

Betere kwaliteit van leven voor kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking

CRUCIAL-TRIAL: nieuwe landelijke Allopurinol studie



CRUCIAL TRIAL

Een betere kwaliteit van leven voor kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking, dat is het doel van een nieuwe landelijke studie naar het effect van Allopurinol. De CRUCIAL-TRIAL gaat naar verwachting in de loop van dit jaar van start in het UMC Utrecht met deelname van alle Nederlandse kinderhartcentra.

Raymond Stegeman, Nathalie Claessens, Arts-onderzoekers Kindercardiologie; Koos Jansen, Kinderarts-intensivist; Hans Breur, Kindercardioloog; Manon Benders, Neonatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC Utrecht

E-mail: R.Stegeman@umcutrecht.nl

Van alle aangeboren afwijkingen komen hartafwijkingen het meeste voor: ongeveer één op de honderd kinderen komt met een hartafwijking ter wereld. De zorg voor kinderen met een aangeboren hartafwijking heeft de afgelopen decennia een enorme progressie geboekt. Vijftig jaar geleden overleed het merendeel van deze kinderen, tegenwoordig wordt meer dan 90 procent van alle kinderen met een aangeboren hartafwijking volwassen (figuur 1). Een enorme vooruitgang in zowel diagnostische mogelijkheden, chirurgische, cardiologische en interventietechnieken als perioperatieve zorg hebben dit mogelijk gemaakt. Het is dan ook niet vreemd dat de focus van het onderzoek en de behandeling van kinderen met een aangeboren hartafwijking nu verschuift van “overleven” naar “kwaliteit van leven”. Was iedereen vijftig jaar geleden zielsgelukkig als een kind met een aangeboren hartafwijking zijn achttiende verjaardag mocht vieren, tegenwoordig willen we deze kinderen voorbereiden op een maatschappelijke carrière in optimale gezondheid, zowel fysiek als psychisch.

Ontwikkelingsproblemen

Ongeveer een kwart van de kinderen met een aangeboren hartafwijking heeft een ernstige aangeboren hartafwijking, wat betekent dat er een openhartoperatie nodig is binnen de eerste weken na de geboorte. Juist hier valt nog een enorme winst te boeken, want de hersenen zijn dan heel kwetsbaar voor schade, mede door de vertraagde

hersenenontwikkeling die we bij hen zien. Dit heeft nadelige gevolgen voor de neurologische ontwikkeling op de lange termijn.

Bij kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking komen problemen in de motorische ontwikkeling regelmatig voor (30-60%), net als taalproblemen (20-30%) en gedragsproblemen (20-40%). Ook komen deze kinderen vaker op het speciaal onderwijs terecht (30-50%).¹ Deze neurologische ontwikkelingsproblemen kunnen ontstaan door een achterlopende hersenenontwikkeling en hersenschade. Doordat het hart van een kind met een ernstige hartafwijking niet optimaal functioneert, krijgt het brein minder zuurstof en voedingsstoffen aangeboden. De hersenen ontwikkelen hierdoor achter, wat de hersenen gevoeliger maakt voor het oplopen van hersenschade. Na de geboorte kunnen respiratoire en circulatoire problemen – zoals hypotensie of low cardiac output syndroom – schade in de hersenen veroorzaken. Ook de openhartoperatie met behulp van de hartlongmachine in de eerste levensweken brengt een groot risico op hersenschade met zich mee. Daarom is ons ultieme doel om hersenschade bij deze kwetsbare kinderen te verminderen en zo hun kwaliteit van leven in de toekomst te verbeteren.

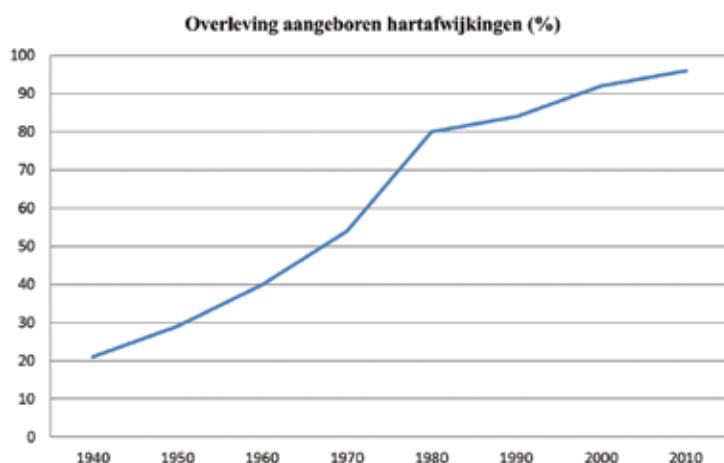
Neuromonitoring

In het Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC Utrecht wordt al ruim tien jaar gebruik gemaakt van neuromonitoring met behulp van near-infrared

