

# **Abschlußbericht**

## **Studentitel:**

Prospektive, placebokontrollierte verblindete klinische Prüfung des analgetischen Effekts von oraler Glucose 20% zum nasopharyngealen Absaugen bei Früh- und Neugeborenen Kindern > 1.500 g unter CPAP-Therapie

**Oral glucose in preterm neonates during oropharyngeal suctioning: a randomized controlled trial**

## **Prüfsubstanz:**

GLUCOSE 20% (B. BRAUN)

## **Eudra-CT Nummer:**

2007-002824-13

## **Sponsornummer:**

Uni-Koeln-905

## **Register-Nummer:**

NCT00761059

## **Kurzbezeichnung:**

(GLUCOSE FG)

## **Version:**

1.0 vom 04.05.2015

## **Sponsor der klinischen Prüfung:**

UNIVERSITÄT ZU KÖLN  
ALBERTUS-MAGNUS-PLATZ  
50923 KÖLN

## **Leiter der klinischen Prüfung:**

PD DR. MED. CHRISTOPH HÜNSELER (LKP)  
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN  
NEONATOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN  
UNIKLINIK KÖLN  
KERPENER STR. 62  
50937 KÖLN

## **Autor des Abschlussberichtes:**

PD DR. MED. CHRISTOPH HÜNSELER  
KLINIK- UND POLIKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN  
UNIKLINIK KÖLN  
KERPENERSTR 62  
50924 KÖLN  
TEL: 0221-478-5193

## **Studienbeginn – Studienabschluss:**

Januar 2009 bis Juli 2010

---

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

**Leiter der Klinischen  
Prüfung /  
Vertreter des Sponsors**

---

Name, Titel

---

Ort, Datum

---

---

---

<b>Titel der Studie</b>	Prospektive, placebokontrollierte verblindete klinische Prüfung des analgetischen Effekts von oraler Glucose 20% zum nasopharyngealen Absaugen bei Früh- und Neugeborenen Kindern > 1.500 g unter CPAP-Therapie
<b>Amendments</b>	Amendment 1 vom 12.02.2008 zum Prüfplan Version 1.3-07
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase 2
<b>Sponsor / Vertreter</b>	<p>Universität zu Köln</p> <p>Albertus-Magnus-Platz</p> <p>50923 Köln</p> <p>Vertreten durch:</p> <p>PD Dr. Christoph Hünseler</p> <p>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Uniklinik Köln</p> <p>Kerpener Str. 62</p> <p>50931 Köln</p> <p>Tel.: +49 221 478 5391</p> <p>Fax.: +49 221 478 6875</p> <p><a href="mailto:christoph.huenseler@uk-koeln.de">christoph.huenseler@uk-koeln.de</a></p>
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	<p>Dr. Christoph Hünseler</p> <p>Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Uniklinik Köln</p> <p>Kerpener Str. 62</p> <p>50931 Köln</p> <p>+49 221 478 5391</p> <p>+49 221 478 6875</p> <p><a href="mailto:christoph.huenseler@uk-koeln.de">christoph.huenseler@uk-koeln.de</a></p>
<b>Hauptprüfer in verschiedenen Zentren</b>	Nicht zutreffend, monozentrisch
<b>Studienzentren:</b>	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

