und eine erste Entscheidung zur Studienteilnahme getroffen. Mit Ihrer vorläufigen Einwilligung ist Ihrem Kind eine erste Dosis des Studienmedikamentes (Allopurinol oder Placebo) verabreicht worden. Der folgende Text soll Ihnen nun die Möglichkeit bieten, sich eingehend über die ALBINO-Studie zu informieren. Wir bitten Sie, sich die folgenden Seiten aufmerksam durchzulesen, eventuell auftretende Fragen mit Ihrem Prüfartz zu besprechen und hoffen, dass Sie Ihre Einwilligung zur weiteren Teilnahme Ihres Kindes an der ALBINO-Studie geben werden.

Das Klinikum, an dem Sie entbunden haben, nimmt an der ALBINO-Studie teil, weil die hier behandelnden Ärzte sich nach sorgfältiger Abwägung von Chancen und Risiken, von der sehr frühen Verabreichung des Medikamentes ‚Allopurinol‘ eine ‚neuroprotektive‘ (also eine das Gehirn schützende) Wirkung versprechen und von einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgehen.

Hintergrundinformationen zum zugrunde liegenden Problem einer Schädigung des Gehirns durch Sauerstoffmangel unter der Geburt

Trotz aller Bemühungen um das Wohlergehen von Mutter und Kind durch Geburtshelfer und Hebammen kommt es bei 1-4 von 1000 Geburten zu unvorhergesehenen Komplikationen, die zur Sauerstoffunterversorgung beim ungeborenen Kind führen können.

Auf einen gewissen Grad der Sauerstoffunterversorgung ist der Körper vorbereitet: alle Zellen können auch ohne Sauerstoff Energie gewinnen, wobei sie Milchsäure produzieren, was wiederum am Säurewert im Blut erkennbar wird. Dies ist zunächst ein normaler Vorgang. In den oben beschriebenen seltenen Fällen einer besonders schweren Sauerstoffunterversorgung kann es jedoch zur akuten Schädigung des Gehirns kommen. Zusätzlich kann eine Kette von „Folgeschäden“ ausgelöst werden, die bei einem Teil der betroffenen Kinder zu dauerhaften geistigen und neurologischen Störungen (z.B. verminderte Intelligenz, Lähmungen, Krampfanfälle) führen. Behandlungsstandard ist bisher die Hypothermie-Behandlung, ein Verfahren, das zum Ziel hat, die oben beschriebene sekundäre Schädigung des Gehirns und die Häufigkeit und Schwere bleibender Beeinträchtigungen zu reduzieren. Der Körper des Babys wird hierbei für 72 Stunden

auf 33,5 °C abgekühlt. Leider treten trotzdem bei bis zu 40% der Kinder bleibende Beeinträchtigungen auf.

Ziel der Studie

In dieser ALBINO-Studie soll die Wirksamkeit des Medikamentes Allopurinol geprüft werden, das die "Bildung von freien Sauerstoff-Radikalen" verhindern und somit die Häufigkeit und Schwere bleibender Beeinträchtigungen nach Sauerstoffunterversorgung verringern soll. (Freie Sauerstoff-Radikale sind gefährliche Sauerstoffmoleküle, die Zellen zerstören und zur sekundären Hirnschädigung infolge einer Sauerstoffunterversorgung während der Geburt beitragen).

Allopurinol ist ein altbewährtes Medikament, das zur Behandlung der Gicht bei Erwachsenen seit vielen Jahrzehnten eingesetzt wird. Es blockiert ein Enzym (Xanthinoxidase), das nach Sauerstoffmangel die oben genannten ‚freien Sauerstoff-Radikale‘ produziert. Außerdem kann Allopurinol die freien Sauerstoff-Radikale direkt auffangen und binden sowie Eisenatome entgiften, die bei Sauerstoffmangel freigesetzt werden und selbst freie Radikale entstehen lassen. Für die Studie wird das Medikament mit diesem Wirkstoff Allopurinol neu in Form von Pulver hergestellt und in Wasser aufgelöst intravenös verabreicht. In der Schweiz ist dieser Wirkstoff bisher nur in Tablettenform zugelassen, d.h. das Prüfmedikament ist bisher in der Schweiz nicht zugelassen.

Was passiert in der ALBINO-Studie?

Um die erhoffte Wirksamkeit von Allopurinol prüfen zu können, erhält nur die Hälfte der betroffenen Kindern Allopurinol, während die andere Hälfte ein unwirksames Scheinmedikament (Placebo) erhält. Die Zuteilung zu diesen Behandlungsgruppen erfolgt automatisch, wobei weder Sie noch die behandelnden Ärzte beeinflussen können, welcher Gruppe Ihr Kind zugeteilt ist. (Dieses Verfahren wird als „Randomisierung“ bezeichnet und dient dazu, dass die Behandlungsgruppen hinsichtlich bekannter und unbekannter Einflussfaktoren möglichst gleich sind).

Neugeborene mit biochemischen Anzeichen von Sauerstoffunterversorgung während der Geburt oder klinischen Anzeichen einer möglichen Schädigung des Gehirns erhalten 20mg/kg Körpergewicht des Studienmedikaments (Allopurinol oder Placebo) innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Geburt.

Weder Sie noch der behandelnde Arzt wissen bis zum Abschluss der Studie, welches Präparat Ihr Kind bekommen hat. (Dieses Verfahren wird als „Verblindung“ bezeichnet und dient dazu, dass die Studienergebnisse nicht durch die Erfolgserwartung an das Medikament verfälscht werden).

Eine zweite Dosis (10mg/kg) des Studienmedikaments soll 12 Stunden nach der ersten Gabe verabreicht werden, vorausgesetzt, das Baby erfüllt die Kriterien für eine Hypothermie-Behandlung und Sie haben bis dahin Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben.

Knapp 900 Kinder in mehr als 60 Kliniken und aus mindestens 13 europäischen Ländern sollen in die Studie eingeschlossen werden. In der Schweiz werden voraussichtlich ca. 25 Kinder eingeschlossen werden können.

Wichtig: Die Studienteilnehmer erhalten selbstverständlich jede klinisch notwendige Behandlung nach aktuellem Standard, einschließlich der Hypothermie-Behandlung.

Warum wird in der ALBINO-Studie das Scheinmedikament (Placebo) ‚Mannitol‘ verabreicht?

Ärzte und Patienten (und deren Eltern) neigen dazu, bei der Verwendung neuer Medikamente einen positiven Effekt zu erwarten. Durch die Verwendung des Placebos soll ausgeschlossen werden, dass allein durch die Erwartungshaltung der Ärzte oder Eltern eine Wirkung des Medikamentes ‚Allopurinol‘ vorgetäuscht wird.

Mannitol ist als Trägerstoff in vielen anderen Medikamenten enthalten (z.B. Paracetamol, ein bei Neugeborenen vielfach angewandtes Medikament zur Fiebersenkung und Schmerzbehandlung) und wird auch bei Neugeborenen regelmäßig in wesentlich höherer Dosierung als in der ALBINO-Studie angewandt. Zudem wird Mannitol seit Jahrzehnten in viel höherer Dosierung als harntreibende Substanz verwendet. Die Dosierung von Mannitol im Rahmen der ALBINO-Studie ist so gering gewählt, dass überhaupt keine Wirkung (auch keine Nebenwirkung) erwartet wird.

Entlassung, Studiendauer, Nachsorgeuntersuchung mit 24 Monaten

Die Entlassung Ihres Kindes wird durch die Studie nicht verzögert. Ihr Kind wird entlassen, sobald Ihr Arzt entscheidet, dass es gesund genug ist, nach Hause zu gehen. Die Studie endet mit einer standardisierten entwicklungsneurologischen Untersuchung im Alter von 24 Monaten.

Nutzenbewertung im Rahmen der Studie

Die folgenden Untersuchungen (1.-4.) sollen die Wirkung von Allopurinol bei Hirnschädigung zeigen. Diese Untersuchungen werden bei Kindern nach Sauerstoffmangel unter der Geburt standardmäßig durchgeführt und gelten somit in den meisten Studienzentren als "klinisch indiziert".

1. Entwicklungsneurologische Untersuchung mit 24 Monaten

Diese Untersuchung ist vollkommen schmerzfrei und nicht belastend. Sie ist den Routine-Vorsorge-Untersuchungen durch die Kinderärzte sehr ähnlich und gibt Auskunft über die geistige und motorische Entwicklung Ihres Kindes und stellt beispielsweise fest, ob und wie sicher Ihr Kind gehen kann, ob und wie sicher es Bilder erkennt und wie konzentriert es bei Aufgaben bleibt. Diese Untersuchung macht den allermeisten Kindern Freude.

Diese Untersuchung ist der wichtigste Teil der ALBINO-Studie, da sie Auskunft über die Gehirnfunktionen wie Wahrnehmung, Sprache sowie über grob- und feinmotorische Fähigkeiten gibt.