spectroscopy (NIRS) en continuus brain-function monitoring (CFM) om de hersenen van de kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking te monitoren op de neonatale en kinder intensive care. Na de geboorte en rondom de hartoperatie worden hiermee zowel de regionale hersensaturatie (met NIRS) als de hersenactiviteit (met CFM) van de pasgeborenen continue in de gaten gehouden. Hiermee kunnen problemen in de hersenen in een vroeg stadium worden geconstateerd en behandeld.

Daarnaast worden de kinderen na een hartoperatie opgenomen in het poliklinisch follow-up traject, waarin ze op vaste momenten worden gezien door een team van neonatologen, kinder cardiologen, fysiotherapeuten en kinderpsychologen. Hierbij wordt de

De CRUCIAL-TRIAL staat voor: *CeRebrUm and CardIac protection with ALlopurinol in neonates with critical congenital heart disease requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. Het is onderdeel van het onderzoeksproject ‘Congenital Heart Disease (CHD) LifeSpan: Preventing Collateral Damage’. Dit is een samenwerkingsverband tussen de afdelingen kinder cardiologie, kinder intensive care, neonatologie, obstetrie en fysiotherapie/psychologie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC Utrecht.



Figuur 1. De overleving van alle aangeboren hartafwijkingen in Europa.

Bronnen: Competence Network for Congenital Heart Defects (June 2005); Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, et al. Acta Paediatr 2009

gehele ontwikkeling van het kind in de tijd gevolgd. Zo kunnen problemen eerder worden ondervangen en kan therapie tijdig worden ingezet.

MRI-scan

Alle kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking ondergaan tijdens de zwangerschap, na de geboorte en na de hartoperatie een MRI-scan van de hersenen om naar de hersenontwikkeling en eventuele hersenschade te kijken. Van deze MRI-scans hebben we geleerd dat de hersenontwikkeling al in de foetus, voor de geboorte, achterloopt, maar dat er nog geen hersenschade (zoals een infarct) is. Maar kort na de geboorte en vóór de operatie heeft een aanzienlijk deel van de pasgeborenen al hersenschade op de MRI-scan, wat oploopt tot ongeveer 60% na de hartoperatie. Er is steeds meer bewijs dat de hersenschade die dan wordt gezien ten grondslag ligt aan de problemen die we zien op latere leeftijd.²

Hersenschade

De hersenschade die wordt gezien op MRI-scans heeft verschillende oorzaken, waaronder de hartafwijking zelf, de hartoperatie en een gecompliceerd postnataal en/of postoperatief beloop in een periode waarin de hersenen het meest kwetsbaar zijn.

Hypoxisch-ischemische hersenschade is de meest voorkomende vorm van hersenschade bij pasgeborenen met een ernstige aangeboren hartafwijking. Deze ontstaat rondom de geboorte en de hartoperatie door een tekort

aan zuurstof (hypoxie) en bloedtoevoer (ischemie) naar de hersenen. Tijdens het proces van reperfusie en reoxygenatie worden er schadelijke stoffen gevormd – zogenaamde vrije zuurstofradicalen (oxidatieve stress) – die tot hersenschade leiden. Dit wordt opgevolgd door een ontstekingsproces (inflammatie) dat verdere hersenschade geeft. Daarnaast is het herstel van hersenschade beperkt, doordat er minder beschermende stoffen aanwezig zijn in het brein (downregulatie van neurotrofische factoren). Je kunt je voorstellen dat deze processen van hypoxie-ischemie, oxidatieve stress, inflammatie en downregulatie van neurotrofische factoren kunnen leiden tot hersenschade bij deze kwetsbare pasgeborenen met een ernstige aangeboren hartafwijking.³

Interventies

Als we het toekomstperspectief van kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking verder willen verbeteren, zullen we moeten inzetten op interventies die het hart en de hersenen van deze kinderen beschermen op twee cruciale momenten, namelijk rondom de geboorte en de hartoperatie.