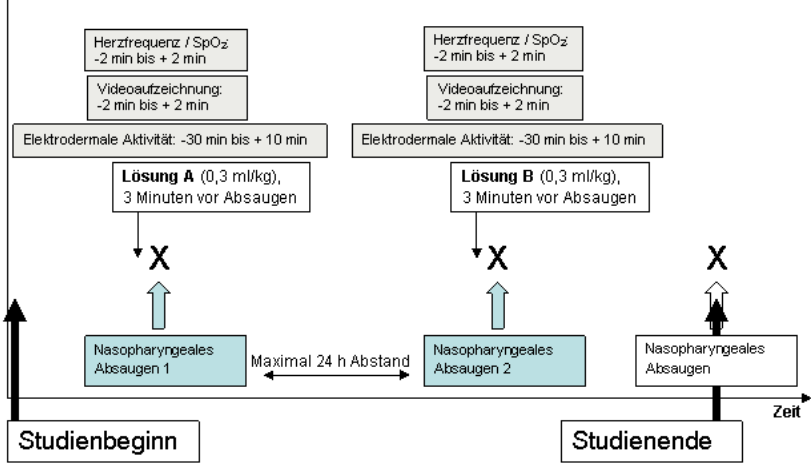
	<p>Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin</p> <p>Uniklinik Köln</p> <p>Kerpener Str. 62</p> <p>50937 Köln</p>
<b>Veröffentlichung der Studie (Reference)</b>	<p>Vezyroglou K, Mehler K, Kribs A, Becker I, Langhammer K, Roth B, Hünseler C. Oral glucose in preterm neonates during oropharyngeal suctioning: a randomized controlled cross-over trial. Eur J Pediatr. 2014 Dec 19</p>
<b>Studienzeitraum</b>	<p>Januar 2009 bis Juli 2010</p>
<b>Studienziele</b>	<p>Das übergeordnete Studienziel ist die Verbesserung der Schmerztherapie neonatologischer Intensivpatienten unter CPAP-Therapie. Es soll überprüft werden, ob die Verabreichung oraler Glucose 20% - Lösung bei Frühgeborenen &gt; 1.500g zu einer signifikanten Reduktion der Schmerz-Scores und einer Reduktion der Veränderung physiologischer Parameter beim nasopharyngealen Absaugen führt.</p>
<b>Primärer Zielparameter</b>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Reduktion des Schmerz-Scores (PIPP) um mindestens 30 % in der Glucose – Gruppe.</p> <p>Begründung: Die Beurteilung einer schmerzreduzierenden Wirkung der Prüfsubstanz bei der Intervention des Absaugens ist am zuverlässigsten durch die Erfassung der Schmerzreduktion mittels eines validierten objektiven Schmerz-Scores möglich. Ein Effekt von 30% ist in anderen Studien bei anderen schmerzhaften Maßnahmen beschrieben und wäre klinisch relevant.</p>
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Reduktion des Schmerz-Scores (VAS) um mindestens 30% der Glucose - Gruppe</li> <li>• Anstieg der Herzfrequenz</li> <li>• Abfall der Sauerstoffsättigung</li> <li>• Akute Verträglichkeit der oralen Gabe von Glucose 20 %</li> </ul>

	<p>Lösung unter CPAP- Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Erfassung der VAS (Visuelle Analog Skala) erfolgt parallel zur Erfassung des PIPP – Scores um die subjektive Einschätzung des Beobachters mit dem als objektiv geltenden PIPP-Scores zu vergleichen. Als weitere physiologische Parameter der Schmerzreaktion werden die Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und die Hautleitfähigkeit erfasst.</li> <li>Komplikationen der oralen Gabe von Flüssigkeiten an Frühgeborene können Apnoen, Bradycardien, Verschlucken mit Husten und Sättigungsabfall sein. Diese Größen werden erfasst.</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	<p>Prospektiver, kontrollierter, verblindeter, zweiarmiger Cross-Over-Vergleich.</p> <p>Bisher wurde keine vergleichbare Studie, die den analgetischen Effekt von oraler Glucose 20% auf die Schmerzreaktion beim oralen Absaugen bei Frühgeborenen untersucht, durchgeführt. Der Effekt von oraler Glucose 20% bei der Venenpunktion, beim Fersenstich wurde vielfach untersucht, nicht jedoch bei der häufigen Maßnahme des oralen Absaugens.</p> <p><b>Studienbehandlung:</b> Aufklärung und schriftliches Einverständnis der Sorgeberechtigten. Nach der Randomisationsliste wird den Kindern 3 Minuten vor einer geplanten nasopharyngealen Absaug-Prozedur entweder zuerst Glucose 20 % in einer Menge von 0,3 ml/kg KG (= 0,06 g/kg KG) oder Aqua in gleicher Menge aus einer Spritze oral verabreicht. Innerhalb von 24 Stunden wird während einer weiteren geplanten nasopharyngealen Absaug-Prozedur die jeweils andere Substanz erneut wie oben beschrieben oral verabreicht.</p> <p>Drei Minuten nach Verabreichung der Glucose / Aqua – Lösung beginnt die Absaug-Prozedur in einheitlicher Reihenfolge: zunächst zweimaliges Absaugen des Rachens nach Anspülen mit 0,4 ml NaCl 0,9% mit einem 8 Ch - atraumatischen Absaugkatheter (blau, 2,7 mm), anschließend jeweils einmaliges tiefes</p>

