

Effect van Allupurinol naast koelingstherapie bij hypoxisch ischemisch hersenenletsel op de neurocognitieve uitkomst - een geblindeerde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde multicentrische studie

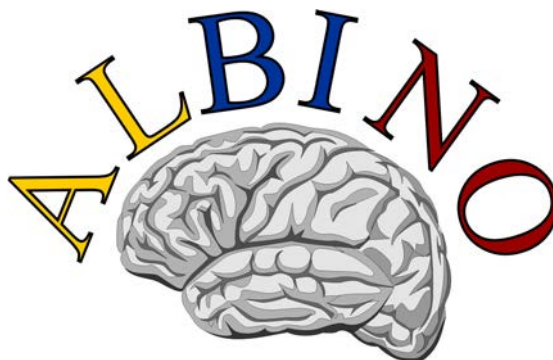
- ALBINO -

Officiële titel:

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)



Informatie voor ouders of voogd

(Nederlands voor België DC Versie 3.0, 04.09.2019)

aangepast uit Engelse versie Tübingen Duitsland - DC Version 4.0, 24.02.2019-)

Beste ouders / voogden,

U krijgt deze informatie omdat uw kind geboren is in moeilijke omstandigheden met biochemische tekens van ernstig verminderde zuurstoftoevoer gedurende de geboorte. Dit kan leiden tot hersenschade.

De verantwoordelijke arts heeft reeds de situatie en behandeling van uw baby met u besproken. De volgende tekst informeert u in detail over de ALBINO studie en helpt u om een beslissing te nemen betreffende de deelname van uw kind in deze studie.

Het ziekenhuis waar uw baby geboren is neemt deel aan de ALBINO studie omdat de kinderartsen hier werkzaam, na zorgvuldige overweging van de voor- en nadelen, verwachten dat er een kans bestaat dat het toedienen van de medicatie "Allopurinol" een neuroprotectief effect heeft (dit wil zeggen dat het de hersenen beschermt). Gebaseerd op een gunstige risicobaten analyse en met het akkoord van de relevante instituten en ethisch comité, heeft uw kind een dosis van de studiemedicatie (Allopurinol of placebo) gekregen zonder uw expliciete toestemming. Deze procedure verschilt van de standaard procedure (informatie, tijd voor reflectie, toestemming, deelname aan de studie) omdat het onmogelijk was om uw toestemming te vragen in de urgentiesituatie direct na de geboorte en vóór de toediening van de studiemedicatie.

We vragen u vriendelijk om zorgvuldig de volgende tekst te lezen en de verschillende vragen te bespreken met uw lokale onderzoeker. We hopen dat u uw toestemming zult geven voor de verdere deelname aan deze studie. (Deze procedure wordt "uitgestelde toestemming" genoemd en is een goed gekende procedure voor klinisch onderzoek in urgentiesituaties).



De achtergrondinformatie betreffende het probleem van hersenschade veroorzaakt door verminderde zuurstoftoevoer gedurende de geboorte (=Hypoxisch ischemisch hersenlijden)

Ondanks alle inspanningen van de gynaecologen en vroedvrouwen voor het welzijn van de moeder en de pasgeborene, treden er in 1-4 per 1000 geboortes onvoorziene complicaties op die kunnen leiden tot een verminderde zuurstoftoevoer naar de nog ongeboorte baby. Het lichaam kan tot op een zeker niveau de vermindering van zuurstoftoevoer compenseren. Door lactaat te produceren, wat teruggevonden kan worden in de zuurtegraad van het bloed, kunnen alle cellen ook energie aanmaken zonder zuurstof. Echter, in de hierboven beschreven zeldzame gevallen van ernstig tekort aan zuurstofvoorziening, kan er hersenschade optreden. Bijkomend kan een verminderde zuurstoftoevoer ook complexe cascades (opeenvolging van processen) uitlokken van "secundaire schade" die uiteindelijk kan leiden in lange termijn mentale en neurologische afwijkingen in sommige van deze baby's (bv. verminderde intelligentie, lichamelijke beperking, convulsies).

De enige standaardbehandeling is momenteel koeling. Dit is een behandeling die tot doel heeft om de hierboven vermelde secundaire schade te verminderen door het koelen van het lichaam (en dus ook de hersenen) van de baby tot 33.5°C gedurende 72 uren. Ondanks deze therapie zullen tot 40% van de baby's spijtig genoeg nog steeds levenslange beperkingen vertonen.

