

De toepassing van milrinone bij neonaten met persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat: een gerandomiseerde gecontroleerde pilot studie

Gepubliceerd: 09-09-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is het analyseren van de hypothese dat intraveneuze toediening van milrinone in combinatie met NO-inhalatie een reductie geeft in de duur van de behandeling met iNO als ook de invasieve beademingsduur bij neonaten geboren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48755

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MINT 1 Studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie
- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Synoniemen aandoening

Persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat;

Aandoening

Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: RCSI Clinical Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland

Overige ondersteuning: Onderzoeksbudget afdeling neonatologie Radboudumc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Milrinone, Pasgeborene, PPHN, Stikstofmonoxide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de duur van NO-inhalatie en de totale invasieve beademingsduur.

Secundaire uitkomstmaten

De incidentie van het gebruik van andere inotropica; kritisch lage LV en RV functie en output, gemeten met behulp van echocardiografie en een non-invasieve cardiac output monitor (NICOM); het voorkomen van bijwerkingen van milrinone, waar onder hypotensie; en uitkomstmaten net voor ontslag in de twee groepen.

De volgende demografische kenmerken en relevante korte-termijn uitkomsten zullen worden verzameld: opnameduur; tijd tot extubatie; duur van extra zuurstoftoediening en overleving.

Indicatoren van cardiorespiratoire stabiliteit (bloeddruk, hartfrequentie, zuurstofsaturatie), ademhalingsondersteuning (FiO₂, mean airway pressure (MAP), oxygenatie index [$\text{MAP} \times \text{FiO}_2/\text{PaO}_2$]), arteriële oxygenatie [PaO₂], plasma lactaat, pH, PCO₂, HCO₃⁻, Base excess en relevante bijkomende behandelingen (bijvoorbeeld sedatie, analgesie, spierrelaxatie, inotropica, vochttoediening)

op de volgende tijdstippen:

- 1) Voor behandeling; 2) Na de oplaaddosis; 3) 12 uur na begin van behandeling;
- 4) 24 uur na begin van behandeling; 5) 2 uurna staken van de behandeling.

De volgende bloedonderzoeken zullen worden verricht gedurende de studie tot 24 uur na staken van de studiemedicatie:

- * Dagelijks volledig bloedbeeld, inclusief thrombocyten:
- * Dagelijks elektrolyten, ureum en kreatinine:
- * Dagelijks leverfunctietests (ALAT, ASAT, yGT):
- * Tweemaal daags bloedgasanalyse

Echocardiografisch onderzoek zal plaatsvinden volgens het volgende schema met een tijdsperiode van ± 3 uur: 1) Voor start van de studiemedicatie: Diagnose PPHN en uitsluiten structurele hartaandoening; 2) 12 uur na start studiemedicatie;

3) 24 uur na start studiemedicatie; 4) 8 uur na staken van de studiemedicatie.

Non-invasieve Cardiac Output Monitoring (NICOM) zal gestart worden voor de start van de studiemedicatie tot het moment waarop het laatste echocardiogram is vervaardigd, te weten 8 uur na staken van de studiemedicatie.

Echoencefalografisch onderzoek zal plaatsvinden voor start en na staken van de studiemedicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN) is een frequent voorkomende aandoening met een verhoogd risico op neonatale complicaties en overlijden, de noodzaak tot behandeling met ECMO (ExtraCorporele MembraanOxygenatie), als ook een negatieve invloed op de neurologische ontwikkeling. Er is nog onvoldoende kennis over de pathofysiologische achtergronden van PPHN en de voorspelling van de respons op NO-inhalatie (iNO) bij presentatie van de symptomen; tot 40% van de patiënten reageert niet op iNO. De toenemende kosten van iNO weerhouden de toepassing van deze therapie in zowel de rijkere als armere landen. Preliminair aanwijzingen dat toevoeging van milrinone aan iNO een verbetering van zowel de oxygenatie als myocardiale functie geeft, rechtvaardigt een nadere analyse. De inotrope, lusitrope en pulmonaal vasodilatatoire eigenschappen van milrinone vormen de basis voor de mogelijke ideale werking bij deze patiënten, die de respons op de behandeling mogelijk verbetert en de mortaliteit, gerelateerd aan de aandoening, reduceert.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het analyseren van de hypothese dat intraveneuze toediening van milrinone in combinatie met NO-inhalatie een reductie geeft in de duur van de behandeling met iNO als ook de invasieve beademingsduur bij neonaten geboren na een zwangerschapsduur van ≥ 34 weken en een gewicht ≥ 2000 gram met een klinische en echocardiografische diagnose van persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN).