2. Ultraschalluntersuchungen des Gehirns an Lebenstag 1, 3 und 5 sowie Kernspintomographie des Gehirns (MRT) zwischen Tag 2-10 nach Geburt

Die Ultraschalluntersuchung des Gehirns ist eine schnelle Untersuchung ohne relevante Nebenwirkungen, die bei kranken Neugeborenen routinemäßig durchgeführt wird.

Das MRT ist ebenfalls schmerzlos, jedoch eine aufwändigere Untersuchung, bei der Ihr Kind in einen Kernspintomographen gefahren wird, wobei es hierbei von einer erfahrenen Person (i.d.R. einer Pflegekraft oder einem Arzt) überwacht wird.

Beide Untersuchungen geben (mit Einschränkungen) Auskunft über das Vorhandensein, die Schwere und die Lokalisation einer Schädigung des Gehirns im Rahmen eines Sauerstoffmangels.

3. Hirnstromableitung (Elektroenzephalografie / EEG)

Das EEG ist eine schmerzlose Untersuchungsmethode, bei der die elektrische Aktivität des Gehirns aufgezeichnet wird. Es hilft bei der Abschätzung, ob das Gehirn durch den Sauerstoffmangel beeinträchtigt wurde und ob eine Hypothermie-Behandlung indiziert ist. Außerdem hilft es bei der Beurteilung, ob Ihr Kind an Krampfanfällen leidet. Ihr Kind wird zunächst mittels amplituden-integrierten EEGs (aEEG) sowie in den Tagen vor Entlassung mittels Mehrkanal-EEGs untersucht werden.

4. Herzultraschalluntersuchung (Echokardiographie) an Lebenstag 1, 3 und 5 sowie nach 2 Jahren

Die Echokardiographie ist eine sichere und schmerzlose Untersuchungsmethode die bei kranken Neugeborenen routinemäßig durchgeführt wird. Damit wird die Herz-Kreislauf-Funktion beurteilt, die durch den Sauerstoffmangel beeinträchtigt sein können.

Sollte an Ihrem betreuenden Zentrum eine der oben (unter 1.-4.) aufgeführten Untersuchungen für Ihr Kind (zum Beispiel weil es sich so rasch und gut erholt hat) nicht als Teil des Behandlungsstandards angesehen werden, wird der Studienarzt Sie darüber informieren, welche dieser Untersuchungen *nur studienbedingt* durchgeführt werden sollen. Der Studienarzt wird Sie dann ausführlich aufklären und um Ihr *zusätzliches* Einverständnis für die Durchführung der *studienbedingten* Untersuchungen bitten.

Zusätzliche studienbedingte Untersuchungen

1. Urinuntersuchungen

Urinproben werden durch Einlegen eines Filterpapiers in die Windel oder durch Entnahme aus einem ggf. klinisch indizierten Blasenkatheter entnommen.

2. Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)



NIRS dient der Messung der Sauerstoffversorgung des Gehirns während der Intensivbehandlung. Bei dieser schmerzlosen Untersuchung wird nicht sichtbares Licht in das Gewebe gesendet und durch Messung der an die Oberfläche zurückkehrenden Lichtstrahlen kann die Sauerstoffversorgung abgeschätzt werden. Die verwendeten Geräte sind für diese Anwendung bei Neugeborenen vorgesehen und zugelassen.

Möglicher Nutzen für Ihr Kind im Falle einer Studienteilnahme

Es besteht eine 50-prozentige Chance, dass Ihr Kind Allopurinol erhalten hat (und im Falle einer Hypothermie-Behandlung noch einmal erhält). Studien an Tieren zeigen, dass Allopurinol die Entstehung freier Sauerstoff-Radikale und die Gehirnschäden bei Sauerstoffmangel unter der Geburt vermindert. Vorstudien an Neugeborenen mit vermuteter Gehirnschädigung durch Sauerstoffmangel ergaben, dass Todesfälle oder dauerhafte neurologische Schäden (verminderte Intelligenz, Lähmungen, Krampfanfälle) um ca. 60% reduziert werden könnten. Dieser mögliche Nutzen ist jedoch nicht gesichert.

Sollte Ihr Kind das Placebo erhalten haben (ebenfalls 50% Wahrscheinlichkeit), wird kein Nutzen durch das Placebo erwartet. Jedoch besteht ein möglicher Nutzen für alle Studienteilnehmer darin, dass durch die studienbedingten zusätzlichen Kontrollen und sehr ausführliche entwicklungsneurologische Nachuntersuchung geringgradige Entwicklungsrückstände frühzeitiger erkannt und durch gegensteuernde Fördermaßnahmen frühzeitig behandelt werden können.

Nachteile oder Risiken für Ihr Kind im Falle einer Studienteilnahme

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen Ihrem Kind keine vorhersehbaren Nachteile. Ihr Kind erhält in jedem Fall die etablierte Standardtherapie auf höchstem Niveau.

Das Risiko einer schweren Nebenwirkung durch das Medikament Allopurinol wird als sehr gering eingeschätzt, jedoch sind folgende Nebenwirkungen möglich:

1) Lokale Hautreizungen an der Infusionsstelle:

Die stärkste Nebenwirkung, die in früheren Studien von Allopurinol bei Neugeborenen und Säuglingen beobachtet wurde, bestand in der Hautreizung an der Einstichstelle, vor allem dann, wenn der periphere Venenzugang (Handrücken, Unterarm, Ellenbeuge, Fuss) nicht gut lag. In den vorangegangenen Studien mit intravenöser Gabe von Allopurinol an 58 Neugeborenen und 178 Säuglingen bildeten sich diese Reizungen immer zurück. Im Einzelfall könnte es auch zu einer Hautschädigung mit Narbenbildung und damit zu bleibenden kosmetischen Folgen kommen.

2) Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol:

Bei Erwachsenen (überwiegend asiatischen Ursprungs) sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol beschrieben, die vor allem die Haut, aber auch andere Organe betreffen und selten sogar tödlich verlaufen können. In der Regel treten diese Reaktionen nach mehrwöchiger Behandlung auf. Das exakte Risiko für eine solche Überempfindlichkeitsreaktion im Rahmen der ALBINO-Studie ist unbekannt, aber wahrscheinlich geringer als 1 : 10.000. Bei den bisher mehr als 700 Allopurinol-behandelten Neu- und Frühgeborenen und Säuglingen kam es nicht zu solchen Reaktionen.

Möglicher Nutzen für zukünftige Patienten

Die ALBINO-Prüfärzte hoffen, dass durch die Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des Studienmedikamentes bewiesen wird und somit zukünftig eine neue, gut erforschte Behandlungsmethode für Neugeborene mit Sauerstoffmangel zur Verfügung steht. Es besteht die Möglichkeit, dass in Zukunft mehr Neugeborene gesund nach Hause entlassen werden können. Außerdem hoffen wir, dass wir zukünftig bei Kindern mit Sauerstoffmangel während der Geburt genauere Prognosen aufstellen und damit einen Beitrag für Therapieentscheidungen durch Eltern und Ärzteteams leisten können.

Die Studie wurde genau geprüft und bewilligt

Die Studie wurde von erfahrenen, nicht an der Studie beteiligten medizinischen Fachleuten, von Eltern und Ethikern sowie von der zuständigen Ethikkommission und der Swissmedic kritisch geprüft und zustimmend bewertet.

Die Studie wird ständig überwacht

Die Studie wird in festgelegten Abständen von einem unabhängigen Gremium, dem Datenüberwachungskomitee, überwacht, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu

gewährleisten und um sicherzustellen, dass die Studie bei Hinweisen auf eine Gefährdung der Studienteilnehmer abgeändert oder vorzeitig abgebrochen wird. Alle schwerwiegenden Vorkommnisse, die als Nebenwirkung der Studienmedikation interpretiert werden, müssen innerhalb von 24h (ohne Nennung des Namens oder der Adresse) an die Studienleitung und den Industriepartner gemeldet werden. Diese wird bei Gefahr für die Patienten die Studie stoppen und meldet solche Vorkommnisse unverzüglich an die staatlichen Behörden und Ethikkommission.

Die Studie wird aus öffentlichen Mitteln der Europäischen Union finanziert, in der Schweiz übernimmt das Staatssekretariats für Bildung, Forschung und Innovation die Finanzierung der Studie.

Die Studie wurde von der Europäischen Union aus mehreren Hundert Bewerbungen zur Finanzierung ausgewählt. Das Universitätsklinikum Tübingen ist der Sponsor der Studie, d.h. es ist für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie verantwortlich.

Ein Ziel der EU-geförderten Projekte im Bereich der Neonatologie ist es, die Anzahl der an für Neugeborene zugelassenen Medikamente zu erhöhen, von denen es bisher leider nur sehr wenige gibt. Um dieses Ziel zu erreichen, wird für die ALBINO-Studie ein Industriepartner benötigt, welcher den Wirkstoff Allopurinol herstellt und - im Falle eines durch die Studie belegten Vorteils der Anwendung von Allopurinol zusätzlich zur Hypothermietherapie bei Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie – die Zulassung von Allopurinol bei den Behörden beantragen würde. Für die ALBINO-Studie stellt ACE Pharmaceuticals aus den Niederlanden den Wirkstoff Allopurinol her.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig

Die Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig. Der Arzt Ihres Kindes wird Sie bitten, eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen und damit auch zu bestätigen, dass Sie vollständig über die Studie informiert wurden und deren Zielsetzung verstehen. Sollten Sie die Teilnahme an der Studie ablehnen, so werden weder Sie noch Ihr Kind davon einen Nachteil haben. Auch würde diese Entscheidung keinen Einfluss auf Ihr Verhältnis zum Arzt Ihres Kindes oder dem Pflegepersonal haben. Ihr Kind wird weiterhin die bestmögliche Behandlung erhalten, d.h. die herkömmliche Standardtherapie (Hypothermiebehandlung), die auf allen grossen neonatologischen Abteilungen durchgeführt wird.