Er zijn enkele veelbelovende medicijnen die ingrijpen op de verschillende processen die hierboven zijn beschreven.⁴ Een van deze medicijnen is Allopurinol, een middel dat de meeste mensen kennen voor de behandeling van jicht. Allopurinol remt het enzym xanthine oxidase en voorkomt daardoor de vorming van vrije zuurstofradicalen (oxidatieve stress) en het

ontstekingsproces (inflammatie) in zowel de hersenen als het hart. In dierexperimenteel onderzoek en in meerdere kleine onderzoeken bij pasgeborenen is Allopurinol veilig gebleken en lijkt het hersenschade te verminderen, de hartfunctie te verbeteren en te resulteren in minder kans op langetermijnproblemen en overlijden.⁵ Er ontbreekt echter nog een kwalitatief goed en groot onderzoek dat het effect van Allopurinol bestudeert op hersenschade, hartfunctie en langetermijn neurologische ontwikkeling bij pasgeborenen met een ernstige aangeboren hartafwijking. Daarom hebben we de CRUCIAL-TRIAL opgezet.

CRUCIAL TRIAL: doel en uitvoering

Met de CRUCIAL-TRIAL willen we onderzoeken of Allopurinol de hersenen en het hart beschermt van pasgeborenen met een ernstige aangeboren hartafwijking die hiervoor een openhartoperatie ondergaan met behulp van de hartlongmachine in de eerste weken na de geboorte. De hypothese is dat Allopurinol (hypoxisch-ischemische) hersenschade vermindert, de hartfunctie verbetert en een gunstig effect heeft op de langetermijn neurologische ontwikkeling (en daarmee kwaliteit van leven) bij deze kinderen.

De CRUCIAL-TRIAL is een fase 3 geneesmiddelenonderzoek, dat gerandomiseerd, geblindeerd en placebocontroleerd zal worden uitgevoerd. Alle kinderhartcentra in Nederland nemen deel: UMC Groningen, ErasmusMC Rotterdam, RadboudUMC Nijmegen, Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam Leiden (CAHAL) en UMC Utrecht. Hierdoor kunnen alle pasgeborenen in Nederland met een ernstige aangeboren hartafwijking die een openhartoperatie ondergaan met behulp van de hartlongmachine in aanmerking komen voor dit onderzoek. Het gaat hierbij om pasgeborenen met een transpositie van de grote vaten (TGA), een univentriculair hart (zoals hypoplastisch linkerhartsyndroom) en ernstige aortaboogafwijkingen (als hypoplasie, coarctatie en interruptie). Zowel kinderen die voor de geboorte (ongeveer 80%) als na de geboorte worden gediagnosticeerd (ongeveer 20%) met deze ernstige

aangeboren hartafwijkingen komen in aanmerking voor deelname. Voorafgaand aan deelname wordt via een informatiebrief schriftelijke toestemming gevraagd aan beide ouders. In dit onderzoek zal de helft van de pasgeborenen met een ernstige aangeboren hartafwijking Allopurinol krijgen en de andere helft placebo. De Allopurinol of placebo wordt gegeven na de geboorte en rondom de hartoperatie (figuur 2).

Onderzoeken

Om het effect van Allopurinol – in vergelijking met dat van placebo – te kunnen bestuderen, ondergaan de pasgeborenen die geïncludeerd zijn verschillende onderzoeken. Met de gegevens die deze onderzoeken opleveren kan worden bepaald of Allopurinol ten opzichte van placebo een gunstig effect heeft op hersenschade, hartfunctie en neurologische ontwikkeling. Zo worden na de geboorte en rondom de operatie de hersenfuncties gemonitord met NIRS en CFM. Ook wordt voor en na de hartoperatie een MRI-scan van de hersenen en een echo van het hart gemaakt. Verder wordt tijdens de follow-up uitgebreid naar de motorische, cognitieve en spraak-/taalontwikkeling gekeken en worden de executieve functies en kwaliteit van leven onderzocht. Als vervolg op de CRUCIAL-TRIAL zal ook na de leeftijd van twee jaar de ontwikkeling van deze kinderen tijdens de belangrijkste mijlpalen in hun leven beoordeeld worden.