Doel van deze studie

Het doel van de ALBINO studie is om de studiemedicatie (Allopurinol) te evalueren naar afname van hypoxisch ischemische hersenschade. Deze hersenschade wordt veroorzaakt door het schadelijke mechanisme, dat men "het vormen van zuurstofradicalen" noemt, aan te pakken. Zuurstofradicalen zijn schadelijke zuurstofmoleculen die de cellen beschadigen en bijdragen tot secundaire hersenschade na een tekort aan zuurstofvoorziening rond de geboorte. Op die manier zouden we dus de frequentie en ernst van de permanente schade na een verminderde zuurstoftoevoer verminderen.

Allopurinol

Allopurinol is een reeds bestaande medicatie die tientallen jaren goed gekend is voor de behandeling van jicht bij volwassenen. Het vermindert de vorming van urinezuur door remming van het enzyme "xanthineoxidase", dat in de context van hypoxisch ischemisch hersenlijden, zuurstofradicalen vrij zet. Allopurinol kan zuurstofradicalen op directe wijze opruimen en kan zich ook binden aan en ontgiften van ijzeratomen, die vrijgekomen zijn gedurende de periode van zuurstoftekort. Studies bij dieren tonen dat allopurinol de vorming van zuurstofradicalen en hersenschade vermindert bij perinatale hypoxisch-ischemische hersenschade.

Wat wordt er gedaan in deze ALBINO studie ?

Om na te gaan of allopurinol werkelijk het verwachte hersen-beschermende effect heeft, zullen de deelnemende patiënten worden opgedeeld in 2 gelijke behandelingsgroepen. De ene helft van studie patiënten zal 1 tot 2 dosissen allopurinol toegediend krijgen, terwijl de ander helft een niet-werkende substantie (= placebo) krijgt toegediend. De toekenning van de behandelingsgroep wordt willekeurig uitgevoerd. Een computerprogramma bepaalt welke therapie wordt gegeven. Noch de ouders noch de artsen kunnen beïnvloeden welke van de twee aan de baby wordt gegeven. Deze procedure noemen we 'randomisatie' en heeft als doel om alle gekende en ongekende risicofactoren gelijk te verdelen over de twee groepen die behandeld worden.

Pasgeborenen met biochemische tekens (verhoogd lactaat in het bloed) van verminderde zuurstoftoevoer gedurende de geboorte en klinische tekens van een mogelijke hersenschade, zullen 20 mg/kg geboortegewicht studiemedicatie (allopurinol of placebo) toegediend krijgen binnen de 30 minuten na de geboorte.

Om te voorkomen dat onze verwachtingen dat de medicatie goed werkt een invloed zou hebben op de resultaten van de studie, zullen noch de behandelende arts noch uzelf weten welke medicatie gegeven is tot de studie volledig afgerond is (= geblindeerde studie).

Een tweede dosis (10mg/kg) van dezelfde studiemedicatie wordt gegeven 12 uren na de eerste dosis, op voorwaarde dat de baby voldoet aan de criteria voor therapeutische koeling en dat u tegen dan toestemming gegeven heeft om deel te nemen aan de studie.

Bijna 9000 baby's in meer dan 60 ziekenhuizen en minstens 13 Europese landen zullen deelnemen aan de ALBINO studie.

Alle baby's zullen alle ondersteunende therapieën krijgen die standaard voorzien zijn inclusief de therapeutische koeling wanneer er voor deze therapieën een indicatie is.

Waarom wordt het niet-werkende vervangmiddel (placebo) “Mannitol” gegeven in de ALBINO studie ?

Dokters en patiënten (en hun ouders) verwachten vaak een positief effect van nieuwe medicaties. Door het gebruik van placebo kunnen we uitsluiten dat enkel de verwachting van een voordeel een effect van de medicatie ‘Allopurinol’ zou simuleren. Mannitol is een gekend oplosmiddel voor vele andere medicaties (zoals paracetamol dat vaak gebruikt wordt voor behandeling van koorts of pijn) en wordt frequent bij de pasgeborenen toegediend in veel hogere dosissen dan bij de ALBINO studie. Daarbij is mannitol ook voor tientallen jaren gebruikt als plasmedicatie. Voor de ALBINO studie wordt een minimale dosis van mannitol toegediend. Dus er worden geen effecten of neveneffecten verwacht.

Ontslag naar huis, duur van de studie, follow-up onderzoek op de leeftijd van 24 maanden.

Uw baby moet niet langer in het ziekenhuis verblijven omwille van de studie, maar zal naar huis ontslagen worden wanneer de arts oordeelt dat de baby er klaar voor is. De studie zal eindigen met een standaard ontwikkelingsonderzoek op de leeftijd van 24 maanden.

Bepaling van de prognose en uitkomst. .

