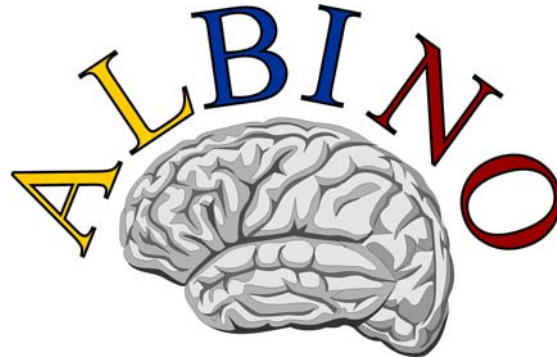


Effect of **AL**lopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic **Brain Injury** on **Neurocognitive Outcome** - **ALBINO** -

– 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 DC 2.0 03.02.2017)

Liebe Eltern,

Sie erhalten dieses Informationsschreiben, weil Ihr Kind unter sehr schweren Bedingungen zur Welt kam. Ihr Kind zeigte nach der Geburt biochemische und klinische Anzeichen eines erheblichen Sauerstoffmangels, der auch zu einer Schädigung des Gehirns geführt haben könnte.

Die behandelnden Kinderärzte haben bereits ausführlich mit Ihnen über die individuelle Situation und Behandlung Ihres Kindes gesprochen, oder werden in Kürze mit Ihnen sprechen.

Die folgenden Seiten sollen Sie eingehend über die **ALBINO**-Studie informieren und Ihnen helfen, die Entscheidung über die Teilnahme Ihres Kindes zu treffen.

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. Wegen des zu erwartenden günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und mit Zustimmung aller unten näher bezeichneten Institutionen und Ethikkommissionen, ist Ihrem Kind eine Dosis des Studienmedikamentes (Allopurinol oder Placebo) ohne Ihre vorherige ausdrückliche Zustimmung verabreicht worden. Dieses vom Standard (Aufklärung-Bedenkzeit-Einwilligung-Studienteilnahme) abweichende Vorgehen wurde notwendig, weil es nicht möglich war, Ihre Zustimmung während der Notfallsituation unmittelbar nach Geburt vor Gabe des Studienmedikamentes einzuholen.

Wir bitten Sie, sich die folgenden Seiten aufmerksam durchzulesen, eventuell auftretende Fragen mit Ihrem Prüfungsarzt zu besprechen und hoffen, dass Sie Ihre Zustimmung zur weiteren Teilnahme Ihres Kindes an der **ALBINO**-Studie geben werden. (Diese Vorgehensweise bezeichnet man als „nachträgliche“ Einwilligung (deferred consent) und ist ein in der Notfallmedizin etabliertes Verfahren.)

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 eines Medikamentes (Allopurinol) geprüft werden, das die "Bildung von freien Radikalen" verhindern und somit die Häufigkeit und Schwere bleibender Beeinträchtigungen nach Sauerstoffunterversorgung verringern soll. (Freie 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 Radikale' produziert. Außerdem kann Allopurinol die freien Radikale direkt auffangen und binden sowie Eisenatome entgiften, die bei Sauerstoffmangel freigesetzt werden und selbst freie Radikale entstehen lassen.

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 Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben.

Knapp 900 Kinder in mehr als 60 Kliniken und aus mindestens 13 europäischen Ländern sollen in die Studie eingeschlossen werden.

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.-3.) 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.

Sollte an Ihrem betreuenden Zentrum eine der oben (unter 1.-3.) 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 (aus Kosten- und Logistikgründen auf bestimmte Studienzentren beschränkt)

1. Blut- und Urinuntersuchungen

Von Ihrem Kind werden kleine Blutproben gesammelt zur Untersuchung des Abbaus des Studienmedikamentes, seiner Wirkung auf die durch Sauerstoffradikale verursachte Veränderung von Zellbestandteilen und seiner Auswirkung auf Moleküle, die mit Hirnschädigung und Gehirnentzündung in Verbindung gebracht werden.