Datenschutz

Für diese Studie werden persönliche und medizinische Daten des Patienten erfasst. Nur sehr wenige Fachpersonen werden die unverschlüsselten Daten Ihres Kindes sehen, und zwar ausschliesslich, um Aufgaben im Rahmen der Studie zu erfüllen. Bei der Datenerhebung zu Studienzwecken werden die Daten verschlüsselt. Verschlüsselung bedeutet, dass alle Bezugsdaten, die ihr Kind identifizieren könnten (Name, Adresse), gelöscht und durch einen Schlüssel ersetzt werden. Diejenigen Personen, die den Schlüssel nicht kennen, können daher keine Rückschlüsse auf Ihr Kind ziehen. Die Schlüssel-Liste bleibt immer in der Institution/dem Spital. Nur verschlüsselte (pseudonymisierte) Daten werden einerseits an die Studiendatenbank des Sponsors der Studie (Universitätsklinikum Tübingen) übermittelt und dort mindestens 10 Jahre lang gespeichert und können zudem an andere wissenschaftliche Arbeitsgruppen in der Schweiz und im Ausland im Rahmen der vorliegenden Studie weitergegeben werden. Alle Personen, die Einsicht in die Daten Ihres Kindes haben, unterliegen der Schweigepflicht. Es ist möglich, dass der behandelnde Arzt Ihres Kindes kontaktiert wird, um Auskunft über seinen Gesundheitszustand zu geben. Alle Vorgaben des Datenschutzes werden eingehalten und wir werden den Namen weder in einer Publikation noch im Internet öffentlich machen. Sie als Eltern haben jederzeit das Recht auf Einsicht in die Daten ihres Kindes.

Die Urinproben werden verschlüsselt nach Valencia (Spanien) geschickt und analysiert. Falls ein Rest übrigbleibt, würde dieser maximal 12 Monate aufbewahrt werden, um bei einer Verbesserung der Messmethode eine weitere Analyse machen zu können. Daten und Proben, die aufgrund der vorläufigen Einwilligung bereits erhoben wurden, werden im Falle einer nachträglichen Verweigerung vernichtet. Wenn Sie oder Ihr Kind später Ihre Einwilligung zurückziehen, werden die bis dahin erhobenen Daten und Proben noch verschlüsselt ausgewertet, weil das ganze Projekt sonst seinen Wert verliert. Nach der Auswertung werden die Daten Ihres Kindes und gegebenenfalls übriggebliebene Proben vollständig anonymisiert, d.h. Ihre Schlüsselzuordnung

wird vernichtet, so dass danach niemand mehr erfahren kann, dass die Daten und Proben ursprünglich von Ihrem Kind stammten.

Ihr Kind kann die Studie jederzeit verlassen

Auch wenn Sie eingewilligt haben, dass Ihr Kind an dieser Studie teilnehmen darf, so können Sie trotzdem jederzeit Ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Diese Entscheidung würde keine Nachteile für die Behandlung Ihres Kindes oder für Ihre Beziehung zum Pflegepersonal und den Ärzten haben. In diesem Fall würden die Daten Ihres Kindes bis zu diesem Zeitpunkt in die Auswertung miteinfließen, weil auch unvollständige Daten wichtige Informationen enthalten können, die anderen Babys helfen könnten.

Sollte der Ihr Kind behandelnde Arzt der Meinung sein, dass die Studienmedikation für Ihr Kind von Nachteil ist (was jedoch nicht zu erwarten ist), so kann er/sie die Verabreichung der Studienmedikation auch ohne Ihre Zustimmung jederzeit beenden. In diesem Fall würde Ihr Kind nach bestem medizinischem Wissen weiterbehandelt und seine Daten in die Analysen der Studie einfließen.

Pflichten

Als Teilnehmer ist es notwendig, dass Sie zu den geplanten Nachuntersuchungen erscheinen (2 Jahres-Untersuchung).

Sie werden über Änderungen selbstverständlich informiert

Sie werden über die Studienergebnisse informiert. Bei Änderungen bezüglich der Studie werden Sie erneut um Ihre Zustimmung gebeten.

Entschädigung für Teilnehmer

Wenn Ihr Neugeborenes an dieser Studie teilnimmt, bekommen Sie dafür keine Entschädigung. Es entstehen Ihnen oder Ihrer Krankenkasse keine Kosten durch die Teilnahme.

Patientenversicherung

Falls ihr Kind durch die Studie einen Schaden erleidet, haften das UniversitätsSpital Zürich bzw. die Universität Zürich (der Sponsor), die für die Durchführung der Studie in der Schweiz verantwortlich sind. Die Voraussetzung und das Vorgehen sind gesetzlich geregelt. Das UniversitätsSpital Zürich (Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich) hat eine Versicherung bei der Zürich Versicherungsgesellschaft-AG (Global Corporate Switzerland, Postfach, 8022 Zurich, Versicherungsnummer 15.669.931) abgeschlossen, um im Schadenfall für die Haftung aufkommen zu können. Wenn ihr Kind einen Schaden erlitten hat, wenden Sie sich bitte an den Prüfarzt oder an das oben erwähnte Versicherungsunternehmen.

Weitere Fragen

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie oder Ihrer Rechte und Pflichten als Sorgeberechtigte/r Ihres teilnehmenden Kindes haben, so wenden Sie sich bitte jederzeit an den Ihr Kind betreuenden lokalen Prüfarzt.

Gerne stehen wir für Rückfragen zu Ihrer Verfügung.

Verantwortlicher Prüfarztin:

Prof. Dr. med. D. Bassler

Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich

Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich

neonatalogie@usz.ch

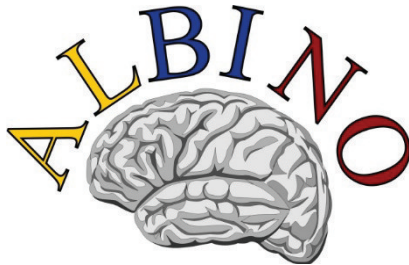
24 h Erreichbarkeit: 044 255 53 51

Weitere Prüfarzte:

Dr. med. Julia Maletzki

Dr. med. Marianne Hauff

**Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia
for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome**
- ALBINO -
– a blinded randomized placebo-controlled multicenter trial
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)



UniversitätsSpital
Zürich



Klinik für
Neonatologie

**Eine Studie zur Prüfung von Allopurinol
zur Reduktion eines möglicherweise eingetretenen Gehirnschadens
bei Kindern mit Sauerstoffmangel unter Geburt**

**Zusätzliche Information für Eltern und Sorgeberechtigte für
die Durchführung der studienbedingten Untersuchungen
Kernspintomographie (MRT) des Gehirns, Gehirnstromableitung
(Elektroenzephalographie / EEG) und/oder Herzultraschall
(Echokardiographie)**

(Version 2.1 18.08.2017)

Liebe Eltern und Sorgeberechtigte,

Wir danken Ihnen, dass Sie der Teilnahme Ihres Kindes an der ALBINO-Studie zugestimmt haben. Sie und Ihr Kind leisten damit einen Beitrag zur Verbesserung der zukünftigen Versorgung von Kindern mit Sauerstoffmangel unter Geburt.

Die folgenden Seiten sollen sie eingehend über drei Untersuchungen informieren, die wir bei Ihrem Kind im Rahmen der ALBINO-Studie durchführen möchten und die bei der Mehrheit der Kinder mit schwerwiegenderen Komplikationen bei der Geburt als "Routineuntersuchung" und "klinisch indiziert" gelten. Da sich Ihr Kind glücklicherweise so schnell erholt hat, werden diese Untersuchungen von Ihren Ärzten nicht als "klinisch indiziert" angesehen.

Da die Ergebnisse dieser Untersuchungen wichtige Informationen über die Wirksamkeit des ALBINO-Studienmedikaments liefern und für den Erfolg der Studie sehr wichtig sind, bitten wir Sie um Ihre Zustimmung, diese "studienbedingten" Untersuchungen durchführen zu dürfen.

**1. Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT) des Gehirns
zwischen Tag 2 und Tag 10 nach Geburt**

Das MRT ist eine schmerzlose Untersuchung, bei der Ihr schlafendes Kind in einen Kernspintomographen gefahren wird, wobei es hierbei von einer erfahrenen Pflegekraft, einem Rettungssanitäter oder einem Arzt überwacht wird.