De volgende onderzoeken zullen het effect van allopurinol op de hersenschade nakijken. Deze onderzoeken zijn standaard onderzoeken voor baby's die geboren zijn na een verminderde zuurstoftoevoer tijdens de geboorte en worden bijgevolg standaard uitgevoerd in de meeste studiecentra. Indien een onderzoek niet standaard is in het ziekenhuis waar u verblijft, dan zal de onderzoeker u informeren welke onderzoeken enkel uitgevoerd worden in het kader van de studie en hij zal u verdere informatie geven en bijkomende toestemming vragen betreffende dat specifieke onderzoek.

1. Ontwikkelingsonderzoek op de leeftijd van 24 maanden.

Dit onderzoek veroorzaakt geen pijn of stress. Het is erg gelijk aan het routine controle-onderzoek door kinderartsen. De mentale en motorische ontwikkeling van uw baby zal onderzocht worden. Hierbij wordt ook gekeken of uw kind kan stappen, beelden opnemen en zich goed kan concentreren tijdens een taak. De meeste kinderen vinden deze testen leuk.

Dit onderzoek is het belangrijkste onderdeel van de ALBINO studie omdat het de hersenfuncties zoals leervermogen, taal, grove en fijne motoriek weergeeft.

2. Echografie van de hersenen op dag 1, 2 en 5 en MRI op 2-10 dagen na de geboorte.

De echografie van de hersenen is een pijnloos en snel onderzoek zonder relevante neveneffecten en het wordt routinematig uitgevoerd bij zieke pasgeborenen.

MRI is ook een pijnloos, maar meer uitgebreid onderzoek waarvoor uw baby in een scanner wordt gelegd onder supervisie van een getrainde radiotechniker, verpleegkundige of arts.

Deze twee onderzoeken helpen om de ernst en lokalisatie van hersenschade, veroorzaakt door verminderde zuurstoftoevoer te bepalen.

3. Elektro-encefalogram (EEG)

EEG is een pijnloze manier om de elektrische activiteit van de hersenen te meten. Het helpt ons om te bepalen of de hersenen aangetast zijn door zuurstoftekort en of koelingtherapie opgestart moet worden. Het helpt ons ook met de diagnose van convulsies (stuipjes), die vaak voorkomen na een verminderde zuurstoftoevoer tijdens de geboorte. Uw kind zal gemonitord worden met aEEG (amplitude integrade EEG) of multikanaals EEG voor het starten van koeling, tijdens de koeling en na koeling. EEG zal tevens uitgevoerd worden voor ontslag uit het ziekenhuis.

Als één van de drie onderzoeken die hierboven vermeld worden geen standaard onderzoek is in het ziekenhuis waar uw kind wordt verzorgd (bv. omdat de baby heel snel gerecupereerd is), dan zal de onderzoeker u informeren of deze onderzoeken in het kader van het

studieprotocol uitgevoerd worden. Hij zal u extra informatie verschaffen en een extra toestemming vragen voor deze onderzoeken in het kader van de studie.

Bijkomende studie-onderzoeken (gelimiteerd tot specifieke studiecentra afhankelijk van de kosten en de logistieke mogelijkheden).

1. Bloed en urine onderzoek

In de Belgische deelnemende ziekenhuizen zullen er geen extra bloed- of urinestalen worden afgenomen in kader van de ALBINO studie.

2. Nabij-infrarood spectroscopie (NIRS)

Om het zuurstofpeil in de hersenen (=hersenoxygenatie) te meten gedurende intensieve zorgen. Deze pijnloze monitoring wordt gedaan door het plaatsen van een plakelektrode op het voorhoofd die aangepast is voor baby's.

Voordelen voor uw baby als hij aan de studie deelneemt en voordelen voor de maatschappij.

Indien u besluit om uw baby aan deze studie te laten deelnemen, kan allopurinol al dan niet gunstig blijken te zijn voor de behandeling van uw baby. Uw kind heeft een 50% kans om actieve studiemedicatie (allopurinol) te krijgen (en in het geval van koelingstherapie een tweede dosis). Voorafgaande studies in baby's met hersenschade door zuurstoftekort suggereren dat er tot 60% reductie van overlijden of lange termijn neurologische en ontwikkelingsachterstand (verminderde intelligentie, lichamelijke beperking, convulsies) kan zijn. Als uw kind placebo krijgt (50% kans) dan verwachten we geen extra voordeel. Een extra voordeel voor alle deelnemers is dat de supervisie en zeer gedetailleerde follow-up van de ontwikkeling in de context van de studie kan helpen om kleine ontwikkelingsproblemen vroeger te opsporen en te behandelen.