	<p>nasales Absaugen nach Anspülen mit 0,2 ml NaCl 0,9 % über jedes Nasenloch mit einem 6 Ch - atraumatischen Absaugkatheter (grün, 2,0 mm).</p> <p>30 Minuten vor Beginn des Absaugens wird mit der Aufzeichnung der elektrodermalen Aktivität begonnen. Die Messung erfolgt kontinuierlich bis zum Zeitpunkt 10 Minuten nach Abschluss des Absaugens.</p> <p>2 Minuten vor Beginn des Absaugmanövers wird mit der Video-Aufzeichnung des Gesichts des Kindes begonnen. Parallel werden Blutdruck und Sauerstoffsättigung des Kindes in 10 sekundlichen Intervallen dokumentiert. Die Aufzeichnung endet 2 Minuten nach Ende der Absaug-Prozedur, während denen das Kind in Ruhe gelassen und keinen weiteren Maßnahmen unterzogen wird.</p> <p>Dokumentiert werden zusätzlich CPAP-Einstellungen (Flow, PEEP), die inspiratorische Sauerstoffkonzentration sowie sämtliche unerwünschte Ereignisse (AE, SAE).</p> <p>Die Studie endet für den einzelnen Patienten mit dem Beginn einer der letzten studienbedingten Absaugprozedur folgenden erneuten Absaugprozedur.</p> <p><b>Studienpopulation, Fallzahl:</b> Frühgeborene (<math>&gt; 1.500</math> g Geburtsgewicht) bis hin zur vollendeten 36. SSW (36+ 6 Tage) unter Atemunterstützung mit CPAP. In dieser Population ist regelmäßiges nasopharyngeales Absaugen notwendig, um die oberen Atemwege freizuhalten. Diese Prozedur ist mit Schmerzen für die Kinder verbunden. Unter der Annahme von <math>\alpha=0.05</math> und <math>\beta=0.2</math> (Fehlerwahrscheinlichkeiten erster und zweiter Art) ergibt sich für das Crossover-Design unter der Annahme, dass die Korrelation zwischen der ersten und zweiten Messung an einem Patienten <math>r=0.5</math> beträgt eine notwendige Fallzahl von ungefähr 32 Patienten um einen Effekt von 30% nachweisen zu können. Es sollen insgesamt 40 Kinder in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p><b>Methode der Verblindung:</b> Die Studienmedikation wird von der Apotheke der Uniklinik Köln gemäß der Randomisierungsliste (s.u.) in nummerierten, neutralen Plastikampullen geliefert, die durch A und B (erste und zweite Absaugsituation) gekenn-</p>
--	---

	<p>zeichnet sind. Der Prüfer ist verblindet, die Offenlegung der Zuordnung der Prüfsubstanz zur jeweiligen Absaugsituation des Patienten erfolgt erst nach Auswertung aller Videoaufzeichnungen bei der statistischen Auswertung der Daten. Erst nach endgültigem Abschluss der Studie werden die Daten gegenüber dem Prüfzentrum entblindet.</p> <p><b>Art der Kontrolle:</b> Placebo (Aqua)</p> <p><b>Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm</b> (Randomisierung, Stratifizierung): Gemäß der im Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Uniklinik Köln erstellten Randomisierungsliste wird für den einzelnen Patienten die Reihenfolge der Applikation von Glucose 20 % und Aqua festgelegt. Die Randomisierung erfolgt als Blockrandomisierung mit dem Programm SAS (Statistical Analysis System). In beiden Blöcken wird für eine zufällige Verteilung der Medikation gesorgt. Der Patient erhält nach Einschluss eine fortlaufende Studiennummer gemäß der Randomisierungsliste. Zu dieser Studiennummer sind in einem verschlossenen Schrank auf der Station in entsprechend nummerierten Umschlägen die Studienmedikations-Ampullen hinterlegt.</p> <p><b>Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte:</b> Aufklärung und Einverständnis durch die Sorgeberechtigten am Tag vor Studienbeginn. Die Studie beginnt 30 Minuten vor einer notwendigen Absaugsituation mit dem Anlegen der Messelektroden der Hautleitfähigkeitsmessung. 3 Minuten vor dem Absaugen wird die erste Studienmedikation (A) oral verabreicht, es beginnt eine Videoaufzeichnung des Gesichts des Kindes, die Vitalparameter, SO<sub>2</sub>, Atemfrequenz und HF wurden 10 sekundlich dokumentiert. Innerhalb von 24 Stunden wurde eine zweite Absaugsituation gleichermaßen beobachtet (Studienmedikation B), nach Abschluss dieser zweiten Absaugmaßnahme endete die Studie für den Patienten.</p> <p><b>Ablaufschema:</b></p>
--	--