Alle Blutproben werden mit den klinisch notwendigen Entnahmen koordiniert (die bei Kindern mit Sauerstoffmangel unter der Geburt oft notwendig sind), d.h. Studienblutentnahmen erfolgen ohne zusätzliche Nadelstiche. Die Gesamtmenge der gesammelten Blutproben für die ALBINO-Studie beträgt weniger als 2% des Blutvolumens Ihres Kindes (< 1.8ml/kg Körpergewicht) und ist somit zu vernachlässigen.

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 die Anwendung bei Neugeborenen zugelassen.

Die Hoffnung auf einen Therapieerfolg durch das Studienmedikament basiert auf experimentellen und früheren Studien bei Menschen

Studien an Tieren zeigen, dass Allopurinol die Entstehung freier Radikaler und Gehirnschäden bei Sauerstoffmangel unter der Geburt vermindert. Vorstudien an Neugeborenen lassen vermuten, dass Todesfälle oder dauerhafte neurologische Schäden um bis zu ca. 60% reduziert werden könnten.

Mögliche Nutzen für Ihr Kind im Falle einer Studienteilnahme

Es besteht eine 50-prozentige Chance, dass Ihr Kind Allopurinol erhalten hat (und bei 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.

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 frühzeitig 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 Venenzugang 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

Das Studienprotokoll und vor allem das Verfahren der nachträglichen Elterneinwilligungserklärung wurden von erfahrenen, nicht an der Studie beteiligten medizinischen Fachleuten, von Eltern und Ethikern sowie von den entsprechenden Ethikkommissionen und Behörden 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

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.

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 Teil-

nahme 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.

Datenschutz

Während der gesamten Studie kann die Identität Ihres Kindes nur an der Klinik festgestellt werden, in der Ihr Kind behandelt wird. Nur verschlüsselte (pseudonymisierte) Daten (ohne Name und Adresse) werden an die Studiendatenbank des Sponsors der Studie (Universitätsklinikum Tübingen) übermittelt und dort mindestens 15 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 in irgendeiner Weise Ihrem Kind zuzuordnen.

Ihr Kind kann die Studie jederzeit verlassen

Auch wenn Sie zugestimmt haben, dass Ihr Kind an dieser Studie teilnehmen darf, so können Sie trotzdem jederzeit Ihre Zustimmung 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 eine weitere Teilnahme an dieser Studie für Ihr Kind von Nachteil ist (was jedoch nicht zu erwarten ist), so kann er/sie die Studienteilnahme auch ohne Ihre Zustimmung beenden. In diesem Fall würde Ihr Kind nach bestem medizinischem Wissen weiterbehandelt und seine Daten in die Analysen der Studie einfließen.

Sie werden über Änderungen selbstverständlich informiert

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

Patientenversicherung

Für die Teilnehmer an dieser Studie wurde eine Patientenversicherung mit der Versicherungs-AG (Anschrift, Telefon, Fax, Versicherungsnummer und Versicherungsschein-Nummer) abgeschlossen.

Die Höchstleistung pro versicherte Person beträgt 500.000 Euro. Eine Kopie der Versicherungspolice sowie der sich aus der Versicherung ergebenden Obliegenheiten für die Versicherten finden Sie in der Anlage. Falls Sie den Verdacht auf eine Beeinträchtigung durch die Studie haben, müssen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt und der Versicherung mitteilen.

Weitere Fragen

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie oder Ihrer Rechte und Pflichten als Sorgeberechtigte Ihres teilnehmenden Kindes haben, so wenden Sie sich bitte jederzeit an den Ihr Kind betreuenden lokalen Prüfarzt oder auch an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das die Studie genehmigt hat.

Ihr Prüfarzt: Prof. Dr. Axel Franz
Abteilung Neonatologie
Adresse: Calwerstraße 7; 72076 Tuebingen
Tel: +49 7071 29 0
E-mail: axel.franz@med.uni-tuebingen.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte:
Klinische Prüfungen
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3; 53175 Bonn
+49 6103 77 1811
klinpruefung@bfarm.de