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, twee-armige pilot studie, met een gebalanceerde (1:1) allocatie, dat zal worden uitgevoerd in 'level III' neonatale intensive care units in Ierland en Nederland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Neonaten in de interventie-arm worden behandeld met een intraveneuze oplaaddosis milrinone lactaat (10 mg/mL) in een dosering van $50 \mu\text{g/kg}$ toegediend in 60 minuten waarna gestart wordt met een onderhoudsdosering, welke begint met $0.375 \mu\text{g/kg/min}$ tot een maximum van $0.750 \mu\text{g/kg/min}$. Toediening zal worden gestaakt wanneer iNO therapie is gestaakt of indien de maximale duur van 35 uur is bereikt, conform de SmPC aanbeveling. Een volumebolus van 10 mL/kg fysiologisch zout zal samen met de oplaaddosis milrinone in 60 minuten worden toegediend. De infusiesnelheid wordt in stappen aangepast aan de hand van oxygenatieparameters volgens een vast protocol. Neonaten in de controle arm krijgen een intraveneuze oplaaddosis placebo (fysiologisch zout) in een gelijke infusiesnelheid als de

milrinone bolus over een periode van 60 minuten. Een volumebolus van 10 mL/kg fysiologisch zout wordt gelijktijdig in 60 minuten toegediend, net als in de interventie-arm. Vervolgens wordt een placebo (NaCl 0.9%) infuus als onderhoud gestart in een gelijke infusiesnelheid als milrinone in de interventie-arm tot de iNO therapie is gestaakt of indien de maximale duur van 35 uur is bereikt. Het infuus wordt in passen aangepast conform het protocol in de interventie-arm.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten in deze studie worden vanwege hun aandoening reeds behandeld op de neonatale intensive care. Het toevoegen van milrinone aan reeds gestarte NO-inhalatie wordt ook buiten studieverband reeds op onze afdeling toegepast. Er zal gebruikt gemaakt worden van non-invasieve cardiac output monitoring met behulp van een thoracale bioactance methode (NICOM, Cheetah Medical). Hiertoe zullen 4 plakelektroden worden geplaatst op de pasgeborene, welke niet interfereren met de gebruikelijke, standaard monitoring en verzorging/verpleging. Deze non-invasieve cardiac output monitoring vindt momenteel eveneens plaats op onze NICU buiten dit studieverband om. Tevens vindt er aanvullend echocardiografisch onderzoek plaats, dat reeds standaard in deze onderzoekspopulatie wordt verricht even als echoëncefalografisch onderzoek. Een echocardiogram of echoëncefalogram betreft een non-invasief onderzoek, dat geen nadelige consequenties heeft voor de neonaat, indien dit lege artis wordt uitgevoerd. Het benodigde bloedonderzoek, zoals benodigd als onderdeel van de secundaire uitkomstmaten, vindt reeds standaard plaats. Er hoeft derhalve geen extra bloed te worden afgenomen ten behoeve van deze studie. Aangezien deze patiëntenpopulatie voorzien zal zijn van zowel een arteriële en centraal veneuze katheter, vinden er derhalve ook geen (extra) vene- of arteriepuncties plaats ten behoeve van de studie.

Alle proefpersonen worden behandeld conform actuele (inter)nationale aanbevelingen en volgens lokale protocollen.

Er is een risicoclassificatie verricht zoals beschreven in het NFU document 'Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2.0'. Op grond van deze NFU classificatie worden de risico's verbonden aan deelname aan deze studie als verwaarloosbaar ingeschat.

De studie is groepsgerelateerd aangezien persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat een - zoals de naam al aangeeft - neonatale aandoening betreft waarvan geen bekende variabiliteit aanwezig is in relatie tot geslacht of etniciteit.

Contactpersonen

Publiek

RCSI Clinical Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland

123 St Stephen's Green 123
Dublin 2 0000
IE

Wetenschappelijk

RCSI Clinical Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland

123 St Stephen's Green 123
Dublin 2 0000
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Zwangerschapsduur *34 weken en een geboortegewicht *2000 gram
- 2) Postnatale leeftijd * 10 dagen en binnen 4 dagen na opname
- 3) Echocardiografische diagnose van PPHN
- 4) Geen belangrijke aangeboren hartafwijking met uitzondering van klein atriaal septumdefect of ventrikelseptumdefect (gemeten <3 mm)
- 5) Oxygenatie-index *10

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Lethale aangeboren afwijking of verdenking op een onderliggend syndroom
- 2) Verhoogde bloedingsneiging (afwijkende stollingstijden/aantal bloedplaatjes $< 100,000 / \text{mm}^3$)
- 3) Intraventriculaire bloeding
- 4) Diastolisch hypotensie niet reagerend op medische interventie ($*30 \text{ mL/kg}$ volume bolus and $*2$ inotropica in een dosering van minimaal $10 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$)
- 5) Hypoxisch-ischaemische encephalopathie, waarvoor therapeutische hypothermie
- 6) Aanwijzingen voor nierfalen (Kreatinine $> 100 \mu\text{mol/l}$)
- 7) Ernstige Hypovolaemie: Hartfrequentie $> 180 \text{ bpm}$, capillaire refill tijd > 5 seconds, urine productie $< 0.5 \text{ mL/kg/uur}$, naast de diastolische hypotensie, zoals hierboven beschreven

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Corotrope
Generieke naam:	Milrinone
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
EudraCT	EUCTR2014-002988-16-NL
ISRCTN	ISRCTN12949496
CCMO	NL64885.091.18