	 <p>Geplante Zwischenauswertungen: keine.</p> <p>Sicherheits- oder Daten-Monitoring-Komitees, Evaluations-Komitees etc.: nicht vorgesehen</p>
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	Glucose 20 % B. Braun® Inhaltsstoffe: Glucose 20 %, Wasser für Injektionszwecke. Injektionslösung, oral verabreicht Hersteller: B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen
<b>Behandlung/Intervention</b>	Glucose 20 % oder Aqua (Plazebo) 0,3 ml /kg KG jeweils 3 Minuten vor Absaugung per os über Spritze verabreicht.
<b>Vergleichsbedingung/-medikation</b>	Aqua ad iniectionabilia Braun® Inhaltsstoffe: Wasser für Injektionszwecke. Injektionslösung, oral verabreicht.
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	Geplante Fallzahl: 40 / gescreente Patienten: 65 / eingeschlossene Patienten: 40 / randomisierte Patienten: 40 / Drop-outs: 8
<b>Studienpopulation</b>	<p>Es wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen, die alle die Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium aufwiesen. 32 Patienten konnten ausgewertet werden, 8 Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da die Studie nicht abgeschlossen werden konnte (Ende CPAP vor dem 2. Absaugen) oder die Videoaufzeichnungen nicht auszuwerten waren.</p> <p>Definition der Auswertungspopulation: ausgewertet konnten alle Patienten, die zweimal wie vorgesehen innerhalb von 24 Stunden</p>

	den abgesaugt wurden und für die für beide Situationen der PIPP-Score vorlag. Dies wurde vor der Entblindung festgelegt.												
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Frühgeborene (&gt; 1500 g GG) bis zum Geburtsalter von 36 + 6 SSW</li><li>• CPAP-Atemunterstützung</li><li>• Von den Sorgeberechtigten unterschriebene Einverständniserklärung</li></ul>												
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zustände mit erschwerter neuromuskulärer Beurteilbarkeit</li><li>• Drogenabusus der Mutter</li><li>• Zeitnahe Verabreichung anderer Analgetika oder Sedativa in den vorangehenden 48 Stunden</li><li>• Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Prüfung während oder innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn dieser Studie</li></ul>												
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.												
Darstellung Wirksamkeit	<p>Bezüglich der Wirksamkeit kann nur das PP-Kollektiv ausgewertet werden:</p> <p>Die PIPP Werte für die beiden Gruppen sind wie folgt:</p> <table><tr><th>Gruppe 1 (Gluc./Plac., n = 16)</th><th>Absaugsituation 1 Glucose 20%</th><th>Absaugsituation 2 Placebo</th></tr><tr><td>PIPP (MW ± SD)</td><td>7,5 ± 2,6</td><td>8,4 ± 2,2</td></tr></table> <table><tr><th>Gruppe 2 (Plac./Gluc., n = 16)</th><th>Absaugsituation 1 Placebo</th><th>Absaugsituation 2 Glucose 20%</th></tr><tr><td>PIPP (MW ± SD)</td><td>8,7 ± 2,2</td><td>8,4 ± 2,5</td></tr></table> <p>Der Behandlungsunterschied innerhalb der beiden Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz (p=0,23).</p> <p>Der durchschnittliche PIPP-Score bei allen erfassten Absaugsituationen liegt bei 8,6 ± 2,2 Punkten; Range 4 bis 12,75)</p>	Gruppe 1 (Gluc./Plac., n = 16)	Absaugsituation 1 Glucose 20%	Absaugsituation 2 Placebo	PIPP (MW ± SD)	7,5 ± 2,6	8,4 ± 2,2	Gruppe 2 (Plac./Gluc., n = 16)	Absaugsituation 1 Placebo	Absaugsituation 2 Glucose 20%	PIPP (MW ± SD)	8,7 ± 2,2	8,4 ± 2,5
Gruppe 1 (Gluc./Plac., n = 16)	Absaugsituation 1 Glucose 20%	Absaugsituation 2 Placebo											
PIPP (MW ± SD)	7,5 ± 2,6	8,4 ± 2,2											
Gruppe 2 (Plac./Gluc., n = 16)	Absaugsituation 1 Placebo	Absaugsituation 2 Glucose 20%											
PIPP (MW ± SD)	8,7 ± 2,2	8,4 ± 2,5											
Darstellung der Sicherheit	In den 32 ausgewerteten Patienten wurden 46 AEs beobachtet: Bradycardien: 3												