Nadelen of mogelijke risico's voor de deelnemers.

Uw baby zal geen voorspelbare neveneffecten ondergaan door de deelname aan de studie. In ieder geval zal uw baby een volledig gestandaardiseerde therapie krijgen zoals voorgeschreven voor baby's met een verminderde zuurstoftoevoer tijdens de geboorte.

Het risico van ernstige neveneffecten van allopurinol wordt als zeer laag beschouwd, maar de volgende neveneffecten kunnen voorkomen:

1. Lokale irritatie ter hoogte van de injectieplaats

Het meest voorkomende neveneffect in vorige studies met allopurinol bij pasgeborenen en zuigelingen was lokale irritatie van het weefsel thv de injectieplaats, voornamelijk als de toegang tot het bloedvat (= intraveneuze toegang) niet goed werd geplaatst. In voorgaande studies met intraveneuze toediening van allopurinol aan 58 pasgeborenen en 178 zuigelingen verdwenen deze lokale irritaties spontaan. Bij sommige patiënten kunnen deze irritaties leiden tot littekens met esthetische gevolgen.

2. Overgevoelighedsreacties op allopurinol.

Ernstige overgevoelighedsreacties op allopurinol werden gemeld bij volwassenen (voornamelijk uit Azië), vooral met reacties thv de huid, maar het kan ook effect hebben op ander organen en in uitzonderlijke gevallen zelfs fataal zijn. Normaal ontstaan deze reacties na verschillende weken van behandeling. Het exacte risico voor ernstige overgevoelighedsreacties in de ALBINO studie is niet gekend, maar meest waarschijnlijk minder dan 1 op 10000. Gedurende de behandeling van meer dan 700 pasgeborenen en prematuren met allopurinol tot nu toe is er nog geen enkele ernstige reactie beschreven, maar het is mogelijk dat tot nu toe ongekende effecten kunnen optreden.

Potentiele voordelen voor toekomstige patiënten.

De ALBINO onderzoekers hopen dat deze studie de werkzaamheid en veiligheid van de studiemedicatie kan aantonen. Zo zou er een nieuwe goed bestudeerde therapie beschikbaar zijn voor pasgeborenen en zouden deze mogelijks gezond uit het ziekenhuis ontslagen kunnen worden. Verder hopen we dat we zo de uitkomst van deze baby's met een verminderde zuurstoftoevoer tijdens de geboorte beter kunnen voorspellen en zo ook de therapeutische beslissingen voor ouders en medische teams kunnen ondersteunen.

De studie is kritisch nagekeken en goedgekeurd

Het studieprotocol, en in het bijzonder de 'laattijdige toestemming' is kritisch nagekeken en goedgekeurd door welbekende medische experts die niet bij de studie betrokken zijn, door ouders en door ethici, en door de relevante ethische comités en de regulerende autoriteiten. De centrale ethische commissie betreft de ethische commissie UZ Leuven. U dient het positief advies van de commissies(s) voor ethiek in geen geval te beschouwen als een aansporing om deel te nemen aan deze studie.

De studie is continu gesuperviseerd

Om een maximum veiligheid te garanderen voor alle deelnemers aan de studie en om te verzekeren dat de studie aangepast of gestopt zal worden in het geval er nieuwe bewijzen zijn van schade, wordt de studie gesuperviseerd door een onafhankelijke data monitoring commissie (commissie van experts die niet deelnemen aan de studie) op vastgestelde tijdstippen. Alle ernstige neveneffecten die verband kunnen houden met de studiemedicatie moeten worden gemeld (zonder naam of adres van de patiënt) aan het coördinerend studiecentrum en de industriële partner binnen de 24 uur. Indien er dreigend gevaar is voor de patiënten zal de studie onmiddellijk gestopt worden en worden de neveneffecten gemeld aan de publieke autoriteit en de ethische comités.

Indien er een probleem is of wanneer er iets misloopt dan kan u steeds contact opnemen met uw studie-arts of, indien u dit niet met de studie-arts wenst te bespreken, met de ombudsman of ombudsvrouw van het ziekenhuis waar u baby wordt behandeld.

De studie is gerealiseerd met publieke fondsen.

Deze studie wordt gefinancierd door de Europese Gemeenschap na een selectie uit meer dan honderd voorstellen. De studie is tevens "gesponsord" (geleid en ondersteund) door het Universitair Ziekenhuis te Tübingen, Duitsland. Dit wil zeggen dat het Universitair Ziekenhuis Tübingen verantwoordelijk is voor de goede uitvoering van de studie.