Um Ihr Kind zum Schlafen zu bringen, wird es gefüttert und in Decken gehüllt. Es bekommt Ohrschützer, um die Geräusche während der Untersuchung zu reduzieren. Ihr Kind bekommt keine Beruhigungsmittel für diese studienbedingten Untersuchungen. Die Untersuchung wird abgebrochen, sollte Ihr Kind aufwachen und sich bewegen, auch wenn die Untersuchung zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist. Es kommen keine Röntgenstrahlen zum Einsatz.

Ein mögliches Problem bei dieser Art von Untersuchung besteht darin, dass unerwartete Befunde auftreten können, die Sie beunruhigen könnten und die dazu führen, dass Sie sich Sorgen über die Gesundheit und die Entwicklung Ihres Kindes machen. Wir möchten dies anhand von Beispielen erläutern:

Beispiel 1:

Die rasche Erholung Ihres Kindes lässt vermuten, dass es aufgrund der Sauerstoffunterversorgung unter der Geburt keine Hirnschäden erlitten hat. Dies ist für Sie und unser Team eine große Erleichterung. Auf dem MRT jedoch könnten aber dennoch feine („nur fraglich bedeutungsvolle“) Anzeichen einer möglichen Beeinträchtigung des Gehirns sichtbar werden. So ein unerwarteter Befund könnte Sie veranlassen, Ihr Kind während der folgenden Wochen, Monate oder auch Jahre kritischer und sorgenvoller zu betrachten als notwendig.

Beispiel 2:

Die Hirnstruktur ist bei allen Menschen sehr ähnlich. Es gibt jedoch kleine Strukturunterschiede, die die langfristige Entwicklung eines Kindes in einem Teil der Fälle beeinflussen können. Das MRT könnte solche Unterschiede bei Ihrem Kind zeigen und wieder könnten Sie Ihr Kind – obwohl es heute gesund zu sein scheint - kritischer und sorgenvoller betrachten (als notwendig).

Da unerwartete Befunde, wie die in Beispiel 1 und 2 beschriebenen, aus medizinischer Sicht zunächst keine Auswirkungen für Ihr Kind haben (d.h. es ist keine Behandlung notwendig oder möglich und man würde in jedem Fall die klinische Entwicklung abwarten), werden wir Sie darüber nicht informieren.

Es können aber auch unerwartete Befunde auftreten, die eine Behandlung oder eine weitere Beobachtung Ihres Kindes erfordern.

Beispiel 3:

Das MRT zeigt wider Erwarten doch eine ‚wahrscheinlich bedeutungsvolle‘ Sauerstoffunterversorgung des Gehirns, einen Gehirntumor oder einen noch nicht erkannten Gehirn-Infarkt (Durchblutungsstörung). Diese Befunde könnten die Behandlung verändern oder zumindest Folgeuntersuchungen notwendig machen. Auch wenn Ihr Kind in diesem Beispiel von der MRT-Untersuchung profitiert hätte (da eine schnellere Behandlung zu besseren Ergebnissen führen könnte), gibt es denkbare Konstellationen, bei denen Ihr eigenes Leben und das Ihres Kindes glücklicher/besser verlaufen wäre, hätten Sie von diesem Befund nie etwas erfahren.

Wir müssten Sie über derartige unerwartete Befunde nach der MRT-Untersuchung informieren, da diese therapeutische Konsequenzen hätten.

Weiterhin ist wichtig, dass Sie verstehen, dass diese studienbedingte Untersuchung nur einen eingeschränkten Datensatz erhebt (auch weil die Untersuchung vorzeitig abgebrochen wird, wenn Ihr Kind aufwacht). Unter Umständen lassen diese unvollständigen Daten keine eindeutige Diagnose zu, so dass von dem begutachtenden Neuroradiologen/Radiologen bei der Auswertung im Nachhinein eine erneute Untersuchung empfohlen wird oder dass vielleicht Veränderungen, die in einer vollständigen / klinisch-indizierten Untersuchung erkennbar gewesen wären, bei der verkürzten Studienuntersuchung nicht zu Tage treten.

2. Gehirnstromableitung innerhalb der ersten Tage nach Geburt

Beim EEG wird die elektrische Aktivität des Gehirns aufgezeichnet. Ein EEG trägt im Allgemeinen dazu bei, Krampfanfälle zu diagnostizieren. Außerdem können mittels EEG die Aktivität des Gehirns sowie die Schlaf-Wach-Zyklen beschrieben werden.

Ihre Zustimmung zu einer studienbedingten EEG-Untersuchung vorausgesetzt, würde Ihr Kind im Rahmen der ALBINO-Studie mittels aEEG und/oder Mehrkanal-EEG untersucht werden.

Die EEG-Untersuchung selbst ist vollkommen schmerzfrei und ungefährlich, lediglich das Befestigen und Abnehmen der Klebeelektroden (die Sie sicher von EKG (Herzstrom)- Untersuchungen kennen) kann unangenehm sein und in seltenen Fällen zu Hautreizungen oder Hautverletzungen führen.

Während bei klinisch indizierten aEEG-Untersuchungen in der Regel Nadelelektroden verwendet werden, kommen diese bei rein studienbedingten Untersuchungen nur dann zum Einsatz, wenn die Vorbereitung der Haut für Klebeelektroden belastender wäre als der Gebrauch von Nadelelektroden (z.B. weil Ihr Kind viele Haare hat) vorausgesetzt Sie stimmen dem Gebrauch von Nadelelektroden zu. Potentielle Risiken bei der Verwendung der sehr dünnen (0,4mm Durchmesser) Nadelelektroden sind (wie bei jeder Hautverletzung oder Blutentnahme) Infektionen, Blutungen, Blutergüsse, Schädigung von Nerven mit (extrem selten fortbestehenden) Mißempfindungen).

Auch beim EEG besteht das Problem unerwarteter Befunde. Während ein völlig unauffälliger Befund beruhigend ist, könnten alle Abweichungen von "völlig normal" zur Verunsicherung führen. Im seltenen Fall von klinisch nicht erkennbaren (und damit unerwarteten) Krampfanfällen könnte durch einen solchen Befund der Krankenhausaufenthalt verlängert und zusätzliche Untersuchungen und Behandlungen notwendig werden.

Wie zuvor für das MRT beschrieben, würden wir Sie wiederum über kleine Abweichungen von der Norm, die keine Konsequenzen haben, nicht informieren.

3. Herzultraschalluntersuchung (Echokardiographie) an Lebenstag 1, 3 und 5 sowie nach 2 Jahren

Die Echokardiographie ist eine schmerzlose, nicht-invasive Untersuchung des Herzens mittels Ultraschall. Mithilfe der Echokardiographie ist es möglich, die Anatomie des Herzens und seine Funktion darzustellen. Die Echokardiographie wird routinemässig in der Betreuung kranker Neugeborener, insbesondere in der Betreuung von Kindern, die einen Sauerstoffmangel unter der Geburt erlitten haben, eingesetzt. Das Prinzip ist dasselbe wie bei den Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft. Zunächst wird ein Gel auf die Brust des Kindes gegeben, anschliessend setzt der Untersucher von aussen einen Schallkopf auf. Dieser sendet Schallwellen aus, die vom Herzen reflektiert, vom Schallkopf wieder empfangen werden und dann in Form von Bildern auf dem Monitor zu sehen sind. Ein Untersuchungsdurchgang dauert ca. 15 Minuten und wird von den Kindern in den meisten Fällen – ohne die Gabe zusätzlicher Beruhigungs- oder Schmerzmittel – sehr gut toleriert. Die Echokardiographie ist eine Untersuchung ohne Röntgenstrahlen.

Wie bei anderen Untersuchungen auch, kann bei der Echokardiographie ein unerwarteter Befund entdeckt werden. Bei diesen unerwarteten Befunden wird es sich in den meisten Fällen um anatomische Auffälligkeiten handeln. Zum Beispiel könnte es sein, dass ein Loch in der Herzkammerscheidewand entdeckt würde, das während der Schwangerschaft noch nicht gesehen wurde. Sollten wir einen unerwarteten Befund entdecken, der Konsequenzen für Ihr Kind haben könnte, werden wir Sie natürlich informieren. Im Fall von kleineren Abweichungen von der Norm, die keine Konsequenzen haben, werden wir Sie nicht informieren.

Natürlich ist auch die Teilnahme an diesen Untersuchungen freiwillig

Sie werden gebeten, eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen und damit auch zu bestätigen, dass sie vollständig über die Untersuchungen informiert wurden und deren Zielsetzung verstehen. Sollten Sie die Teilnahme an den genannten studienbedingten Untersuchungen ablehnen oder widerrufen, so werden weder Sie noch Ihr Kind davon einen Nachteil haben ebenso hat dies keinen Einfluss auf die Teilnahme an der Hauptstudie. Auch würde diese Entscheidung keinen Einfluss auf Ihr Verhältnis zum Arzt Ihres Kindes oder dem Pflegepersonal haben. Ihr Kind wird weiterhin die bestmögliche Therapie erhalten.

Und natürlich hoffen wir, dass wir – egal wie Sie sich jetzt entscheiden - Ihr Kind bei der Nachsorgeuntersuchung im Alter von 24 Monaten wiedersehen, um die Wirksamkeit des **ALBINO**-Studienmedikamentes bewerten zu können.

Die Untersuchung Ihres Kindes kann jederzeit beendet werden

Auch wenn Sie zugestimmt haben, dass Ihr Kind an diesen Untersuchungen teilnehmen darf, so können Sie trotzdem jederzeit Ihre Zustimmung ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Diese Entscheidung würde keine Nachteile auf die Behandlung Ihres Kindes oder auf Ihre eigene Beziehung zum Pflegepersonal und den Ärzten haben.

Ihr Kind und Sie als Eltern haben ein Recht auf „Nichtwissen“

Wie oben beschrieben können bei der studienbedingten MRT Untersuchung und dem studienbedingten EEG Zufallsbefunde erhoben werden. Sie haben ein Recht zu entscheiden, ob Ihnen diese Befunde mitgeteilt werden soll:

- Wenn Sie Zufallsbefunde, die keine zusätzlichen Untersuchungen oder Behandlungen erfordern, dennoch erfahren wollen – so geben Sie dies bitte auf der zu dieser Elterninformation gehörenden Einwilligungserklärung an.
- Wenn Sie auch Zufallsbefunde, die zusätzliche Untersuchungen oder Behandlungen erfordern würden, nicht erfahren wollen, so lehnen Sie bitte diese studienbedingte Untersuchung ab.

Der Datenschutz ist gewahrt

Die Auswertung der Daten für die Studie erfolgt zentral. Die Identität Ihres Kindes kann jedoch immer nur an der Klinik festgestellt werden, in der Ihr Kind behandelt wird. Nur verschlüsselte („pseudonymisierte“) Daten (Name und Adresse wurden entfernt) werden an die Studiendatenbank übermittelt und dort mindestens 10 Jahre lang gespeichert. Danach werden alle Daten, die eine Wiedererkennung möglich machen würden, entfernt (Studiencode, exakte Daten etc.). Auch bei Veröffentlichungen von Studienergebnissen wird es nicht möglich sein, die Daten Ihres Kindes zu identifizieren.

Hauptstudie

Ausführungen in der Hauptstudieninformation (z. B. Finanzierung, Datenschutz, Versicherung, Entschädigung der Teilnehmer) gelten auch für die in der zusätzlichen Informationsschrift beschriebenen Untersuchungen.

Gerne stehen wir für Rückfragen zu Ihrer Verfügung.

Prüfarzt:

Dr. med. Julia Maletzki

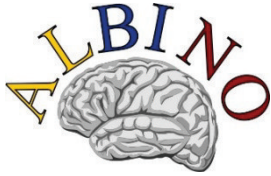
Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich

Frauenklinikstrasse 10., 8091 Zürich,

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Dirk Bassler

24 h Erreichbarkeit: 044 255 53 51



UniversitätsSpital
Zürich



Klinik für
Neonatologie

**Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia
for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome
- ALBINO -
– a blinded randomized placebo-controlled multicenter trial
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)**

**Etude sur l'efficacité de l'Allopurinol dans la prévention d'une possible
atteinte cérébrale chez les enfants ayant souffert d'hypoxie au cours
de la naissance**

**Information aux titulaires de la responsabilité parentale
(Version 2.3, 06.02.2018)**

Sponsor: Clinique Universitaire de Tübingen, Prof. Dr. med. Axel Franz (Allemagne)
Hôpital Universitaire de Zurich, Clinique de Néonatalogie, Prof. Dr. med. Dirk Bassler
(Suisse)

Chers parents,
Vous avez déjà été informés immédiatement après la naissance de votre enfant sur l'étude **ALBINO** et pris une première décision de participer à celle-ci. Avec votre accord provisoire, votre enfant a reçu une première dose du médicament étudié (Allopurinol ou placebo).
Le présent document doit vous donner maintenant la possibilité de vous informer de façon détaillée sur l'étude **ALBINO**. Nous vous prions de lire attentivement les pages qui suivent, de discuter vos éventuelles questions avec le médecin responsable et nous espérons que vous pourrez ensuite donner votre accord à la poursuite de la participation de votre enfant à l'étude **ALBINO**.

La clinique dans laquelle vous avez accouché participe à l'étude **ALBINO** parce que les médecins qui y travaillent estiment que l'administration très précoce du médicament « Allopurinol » permet d'espérer une action neuroprotectrice (protectrice pour le cerveau), après avoir soigneusement pesé le rapport entre les bénéfices et les risques d'une telle prescription et l'avoir jugé favorable.

Informations de base sur les risques d'atteinte cérébrale en cas de manque d'oxygène au cours de la naissance

Malgré tous les efforts déployés par les obstétriciens et les sages-femmes pour le bien-être de la mère et de l'enfant, des complications qui peuvent entraîner un manque d'oxygénation du nouveau-né surviennent dans 1 – 4 naissances sur 1000.

Dans une certaine mesure, le corps peut faire face à un certain degré de déficit en oxygène: Toutes les cellules peuvent fournir de l'énergie même sans oxygène en produisant de l'acide lactique, ce qui peut être mesuré par le taux d'acidité du sang. Il s'agit dans un premier temps d'un processus normal. Cependant, dans les rares cas signalés plus haut, un déficit en oxygène particulièrement prononcé peut entraîner une atteinte aiguë du cerveau. De plus, une série de séquelles peut survenir chez les enfants concernés, entraînant des atteintes cérébrales et neurologiques (p.ex. déficit intellectuel, paralysies, convulsions)

A ce jour, l'hypothermie constitue le traitement standard; ce procédé a pour but de réduire les atteintes cérébrales et la fréquence des séquelles graves et durables décrites ci-dessus. Le corps du nouveau-né est refroidi durant 72 heures à la température de 33,5° C. Malheureusement, des séquelles définitives surviennent cependant chez près de 40% des enfants.

But de l'étude

Dans la présente étude **ALBINO**, le but est de tester l'efficacité du médicament Allopurinol qui empêche «la production de radicaux libres» et qui devrait ainsi diminuer la fréquence et la gravité des séquelles durables provoquées par le manque d'oxygène (les radicaux libres sont une forme dangereuse d'oxygène moléculaire qui détruisent les cellules et contribuent aux atteintes cérébrales consécutives au déficit en oxygène survenant au cours de la naissance).

L'**Allopurinol** est un médicament éprouvé depuis des décennies dans le traitement de la goutte chez l'adulte. Il bloque un enzyme (la xantinoxydase) qui produit les radicaux libres mentionnés plus haut en cas de déficit en oxygène. En outre, l'Allopurinol peut capter et bloquer directement les radicaux libres, ainsi que détoxifier les atomes de fer qui sont libérés en cas de manque d'oxygène et qui produisent eux-mêmes des radicaux libres. Pour cette étude, la substance active l'allopurinol est préparé sous forme de poudre et administré sous forme dissoute par voie intraveineuse. En Suisse, l'allopurinol a été approuvée uniquement sous forme de comprimés, ce qui veut dire que l'allopurinol utilisé pour cette étude sous forme de poudre n'est jusqu'à présent pas approuvé en Suisse.

Comment se déroule l'étude **ALBINO**?

Afin de tester le bénéfice espéré de ce médicament, seule la moitié des enfants concernés reçoit l'Allopurinol, alors que l'autre moitié reçoit un produit inactif (placebo). La répartition au sein de ces deux groupes s'effectue automatiquement: ni vous ni les médecins traitants ne peuvent influencer le groupe dans lequel votre enfant sera incorporé. (Ce procédé se nomme «randomisation» et a pour but de créer la meilleure égalité possible entre les groupes de traitement en matière de facteurs d'influence connus ou inconnus).

Les nouveaux-nés présentant des indices de manque d'oxygénation au cours de l'accouchement ou des signes cliniques d'une possible atteinte cérébrale reçoivent une dose de 20 mg/kg de poids corporel du médicament (Allopurinol ou placebo) au cours des 30 minutes suivant la naissance.

Ni vous ni le médecin traitant ne savent avant la fin de l'étude quelle préparation a reçu votre enfant. (Ce mode de faire est qualifié d'«aveugle» et sert à ce que les résultats de l'étude ne soient pas faussés par les espoirs de succès attribués au médicament).

Une deuxième dose (10 mg/kg) du médicament étudié doit être administrée 12 heures après la première prise, à condition que le bébé remplisse les critères d'un traitement par hypothermie et que vous ayez donné votre accord jusqu'à ce stade de l'étude.

Près de 900 enfants dans plus de 60 cliniques d'au moins 13 pays européens doivent être inclus dans cette étude. 25 enfants environ pourront être inclus en Suisse.

Important: Les participants à l'étude bénéficient naturellement de tous les traitements cliniques nécessaires selon les standards actuels, y compris le traitement par hypothermie.

Pourquoi le 'Mannitol' est-il administré comme produit inactif (placebo) dans l'étude **ALBINO**?

Les médecins et les patients (et leurs parents) ont tendance à escompter un effet positif lors de l'administration d'un nouveau médicament. L'inclusion d'un placebo permet d'exclure qu'un effet favorable du médicament « Allopurinol » soit simulé uniquement par les attentes des médecins ou des parents.