	<p>Bradypnoen: 36</p> <p>Sättigungsabfälle: 2</p> <p>Tachycardien: 5</p> <p>Kein AE wurde als SAE gewertet, therapeutische Maßnahmen waren nicht notwendig, alle Patienten erholten sich spontan.</p> <p>AEs wurden häufiger im Rahmen der Placebo-Verabreichung beobachtet (nicht signifikant).</p> <p>Todesfälle, andere schwere unerwünschte Ereignisse und andere signifikante unerwünschte Vorfälle wurden nicht beobachtet</p>
<b>Statistische Methoden</b>	<p><b>Umgang mit Dropouts und fehlenden Werten:</b></p> <p>Drop-outs konnten nicht analysiert werden, da im Cross-over-Design beide Interventionen durchgeführt werden müssen, um den Patienten in die Analyse einzuschließen. Dasselbe gilt für die Unmöglichkeit der Schmerzbeurteilung (PIPP-Score) in der Videoanalyse. Kann hier eine der beiden Situationen nicht ausgewertet werden, kann der Patient nicht in die statistische Analyse eingeschlossen werden.</p> <p>Diese Drop-Outs können nur in die demographische Analyse des ITT-Kollektivs einfließen sowie in die Erfassung der Verträglichkeit (AEs), statistisch analysiert werden bezüglich der primären und der sekundären Zielkriterien kann nur die PP-Kollektiv.</p> <p><b>Zwischenanalysen und Datenmonitoring</b></p> <p>Trifft nicht zu</p> <p><b>Multicenter-Studien</b></p> <p>Trifft nicht zu.</p> <p><b>Multiple Vergleiche</b></p> <p>Trifft nicht zu.</p> <p><b>„Per Protocol“ Analyse</b></p> <p>Bezüglich der primären und sekundären Zielkriterien kann nur die PP-Population ausgewertet werden.</p>

**ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:**

Es wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen, 32 konnten per protocol ausgewertet werden (16 Patienten je Gruppe). Die PIPP-Scores für die beiden Gruppen betrugen in Gruppe 1 (Glucose/Placebo):  $7,5 \pm 2,6$  bzw  $8,4 \pm 2,2$  Punkte, in Gruppe 2 (Placebo/Glucose)  $8,7 \pm 2,2$  bzw.  $8,4 \pm 2,5$  Punkte. Das Ergebnis erreichte keine statistische Signifikanz ( $p=0,23$ ).