Er wordt geen extra vergoeding voorzien voor de deelnemers. Er zijn ook geen extra kosten voor de deelnemende patiënten.

Deelname aan de studie is vrijwillig

Uiteraard is de deelname aan de studie vrijwillig. De arts van uw baby zal u vragen om een toestemming te tekenen en daarbij bevestigen dat u volledige geïnformeerd bent over de studie en het doel van de studie goed begrijpt. Als u weigert deel te nemen, dan zal dat geen negatieve impact hebben op u of uw baby en zal ook de relatie met de arts van uw baby of de verpleegkundigen niet verstoord zijn. Uw baby zal nog steeds de best mogelijke zorgen krijgen.

Bescherming van persoonlijke gegevens

Op ieder moment zal de identiteit van uw baby alleen gekend en zichtbaar zijn in het ziekenhuis waar uw baby wordt verzorgd. Na verwijderen van de naam en het adres van uw baby zullen enkel data die geanonimiseerd zijn (dus zonder naam of adres) overgebracht worden naar de beveiligde database van de 'Sponsor' van de studie. Daar zullen ze bewaard worden voor minstens 25 jaar. Nadien zullen alle data die heridentificatie mogelijk maken verwijderd worden (studie code, exacte data, ...). Publicaties van de studie zullen exclusief op geanonimiseerde data gebeuren (deze kunnen niet meer geïdentificeerd worden).

U en uw baby kunnen uit de studie stappen zonder voorafgaande waarschuwing.

Zelfs als u uw toestemming gegeven hebt voor deelname aan de studie, dan kan u nog steeds uit de studie stappen zonder voorafgaande waarschuwing en zonder een reden op te geven. Uw beslissing om dit te doen zal geen negatieve impact hebben op de behandeling van uw baby of de relatie met het medisch team. In dit geval zullen de data die verzameld zijn over uw baby tot het moment van uw beslissing nog steeds geëvalueerd worden omdat ook onvolledige data belangrijke informatie kan bevatten dat andere baby's kan helpen.

Als de studie-arts denkt dat er negatieve gevolgen kunnen zijn voor uw baby (wat we helemaal niet verwachten valt), dan kan hij/zij ook beslissen om de studie te stoppen zelfs zonder uw

toestemming. In dit geval zal de arts uw baby blijven behandelen volgens de best medische kennis zonder nog deel uit te maken van deze studie.

De studie kan stopgezet worden door de sponsors, het ethisch comité of de autoriteiten. De verdere opvolging zal dan gebeuren zoals hierboven beschreven.

Uiteraard zal u geïnformeerd worden over mogelijke veranderingen.

U zal geïnformeerd worden over de resultaten van de studie. Indien er enige veranderingen betreffende de studie optreden, dan zal opnieuw uw toestemming gevraagd worden.

Verzekeringen.

Elke deelname aan een studie houdt een risico in, hoe klein ook. De opdrachtgever is - ook indien er geen sprake is van fout - aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of in geval van overlijden zijn/haar rechthebbenden, oplopen en die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houdt met diens deelname aan de studie. U moet hiervoor dus geen fout aantonen. De opdrachtgever heeft voor deze aansprakelijkheid een verzekering afgesloten¹.

We verzoeken u daarom om elk nieuw gezondheidsprobleem aan de arts-onderzoeker te melden. Hij/Zij kan u aanvullende informatie verstrekken over mogelijke behandelingen.

Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er een verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van uw ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van uw standaardbehandeling), zal hij/zij de opdrachtgever van de studie op de hoogte stellen die de aangifteprocedure bij de verzekering zal starten. Deze zal, indien zij het nodig acht, een expert aanstellen om een oordeel uit te spreken over het verband tussen uw nieuwe gezondheidsklachten en de studie.

In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u of in geval van overlijden uw rechthebbenden de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (Vanbreda Risk& Benefits NV, polisnummer 299.053.700, Plantin en Moretuslei 297, 2140 Antwerpen, België).

De wet voorziet dat de dagvaarding van de verzekeraar kan gebeuren ofwel voor de rechter van de plaats waar de schade verwekkende feiten zich hebben voorgedaan, ofwel voor de rechter van uw woonplaats, ofwel voor de rechter van de zetel van de verzekeraar.

Verdere vragen

Als u verdere vragen heeft betreffende deze studie of uw rechten en plichten als ouders van een baby die deelneemt aan de studie, aarzel dan niet om contact op te nemen met uw lokale studie-arts. U kan altijd contact opnemen met de relevante reguliere autoriteit, het 'Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten', die de studie heeft goedgekeurd.

Uw studie-arts :

Departement:

Adres:

Tel.:

E-mail: