

Darbepoëtine bij Ischemische Neonatale Stroke voor Regeneratie

Gepubliceerd: 22-11-2016 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513042-12-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het uitvoeren van een dubbel-blind gerandomiseerd placebo-gecontroleerde multicenter studie met darbepoëtine in pasgeborenen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55870

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DINOSAUR

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Neonataal herseninfarct; Neonatale stroke

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: The Research Foundation;Cerebral Palsy Alliance;Australië

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brein, Darbepoëtine, Neonaat, Stroke

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire uitkomstmaat is om te bepalen of er een verschil is in de mate van hersenschade en weefselverlies tussen de met darbepoëtin en met placebo behandelde groep. Dit zal worden bepaald door de verandering in infarctgrootte tussen het moment van diagnose en de leeftijd van 6-8 weken maanden te meten en te vergelijken tussen de groepen. Primaire eindpunten worden gemeten met behulp van geavanceerde volumetrische technieken van de MRI, welke gemaakt is binnen een week na klinische presentatie en op de leeftijd van 6-8 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- We zullen kijken naar verschillen tussen de met darbepoëtin en met placebo behandelde groepen wat betreft Diffusion Tensor Imaging (DTI) parameters in verschillende regio's. DTI-MRI technieken worden toegepast op de MRI welke gemaakt is binnen een week na klinische presentatie en op de leeftijd van 6-8 weken.
- We zullen de neuromotore ontwikkeling vergelijken tussen de darbepoëtine en met placebo behandelde groep. Hierbij zal worden gekeken naar de ontwikkeling van unilaterale spastische cerebrale parese (USCP) en de cognitieve ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden. Deze zullen worden onderzocht met behulp van de Bayley Scales of Infant Development (BSID) versie 3. Daarnaast zal op de leeftijd van 18 maanden ook een volledig neurologisch onderzoek

inclusief de Gross Motor Function Classification system (GMFCS) en verschillende handfunctietesten zoals de Manual Ability Classification System (MACS), the Hand Assessment of Infants (HAI) and Assisting Hand Assessment (AHA) plaatsvinden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Perinatale arteriele ischemische stroke (PAIS) is een belangrijke oorzaak voor neuromotore en -ontwikkelingsproblemen op de lange termijn. Uit recent onderzoek blijkt een incidentie van PAIS van 1 op de 2300 levende, op tijd geboren kinderen. Nadelige gevolgen van PAIS zijn onder andere hemiplegie, cognitieve stoornissen, epilepsie en taal/spraakproblemen. 50-75% van de kinderen met PAIS ontwikkelt een neuromotore- of ontwikkelingsstoornis of epilepsie. Geschat wordt dat er jaarlijks 3.49/100.000 kinderen overlijdt aan (de gevolgen van) PAIS. Op dit moment richten behandelopties voor PAIS zich voornamelijk op het beheersen van convulsies en het behandelen van gerelateerde infecties. Er is geen causale therapie beschikbaar die tot reductie van neonatale hersenschade leidt in deze groep van ernstig aangedane kinderen. Dit zorgt voor levenslange consequenties van PAIS, die een grote en langdurige last zijn voor de patient, zijn familie en voor de de maatschappij. Het belangrijkste doel van deze studie is om een adequate therapie te ontwikkelen voor deze invaliderende aandoening.

Erytropoëse-stimulerende middelen (ESA), zoals erythropoëtine (EPO) en darbepoetine, hebben bewezen neuroprotective eigenschappen omdat deze hypoxisch-ischemisch geïnduceerde vrij radicalen vorming en schadelijke pro-inflammatoire en apoptotische activiteit kunnen verminderen. EPO stimuleert ook neuroregeneratie via trofische effecten. In op prematuur geboren kinderen laten prelimiaire resultaten van verschillende RCTs positieve resultaten zien van EPO en darbepoetine op cognitie. Andere RCTs over op tijd geboren kinderen met hypoxic-ischemische encefalopathie (HIE) zijn onderweg. In een pilot studie in ons eigen centrum werden 20 pasgeborenen met PAIS behandeld met (open-label) EPO, waarbij de potentie en veiligheid van EPO werden aangetoond. In twee andere studies met prematuren en op tijd geboren kinderen met HIE bleek ook de veiligheid van darbepoetine in dezelfde dosering. EPO en darbepoetine hebben vergelijkbare effecten maar darbepoetine is potenter, heeft een lagere doseringsfrequentie en is internationaal beschikbaar op de markt. Het voorgestelde project omvat een RCT met het gebruik van darbepoetine versus placebo. Na succesvolle beëindiging van deze studie, is er voor het eerst bewijs voor de effectiviteit van ESAs voor de behandeling van hersenschade (ten

gevolg van PAIS) in pasgeborenen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513042-12-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het uitvoeren van een dubbel-blind gerandomiseerd placebo-gecontroleerde multicenter studie met darbepoëtine in pasgeborenen met op de MRI bevestigde perinatale arteriële ischemische stroke (PAIS) en te onderzoeken of darbepoëtine hersenschade kan reduceren in pasgeborenen met PAIS. Het einddoel van de studie is daarom om door het gebruik van ESAs zoals darbepoëtine een therapie te ontwikkelen welke de levenslange consequenties van PAIS-gerelateerde hersenschade bij deze kwetsbare groep pasgeborenen reduceerd dan wel voorkomt.

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbel-blind gerandomiseerd placebo-gecontroleerde interventiestudie in de NICU van het Wilhelmina Kinderziekenhuis / Universitair Medisch Centrum Utrecht met pasgeborenen geboren ≥ 36 weken zwangerschapsduur met diagnose PAIS (bevestigd op MRI binnen een week na initiële klinische symptomen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Één groep zal worden behandeld met actieve studiemedicatie, namelijk darbepoëtine (Aranesp), en de andere groep zal behandeld worden met placebo. Beide groepen krijgen 2 doses van 10microgram/kg/patient van ofwel intraveneuze darbepoëtine (actieve behandeling) of fysiologisch zout (placebo) toegediend. In meer detail: nadat schriftelijk geïnformeerde toestemming is gegeven, worden de neonaten met PAIS in twee groepen gerandomiseerd: de ene groep wordt behandeld met actieve studiemedicatie, darbepoëtine, en de andere groep met placebo. Beide groepen krijgen 2 doses van 10microgram/kg/patient van ofwel intraveneuze darbepoëtine (actieve behandeling) of fysiologisch zout (placebo) toegediend. De eerste dosis zal zo snel mogelijk na de MRI diagnose van PAIS worden toegediend, maar maximaal binnen een week na symptomen. De tweede dosis zal 7 dagen na de eerste dosis worden toegediend. Bloeddruk en hartritme worden gemonitord tijdens infusie, en baseline rode en witte bloedcelstatus en stollingsstatus worden bepaald. De placebo groep krijgt 2 doses van placebo welke is opgelost in dezelfde hoeveelheid vocht als bij darbepoëtine-toediening en zal met dezelfde snelheid in dezelfde tijd worden toegediend. Het infusie-schema zal hetzelfde zijn in de placebo en de actieve medicatie-groep. De studie- en placebomedicatie worden beiden geproduceerd en klaargemaakt door de lokale apotheek. De studiemedicatie zal dusdanig worden genummerd dat deze niet herkenbaar is voor de behandelend neonatoloog (dan wel voor het studieteam). Mochten er tekenen zijn van vermoedelijke bijwerkingen van de medicatie, dan zal de apotheek van het ziekenhuis op de hoogte worden gesteld. De apotheek heeft de sleutel om te zien of er in dat geval

darbepoetine of placebo is toegediend. Pasgeborenen van andere deelnemende centra worden na de verdenking PAIS en/of bevestiging van de diagnose PAIS op de MRI overgeplaatst naar de NICU van het Universitair Medisch Centrum Utrecht om bovengenoemde procedure te ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Ten aanzien van de extra belasting van deze studie voor de geïnccludeerde kinderen kan worden gezegd dat deze erg klein tot niet aanwezig is, gezien het feit dat buiten de toediening van darbepoetine of placebo, de behandeling niet anders is in vergelijking met het standaard klinisch behandelprotocol voor pasgeborenen met PAIS. De toediening van de medicatie/placebo zal gebeuren via een intraveneuze lijn, die altijd wordt geplaatst bij opname van kinderen met PAIS. Er zal eenmalig bloed worden afgenomen, op hetzelfde moment dat bloed wordt afgenomen voor routinematig klinisch onderzoek.

Ten aanzien van een eventueel risico kan worden gezegd dat in onze eerdere pilot study met een ESA (EPO) belangrijke potentiële risico's, zoals polycythemie, uitvoerig zijn onderzocht en niet werden aangetoond. Uit andere studies met darbepoetine bij premature en a terme pasgeborenen bleken ook geen veiligheidsrisico's. Darbepoetine bleek een vergelijkbaar positief effect te hebben op neuromotore uitkomst van deze kinderen.

Uit experimenteel onderzoek en uit onze eigen studie is gebleken dat het risico op complicaties erg laag is, terwijl anderzijds de mogelijkheid dat een substantiële verbetering van lange termijn uitkomst na PAIS kan worden bereikt met darbepoetine behandeling alleszins aanwezig lijkt op basis van tot nu toe uitgevoerd onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Op tijd geboren pasgeborenen ($\geq 36+0$ weken zwangerschapsduur), meisjes en jongens
- met PAIS (in de MCA regio, met betrokkenheid van de corticospinale banen) welke is bevestigd met een MRI binnen een week na de initiële klinische symptomen,
- wiens ouders schriftelijk toestemming hebben gegeven voor meedoen aan deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Matige- tot ernstige HIE met of zonder hypothermie behandeling;
- Bewezen of verdachte ernstige congenitale afwijking, chromosomale stoornis of metabole stoornis;
- Aanwezigheid van ernstige infectie aan het centraal zenuwstelsel;
- Geen realistische levensverwachting (bijv. ernstige hersenschade), beoordeeld door de behandelend arts;
- Pasgeborenen waarbij overwogen wordt tot staken van de behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-01-2018
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	darbepoëtine
Generieke naam:	Aranesp
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-513042-12-01
EudraCT	EUCTR2015-002997-18-NL
CCMO	NL53975.041.16