Le Mannitol est utilisé comme support dans de nombreux autres médicaments (p.ex. le Paracétamol, un médicament utilisé très souvent chez les nouveaux-nés pour abaisser la fièvre et diminuer les douleurs) ; il est régulièrement administré aux nouveaux-nés à des dosages nettement plus élevés que dans l'étude **ALBINO**. Le dosage du Mannitol dans le cadre de l'étude **ALBINO** est si minime qu'aucune action (ni aucun effet secondaire) ne peut être attendue.

Sortie de la clinique, durée de l'étude, suivi après 24 mois

L'étude ne retardera pas la sortie de votre enfant. Il pourra quitter la clinique aussi tôt que votre médecin estimera que son état de santé le permet. L'étude prendra fin par un examen standardisé de l'état de son développement neurologique à l'âge de 24 mois.

Evaluation des résultats dans le cadre de l'étude

Pour apprécier l'efficacité de l'Allopurinol en cas d'atteinte cérébrale, les investigations suivantes seront effectuées (1.-4.). Ces examens sont effectués de routine chez les enfants qui ont souffert d'un déficit d'oxygénation en cours de naissance et sont considérés dans la plupart des centres d'étude comme «cliniquement indiqués».

1. Examen de l'état de développement neurologique à 24 mois

Cet examen est totalement indolore et n'est pas pénible. Il est très semblable aux examens préventifs que les pédiatres effectuent de routine pour obtenir des informations sur le développement psychomoteur de votre enfant, comme par exemple sa capacité de se déplacer, de reconnaître des images et de se concentrer sur une tâche. La plupart des enfants prennent plaisir à participer à ce genre de tests.

Cet examen est le plus important de l'étude **ALBINO**, car il apporte des informations sur les fonctions cérébrales telles que l'attention, le langage, les motricités globale et fine.

2. Ultrasonographie du cerveau aux jours de vie 1, 3 et 5 et imagerie par résonance magnétique (IRM) entre le 2ème et le 10ème jour après la naissance

L'ultrasonographie cérébrale est un examen rapide sans effet secondaire notable qui est effectuée de routine chez les nouveaux-nés malades.

L'IRM est également indolore, mais constitue un examen plus complexe au cours duquel votre enfant est introduit dans un appareil d'imagerie par résonance magnétique; cet examen s'effectue sous la surveillance d'un personnel expérimenté (personnel infirmier ou médecin).

Ces deux examens donnent des informations (dans certaines limites) sur l'existence, la sévérité et la localisation d'une atteinte cérébrale dans le cas d'un déficit en oxygène.

3. Electroencéphalogramme (EEG)

L'EEG est un examen indolore qui met en évidence l'activité électrique du cerveau. Il permet d'évaluer si le cerveau a été endommagé par un manque d'oxygène et si un traitement par hypothermie est indiqué. Il permet également de diagnostiquer si votre enfant souffre d'épilepsie. Votre enfant sera tout d'abord examiné par des EEG à amplitude intégrée (aEEG), puis dans les jours précédant sa sortie par des EEG multi-canal.

4. L'examen ultrasonographique du coeur (Échocardiographie) aux jours de vie 1, 3, et 5 et à l'âge de deux ans

L'échocardiographie est un examen sûr et indolore qui est effectuée régulièrement chez les nouveau-nés malades. Par cette méthode, il est possible d'évaluer la fonction cardiovasculaires, qui peut être affectée par un manque d'oxygène.

Si l'un des examens mentionnés ci-dessus (sous 1.-4.) devait être considéré comme non indispensable pour votre enfant selon les standards appliqués par votre établissement de soins (par exemple parce qu'il s'est rapidement et complètement remis), le médecin responsable vous indiquera laquelle de ces investigations doit être effectuée *uniquement pour satisfaire aux exigences de l'étude*. Ce médecin vous apportera les informations détaillées nécessaires et sollicitera votre accord *complémentaire* pour l'exécution des examens demandés par l'étude.

Examens complémentaires demandés par l'étude

1. Examens urinaires

Les prélèvements urinaires, enlevés de votre se feront sur des papiers-filtre dans les langes ou par une sonde urinaire si cette dernière est médicalement indiquée.

2. Spectroscopie proche infrarouge (SPIR)

La SPIR sert à mesurer l'oxygénation du cerveau durant le traitement intensif. Cette technique indolore est basée sur l'émission d'un rayon lumineux non visible dans les tissus ; la mesure du rayonnement réfléti par leur surface permet d'apprécier leur niveau d'oxygénation. Les appareils utilisés dans ce but sont conçus et autorisés pour les nouveaux-nés.

Avantage potentiel pour votre enfant en cas de participation à l'étude

La probabilité que votre enfant reçoive de l'Allopurinol est de 50% (et qu'il en reçoive encore une dose en cas de traitement par hypothermie). Des études sur les animaux montrent que l'Allopurinol diminue la production de radicaux libres et les atteintes cérébrales en cas de manque d'oxygène au cours de la naissance. Des études préliminaires sur des nouveaux-nés souffrant d'une probable atteinte cérébrale par manque d'oxygène ont montré que les décès ou les atteintes neurologiques persistantes (déficit intellectuel, paralysies, épilepsie) pouvaient être réduits d'env. 60%. Toutefois cet avantage potentiel n'est pas assuré.

Si votre enfant devait recevoir le placebo (également 50% de probabilité), aucun bénéfice n'en est attendu. Il existe cependant un possible bénéfice pour tous les participants à l'étude, dans la mesure où les contrôles complémentaires et les examens approfondis du développement neurologique requis par celle-ci sont susceptibles de mettre précocement en évidence de minimes retards de développement et d'y apporter sans délai des mesures correctives.

Désavantages et risques pour votre enfant en cas de participation à l'étude

La participation à l'étude n'entraîne aucun désavantage prévisible pour votre enfant. Dans tous les cas, votre enfant bénéficiera des traitements standards établis de plus haut niveau.

Le risque d'effet secondaire grave causé par le médicament Allopurinol est considéré comme très minime, cependant les effets secondaires suivants sont possibles:

1) Irritation cutanée locale au niveau de la perfusion:

L'effet secondaire le plus marqué qui a été observé dans les études précédentes sur l'Allopurinol chez les nouveaux-nés et les nourrissons consistait en une inflammation cutanée au niveau du lieu d'injection, avant tout lorsque l'accès veineux périphérique (dos de la main, avant-bras, creux du coude, pied) n'était pas optimal. Lors des études antérieures comportant l'administration intraveineuse d'Allopurinol à 58 nouveaux-nés et 178 nourrissons, ces irritations ont toujours régressé. Dans des cas isolés, on a pu observer une atteinte cutanée avec formation d'une cicatrice causant une lésion cosmétique résiduelle.

2) Réaction d'hypersensibilité à l'Allopurinol:

Chez des adultes (principalement d'origine asiatique), de sévères réactions d'hypersensibilité à l'Allopurinol ont été décrites, concernant principalement la peau, mais également d'autres organes et pouvant même dans de rares cas entraîner la mort. En général, ces réactions sont survenues après des traitements s'étendant sur plusieurs semaines. Le risque exact d'une telle réaction d'hypersensibilité dans le cadre de l'étude ALBINO est inconnu, mais vraisemblablement inférieur à 1 : 10'000. Parmi les plus de 700 nouveaux-nés, prématurés et nourrissons traités à ce jour par l'Allopurinol, aucune réaction de ce type n'a été observée.

Utilité possible pour les futurs patients

Les médecins investigateurs de l'étude **ALBINO** espèrent que celle-ci prouvera l'efficacité et la sécurité du médicament testé, permettant ainsi de disposer prochainement d'une méthode de traitement éprouvée pour les nouveaux-nés souffrant d'un manque d'oxygène. On peut espérer qu'à l'avenir un plus grand nombre de nouveaux-nés pourront quitter l'hôpital en bonne santé. Nous espérons en outre pouvoir établir un pronostic plus précis chez les enfants ayant souffert d'un manque d'oxygène en cours de naissance et contribuer ainsi aux décisions thérapeutiques prises par les parents et le team médical.

L'étude a été testée avec précision et validée

L'étude a été testée de manière approfondie et approuvée par des spécialistes du monde médical ne participant pas à l'étude, par des parents et des éthiciens, ainsi que par les commissions d'éthique et Swissmedic.

L'étude fait l'objet d'une surveillance permanente

L'étude est surveillée à intervalles fixes par une instance indépendante, le comité de surveillance des résultats, afin d'assurer la sécurité des participants et de garantir qu'en cas d'indices de mise en danger de ceux-ci l'étude soit modifiée ou interrompue avant son terme prévu. Tout événement conséquent qui pourrait être interprété comme un effet secondaire de la médication appliquée doit être annoncé dans les 24 heures (sans mention du nom ni de l'adresse) à la direction de l'étude et au partenaire de l'industrie. La direction interrompra l'étude en cas de danger pour les patients et annoncera un tel événement aux autorités étatiques et à la commission d'éthique.