Veiligheid

Om de veiligheid in de CRUCIAL-TRIAL te waarborgen is een bijwerkingenregistratieplan opgezet. Alle (mogelijke) bijwerkingen door de studiemedicatie of onderzoeken worden geregistreerd en tussentijds gecontroleerd door een onafhan-

kelijk monitor. Ook zal een onafhankelijke veiligheidscommissie (Data Safety Monitoring Board) de veiligheid van het onderzoek bewaken door eventuele bijwerkingen in de Allopurinol- en placebogroep op vaste momenten te vergelijken. We verwachten echter geen belangrijke bijwerkingen van Allopurinol, aangezien het in voorgaande onderzoeken bij bijna 400 pasgeborenen veilig is gebleken.⁵


Tijdsduur en financiering

De CRUCIAL-TRIAL gaat ongeveer 4,5 jaar duren. Tijdens de eerste 2,5 jaar worden de pasgeborenen geïncludeerd en vervolgens zal de follow-up plaatsvinden tot tweejarige leeftijd. De studie zal naar verwachting in de loop van 2019 starten in het UMC Utrecht, waarna de andere Nederlandse kinderhartcentra volgen.

De financiering vindt plaats door het programma ‘Goed Gebruik Geneesmiddelen Grote Trials Ronde II’ van ZonMw, Stichting Hartekind en Vrienden van het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Deze subsidies zijn essentieel om zo’n grote, multidisciplinaire en multicenter trial te kunnen uitvoeren. Naast de kosten voor de studiemedicijnen moet in alle deelnemende centra een enorm logistiek apparaat worden opgetuigd voor alle pasgeborenen die deelnemen aan dit onderzoek. Zo worden MRI-scans van de hersenen op dit moment alleen in het UMC Utrecht standaard verricht en is er extra ondersteuning nodig om dit in de andere centra te kunnen doen. Daarnaast worden de hartfunctie en de neurologische ontwikkeling volgens een strak protocol gevolgd tot de leeftijd van twee jaar. Naast deze studieprocedures is onder meer ook ondersteuning nodig van de apotheken, de monitor, de veiligheidscommissie, de datamanager, statistici en

andere betrokken experts. Dit is een grote klus voor de verpleegkundigen, arts-onderzoekers, kindercardiologen, neonatologen, kinderintensivisten, cardioanesthesisten, kinderhartchirurgen, kinderfysiotherapeuten en neuropsychologen die deze kinderen samen gaan behandelen en volgen. Maar als dit cruciale onderzoek leidt tot een betere kwaliteit van leven voor kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking, dan is dit het meer dan de moeite waard!

Follow-up

Als vervolg op de CRUCIAL-TRIAL willen we graag samen met de andere Nederlandse kinderhartcentra een follow-up programma uitwerken voor kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking tot op de volwassen leeftijd. Door de motorische en cognitieve ontwikkeling van deze kinderen in alle kinderhartcentra op dezelfde momenten en op dezelfde manier te onderzoeken, zal dit op den duur ook leiden tot verbetering van de kwaliteit van leven. 

Literatuur

1. Latal B. *Neurodevelopmental outcomes of the child with congenital heart disease.* Clin Perinatol 2016 Mar;43(1):173-85 (doi: 10.1016/j.clp.2015.11.012)
2. Claessens NHP, Algra SO, Ouweland TL, Jansen NJG, Schappin R, Haas F, Eijssermans MJC, de Vries LS, Benders MJNL; CHD Lifespan Study Group Utrecht. *Perioperative neonatal brain injury is associated with worse school-age neurodevelopment in children with critical congenital heart disease.* Dev Med Child Neurol. 2018 Mar 24 (doi: 10.1111/dmcn.13747)
3. Bel Fv, Groenendaal F. *Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: Pharmacologic adjuncts to hypothermia.* Semin Perinatol 2016;40:152-9 (doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.003)
4. Stegeman R, Lamur KD, van den Hoogen A, Breur JMPJ, Groenendaal F, Jansen NJG, Benders MJNL. *Neuroprotective Drugs in Infants with Severe Congenital Heart Disease: A Systematic Review.* Front Neurol. 2018;9:521 (doi: 10.3389/fneur.2018.00521)
5. Annink KV, Franz AR, Derks JB, Rudiger M, Bel FV, Benders MJNL. *Allopurinol: Old drug, new indication in neonates?* Curr Pharm Des. 2017;23(38):5935-5942 (doi: 10.2174/1381612823666170918123307)



Figuur 2. Interventieschema