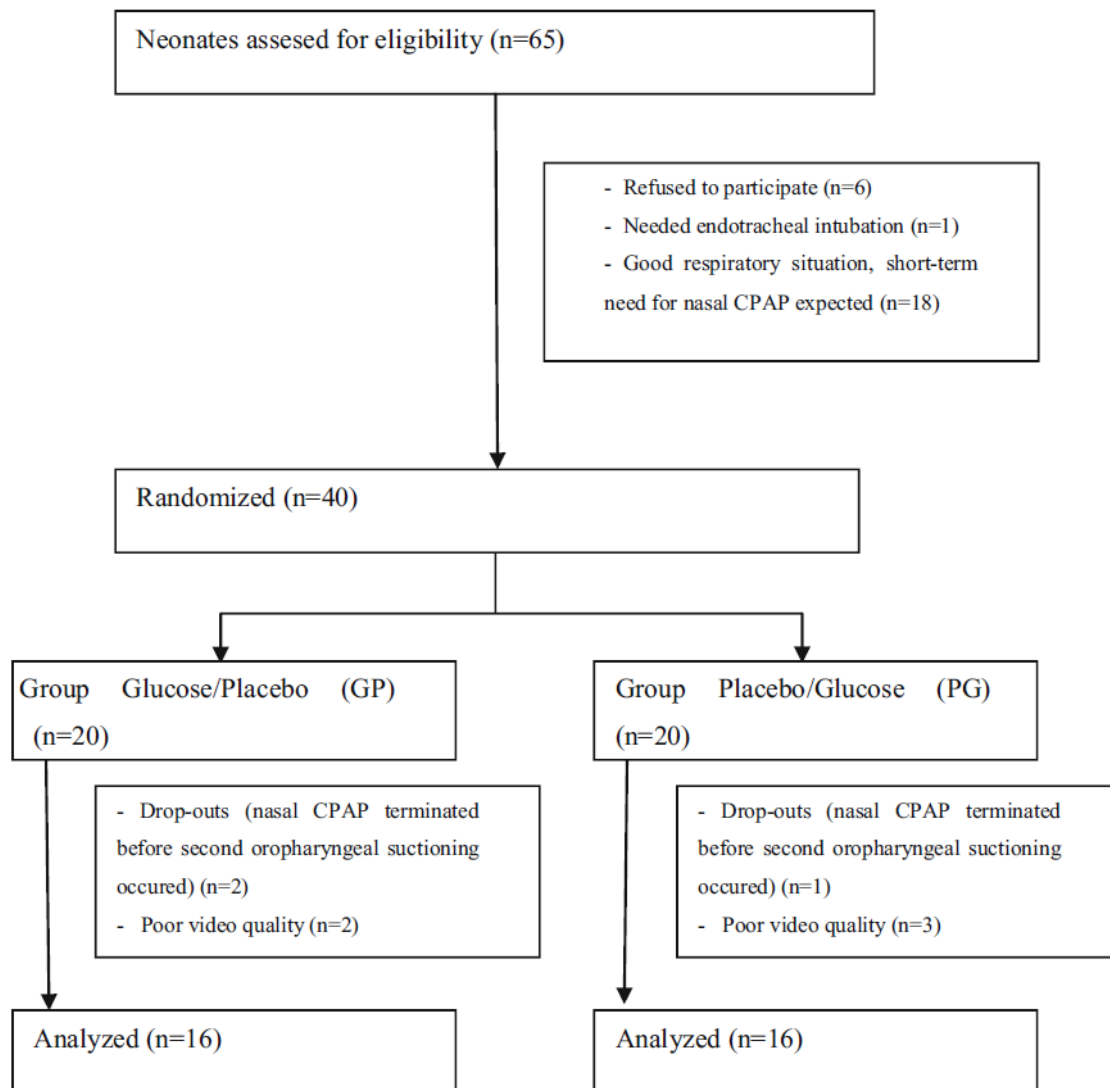
**ERGEBNISSE SICHERHEIT:**

Es wurden während der Absaugsituationen 46 AEs verzeichnet: Sättigungsabfall 2, Bradycardie 3, Tachycardie 5, Bradypnoe 36. Keines dieser AEs wurde als SAE eingestuft, die Erholung war immer spontan ohne weiteres Eingreifen. Bei der Placebo-Verabreichung wurden häufiger AEs beobachtet (nicht signifikant).

**SCHLUSSFOLGERUNG:**

Der von uns erwartete Effekt einer Reduktion des PIPP-Scores um 30% nach Verabreichung von oraler Glucose 20% vor dem pharyngealen Absaugen konnte nicht nachgewiesen werden. Auch wenn die Kinder nach der oralen Glucose-Gabe einen niedrigeren Score als nach Placebo-Gabe zeigten, erreichte dies keine statistische Signifikanz. Insgesamt war der durchschnittliche Schmerz-Score beim Absaugen entgegen anderen Publikationen und Beobachtungen in dieser Studie mit  $8,6 \pm 2,2$  Punkten eher als niedrig anzusehen und befindet sich in einem Bereich in dem eine Schmerztherapie nicht zwingend erforderlich ist. Dies kann an dem jungen Lebensalter der Frühgeborenen von im Mittel  $1,6 \pm 1$  Tagen liegen und Ausdruck einer peripartalen Erschöpfung sein oder auch durch die im Studienzusammenhang besonders strukturierte und vorsichtige Durchführung der Maßnahme durch das Pflegepersonal.

Insgesamt kann gefolgert werden, dass die Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht  $> 1500$  g unter CPAP-Therapie an unserer Institution nicht von einer vorherigen oralen Glucosegabe zur Schmerzlinderung profitieren. Die Verträglichkeit oraler Glucose 20% in einer Dosis von  $0,3$  ml/kg an diesem Kollektiv unter CPAP war gut.