L'étude est financée par des fonds publics de l'Union Européenne, et en Suisse par le Secrétariat d'Etat à la Formation, à la Recherche et à l'Innovation qui prennent en charge le financement

L'étude a obtenu un financement de l'Union Européenne parmi plusieurs centaines de candidatures. La clinique universitaire de Tübingen est le sponsor de l'étude, c.-à.-d. responsable du déroulement correct de celle-ci. Un des objectifs des projets financés par l'UE dans le domaine de la néonatalogie est d'augmenter le nombre de médicaments admis pour des nouveau-nés, dont il existe malheureusement que très peu jusqu'à présent. Pour atteindre cet objectif, un partenaire industriel est nécessaire pour l'étude ALBINO pour fabriquer la substance active l'allopurinol et – en cas où un bénéfice serait démontré par l'étude en utilisant l'allopurinol en plus de l'hypothermie chez les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie hypoxique-ischémique – pour obtenir de la part des autorités l'admission à l'usage de l'allopurinol. Pour l'étude ALBINO la substance active allopurinol sera produite par ACE Pharmaceuticals des Pays-Bas.

La participation à l'étude est libre

La participation à cette étude est naturellement libre. Le médecin de votre enfant vous invitera à signer un formulaire de consentement et à confirmer ainsi que vous avez reçu des informations complètes sur l'étude et que vous en comprenez les objectifs. En cas de refus de participation, ni vous ni votre enfant n'encourez un quelconque désavantage. Cette décision n'aura pas non plus d'influence sur vos rapports avec le médecin de votre enfant et le personnel soignant. Votre enfant continuera à bénéficier du meilleur traitement possible, c'est-à-dire la thérapie standard habituelle (traitement d'hypothermie), qui est effectuée sur tous les grands services néonatalogiques.

Protection des données

Pour ce projet, nous enregistrerons les données personnelles et médicales de votre enfant. Mais seul un nombre limité de personnes peut consulter les données de votre enfant sous une forme non codée, et ce, exclusivement pour pouvoir accomplir les tâches nécessaires au déroulement du projet. Ces informations sont codées au moment du relevé. Le codage signifie que toutes les données permettant d'identifier votre enfant (nom, adresse) sont effacées et remplacées par un code. Il n'est pas possible de relier les données à votre enfant sans le code, qui reste en permanence au sein de l'institution/de l'hôpital en question. Uniquement les données codées (pseudo-anonymisées) seront transmises à la banque de données du Sponsor de l'étude (Universitätsklinikum Tübingen) et stockées à cet endroit pendant au moins 10 ans. Dans le cadre de cette étude, ces données sous une forme codée peuvent également être transmises à d'autres groupes de recherche en Suisse et à l'étranger. Toutes les personnes impliquées dans le projet sont tenues au secret professionnel. Il est possible que le médecin pédiatre de votre enfant soit contacté pour fournir des informations sur son état de santé. Nous respectons toutes les règles de la protection des données et ne divulguerons le nom de l'enfant ni dans une publication ni sur Internet. En temps que parents vous avez à tout moment le droit d'accès aux antécédents médicaux de votre enfant.

Les prélèvements urinaires seront envoyés à Valence (Espagne) pour des analyses. S'il devait exister un reste d'urine, celui-ci serait conservés pour 12 mois au maximum. Si entre-temps une amélioration de la méthode de mesure serait à disposition, une analyse supplémentaire serait faite. Les données et les échantillons prélevés à la suite du consentement provisoire seront détruits en cas de refus ultérieur. Si vous ou votre enfant retirez plus tard votre consentement, les données collectées et les échantillons sont encore évalués sous forme codée, sinon l'ensemble du projet perd sa valeur. Après les analyses, les données et les échantillons de votre enfant seront complètement anonymisés, c'est-à-dire que le code sera détruit de sorte que personne ne pourra déterminer que les données et les échantillons proviennent de votre enfant.

Votre enfant peut sortir à tout moment de l'étude

Même si vous avez accepté de votre propre chef de faire participer votre enfant à cette étude, vous pouvez en tout temps retirer votre accord sans en indiquer les motifs. Cette décision n'aura aucune conséquence négative sur le traitement de votre enfant ou sur votre relation avec le personnel soignant et médical. Dans un tel cas, les résultats enregistrés jusqu'à cette date chez votre enfant participeront à l'évaluation finale, car même des données partielles pourraient apporter des informations importantes susceptibles d'aider d'autres enfants.

Si le médecin traitant de votre enfant estimait que la médication administrée à votre enfant dans le cadre de l'étude lui serait défavorable (ce qui n'est cependant pas attendu), il peut en tout temps interrompre ce traitement, même sans votre approbation. Dans ce cas, votre enfant continuerait à être traité selon les meilleurs standards médicaux et ses résultats seraient inclus dans les analyses de l'étude.

Engagement

Comme participant, il est nécessaire que vous apparaissez aux examens de suivi prévus (examen de 2 ans).

Vous serez bien entendu informés de toute modification

Vous serez informés des résultats de l'étude. En cas de modification de celle-ci, vous serez appelés à renouveler votre consentement.

Compensation des participants

Si votre enfant participe à cette étude, vous ne recevez pour cela aucune compensation. Votre participation n'aura aucune conséquence financière pour vous ou votre assurance maladie.

Couverture d'assurance du patient

Les dommages liés à l'essai clinique sont couverts par l'institution ou la société qui l'a commandé et qui est responsable de son déroulement. Les conditions et la procédure sont réglées par la loi. L'Hôpital Universitaire de Zurich (Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich) a conclu une assurance avec la compagnie Zürich Versicherungsgesellschaft-AG (Global Corporate Switzerland, Postfach, 8022 Zurich, Versicherungsnummer 15.669.931) pour être en mesure de réparer les dommages relevant de sa responsabilité. Si votre enfant a subi un dommage, veuillez-vous adresser au médecin investigateur ou à l'assurance mentionnée ci-dessus.

Autres questions

Si vous avez d'autres questions concernant l'étude ou sur vos droits et devoirs en tant que titulaire de la responsabilité parentale de l'enfant participant à l'étude, vous pouvez vous adresser en tout temps au médecin investigateur local de votre enfant.

Nous restons volontiers à votre disposition pour toute précision.

Le médecin investigateur responsable:

Prof. Dr. Med. D. Bassler

Clinique de Néonatalogie, Hôpital Universitaire de Zurich,

Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zurich

neonatalogie@usz.ch

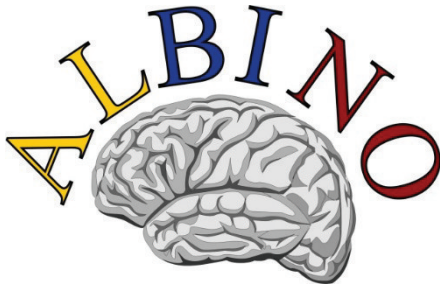
Atteignable 24/24 h: 044 255 53 51

Les médecins investigateurs :

Dr. med. Julia Maletzki

Dr. med. Marianne Hauff

**Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia
for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome**
- ALBINO -
– a blinded randomized placebo-controlled multicenter trial
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)



UniversitätsSpital
Zürich



Klinik für
Neonatologie

Etude sur l'efficacité de l'Allopurinol dans la prévention d'une possible atteinte cérébrale chez les enfants ayant souffert d'hypoxie au cours de la naissance

Information supplémentaire pour les parents et les détenteurs de l'autorité parentale au sujet des examens demandés par l'étude: Imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau, électroencéphalogramme (EEG) et/ou échocardiographie

(Version 2.1 18.08.2017)

Chers parents et détenteurs de l'autorité parentale,

Nous vous remercions d'avoir autorisé la participation de votre enfant à l'étude **ALBINO**. Vous et votre enfant contribuez ainsi à l'amélioration de la future prise en charge des enfants souffrant d'un manque d'oxygène au cours de la naissance.

Les pages qui suivent visent à vous apporter des informations détaillées sur trois examens que nous désirons effectuer chez votre enfant dans le cadre de l'étude **ALBINO**. Ces examens font partie de la routine chez la majorité des enfants qui souffrent de complications graves lors de l'accouchement et qui sont ainsi considérés comme « cliniquement indiqués ».

Comme les résultats de ces examens livrent des informations importantes sur l'efficacité du médicament objet de l'étude **ALBINO** et sont très importants pour son succès, nous vous demandons l'autorisation de les effectuer comme partie intégrante de l'étude.

1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau entre les jours 2 et 10 suivant la naissance

L'IRM est un examen indolore au cours duquel l'enfant endormi est placé dans un tomographe à résonance magnétique, sous la surveillance d'un personnel qualifié, médecin ou infirmier.

Afin de provoquer son endormissement, votre enfant est nourri puis enveloppé dans une couverture. Il est pourvu de protections acoustiques pour atténuer les bruits survenant lors de l'examen. Votre enfant ne reçoit aucun médicament calmant lors de ces examens requis par l'étude. Si l'enfant se réveille et bouge, l'examen est interrompu même s'il n'est pas parvenu à son terme. Cet examen n'utilise aucun rayon X.

Un éventuel problème peut découler de cet examen: Il pourrait donner des résultats inattendus susceptibles de vous inquiéter et de créer des soucis sur la santé et le développement de votre enfant. En voici deux exemples:

Exemple 1:

Le rapide rétablissement de votre enfant permet d'espérer que grâce à une oxygénation suffisante au cours de la naissance il n'a subi aucune atteinte cérébrale. Ceci représente un grand soulagement pour vous et pour notre équipe. Cependant, on observe sur l'IRM de discrets signes (« de signification seulement douteuse ») d'une possible atteinte cérébrale. Une telle découverte inattendue pourrait vous inciter à observer votre enfant de manière exagérément critique et soucieuse au cours des semaines, des mois, voire des années qui suivent.

Exemple 2:

Les structures cérébrales sont très semblables chez tous les humains. Il existe cependant de petites différences structurelles qui peuvent dans certains cas avoir une influence à long terme sur le développement d'un enfant. L'IRM pourrait mettre en évidence de telles différences chez votre enfant et, à nouveau, vous amener à le surveiller de manière exagérément critique et soucieuse, alors qu'il paraît aujourd'hui en bonne santé.

Comme les découvertes inattendues mentionnées dans les exemples 1 et 2 n'ont du point de vue médical aucune influence pour votre enfant (c.-à-d. qu'aucun traitement médical n'est nécessaire ni possible et qu'on attendrait dans tous les cas l'observation du développement clinique), vous n'en serez pas informés.

D'autres découvertes inattendues peuvent par contre survenir qui, elles, nécessitent un traitement ou une surveillance ultérieure.

Exemple 3:

Contre toute attente, L'IRM montre un déficit « vraisemblablement significatif » d'oxygénation du cerveau, une tumeur cérébrale ou un infarctus cérébral (trouble de la vascularisation) non encore reconnu. Ces découvertes pourraient nécessiter une modification du traitement ou au minimum d'autres investigations. Même si, dans cet exemple, votre enfant aurait profité de l'IRM (un traitement plus rapide pouvant améliorer l'évolution), on peut imaginer des constellations dans lesquelles votre propre vie et celle de votre enfant auraient évolué de manière plus heureuse si vous n'aviez rien su de cette découverte.

Nous devrions vous informer de ces résultats inattendus de l'IRM, car ils auraient des conséquences thérapeutiques.

Il est en outre nécessaire que vous compreniez que cet examen requis par l'étude n'apporte qu'un nombre limité d'informations (notamment dans le cas où l'examen est interrompu par le réveil de votre enfant). Selon les cas, ces résultats incomplets ne permettent pas de diagnostic définitif, ce qui peut amener le radiologue à recommander a posteriori un nouvel examen ; il est également envisageable que des altérations qui auraient été mises en évidence au cours d'un examen complet, cliniquement indiqué, passent inaperçues lors de l'examen raccourci requis par l'étude.

2. Electroencéphalogramme au cours du premier jour suivant la naissance

L'EEG met en évidence l'activité électrique du cerveau. L'EEG sert en général à diagnostiquer une épilepsie. En outre, l'EEG permet de suivre l'activité cérébrale ainsi que les cycles de veille et de sommeil.

A condition que vous donniez votre accord à l'exécution d'un tel examen, votre enfant subira dans le cadre de l'étude ALBINO un aEEG ou un EEG multi-canal.

L'enregistrement de l'EEG est en soi totalement indolore et sans danger; seule l'application et l'ablation des électrodes autocollantes (que vous connaissez certainement pour les électrocardiogrammes/ECG) peut être désagréable et entraîner dans de rares cas des irritations ou des lésions de la peau.

Alors que pour les aEEG cliniquement indiqués on utilise en général des électrodes-aiguilles, lors d'examens requis par l'étude, celles-ci ne seraient utilisées que si la préparation de la peau pour les électrodes autocollantes devait s'avérer plus pénible que le recours aux aiguilles (p.ex. si l'enfant a

beaucoup de cheveux), à condition que vous donniez votre accord à l'utilisation d'électrodes-aiguilles. Les risques potentiels d'utilisation de ces aiguilles très fines (0,4 mm de diamètre) sont – comme lors de toute lésion de la peau ou prise de sang – des infections, des saignements, des hématomes, des lésions nerveuses (avec des paresthésies survenant extrêmement rarement).

Le problème de découverte inattendue existe également pour l'EEG. Alors qu'un résultat entièrement normal est rassurant, tout écart de l'«entièrement normal» peut susciter l'inquiétude. Dans les rares cas où une épilepsie cliniquement non diagnostiquée (et donc inattendue) serait découverte par l'examen, le séjour hospitalier pourrait être prolongé et des examens supplémentaires s'avérer nécessaires.

3. Échocardiographie aux jours de vie 1, 3, et 5 et à l'âge de deux ans

L'échocardiographie est un examen par ultrasonographie du cœur, elle est non-invasive et indolore. Par ce moyen, il est possible de visualiser l'anatomie et la fonction cardiaque. Cet examen est fait régulièrement chez des nouveau-nés malades, tout spécialement dans le cadre de la prise en charge d'enfants ayant souffert d'un manque d'oxygène durant la naissance. Le principe est le même que pour l'ultrasonographie durant la grossesse. L'on applique un gel sur le thorax de l'enfant, puis l'examineur pose la sonde qui émet des ondes ultrasonographiques qui seront reflétées par les structures cardiaques et captées par la sonde pour ensuite reproduire des images sur écran. La durée d'un examen est auprès 15 minutes; les enfants le tolèrent en général très bien sans devoir donner un calmant ou une analgésie. L'échocardiographie est un examen sans rayons X.

Comme pour tout examen, il existe la possibilité, bien que très rare, que l'échocardiographie révèle un résultat inattendu. Dans la plupart des cas, ce résultat inattendu montrera des anomalies anatomiques. Il pourrait par exemple révéler un trou au niveau de la paroi entre les deux ventricules du cœur, anomalie qui n'aurait pas été détectée pendant la grossesse. Si nous venions à découvrir un résultat inattendu qui aurait des conséquences pour votre enfant, il va de soi nous vous en informerions.

Bien entendu, la participation à ces examens est également volontaire

Nous vous prions de signer une déclaration de consentement et de confirmer également que vous avez été informés de manière complète sur les examens et leurs buts. Si vous désirez de ne pas faire participer votre enfant aux examens susmentionnés requis par l'étude ou de révoquer cette participation ni vous ni votre enfant n'encourez de désavantage. Cette décision n'aura pas non plus de conséquence sur votre relation avec le médecin et l'équipe soignante de votre enfant ni sur la participation à l'étude principale. Votre enfant continuera à bénéficier des meilleurs traitements existants.

Nous espérons naturellement – quelle que soit votre décision actuelle – revoir votre enfant lors de l'examen ultérieur à l'âge de 24 mois, afin de pouvoir évaluer l'efficacité du médicament ALBINO étudié.

L'étude menée chez votre enfant peut être interrompue en tout temps

Même si vous avez accepté que votre enfant participe à ces examens, vous pouvez cependant révoquer votre accord en tout temps, sans en indiquer les motifs. Cette décision n'entraînerait aucun désavantage pour le traitement de votre enfant ni pour votre relation avec le personnel soignant et les médecins.

Votre enfant et vous les parents avez le droit de «ne pas savoir»

Comme nous vous l'avons expliqué plus haut, des résultats inattendus peuvent apparaître lors de l'IRM ou de l'EEG requis par l'étude. Vous avez le droit de décider si ces découvertes doivent vous être communiquées :

- Si vous désirez cependant avoir connaissance des résultats inattendus qui ne requièrent aucun traitement ni investigation complémentaire, veuillez alors le mentionner sur la décision de consentement annexée à cette information aux parents.
- Si vous ne désirez pas avoir connaissance des résultats inattendus qui nécessiteraient des examens ou des traitements complémentaires, refusez alors s'il vous plaît cet examen requis par l'étude.

La protection des données est garantie

L'évaluation des résultats de l'étude est centralisée. L'identité de votre enfant ne peut cependant toujours être établie qu'uniquement dans la clinique où il est traité. Seuls les données codées («pseudo-anonymisées») (sans nom ni adresse) sont transmis à la banque de données de l'étude où elles restent stockées durant 10 ans. Ensuite, toutes les données qui rendraient possible une identification (code de l'étude, données exactes etc.) sont effacées. Lors de la publication des résultats de l'étude également, il ne sera pas possible d'identifier les données concernant votre enfant.

Étude principale

Les explications et les informations de l'étude principale (p. ex. financement, protections des données, assurance, compensation des participants), décrit dans l'information aux titulaire de la responsabilité parentale, s'appliquent également aux informations présentes.

Nous restons volontiers à votre disposition pour toute précision.

Le médecin examinateur:

Dr. med. Julia Maletzki

*Clinique de Néonatalogie, Hôpital Universitaire de Zurich,
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zurich*

Le directeur médical:

Prof. Dr. med. Dirk Bassler

Atteignable 24/24 h: 044 255 53 51