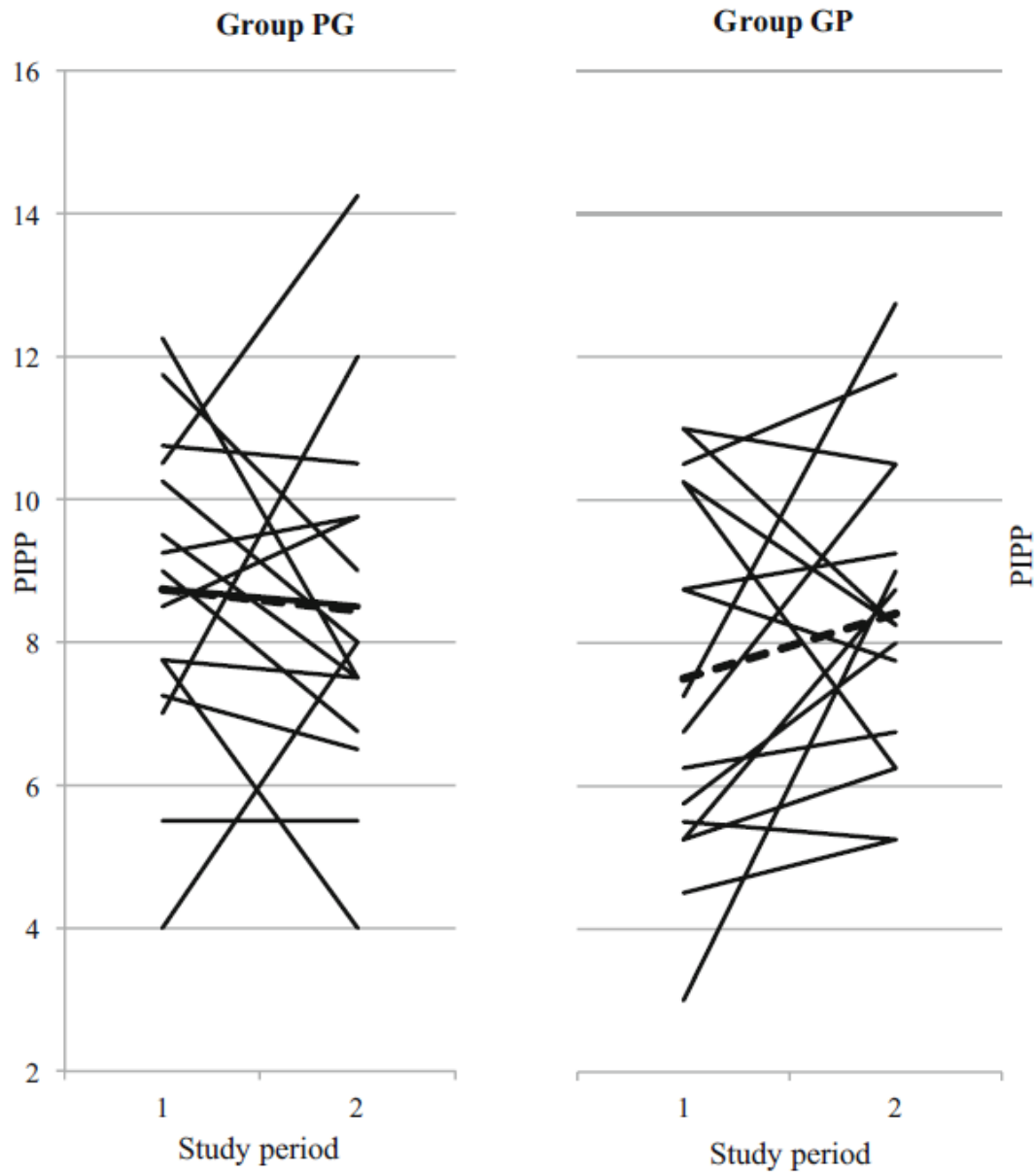
**Abbildung 1****Tabelle 1**

Baseline characteristics	Group glucose/placebo (GP) (n=16)	Group placebo/glucose (PG) (n=16)
Gestational age, mean (SD), wk	33.6 (2.1)	34.4 (1.6)
Postnatal age at study begin, mean (SD), days	1.5 (0.6)	1.8 (1.3)
Birth weight, mean (SD), g	1983 (428)	2184 (525)
5-min Apgar, n (%)		
6	1 (6.3)	1 (6.3)
7	0 (0)	3 (18.8)
8	8 (50)	8 (50)
9	6 (37.5)	3 (18.8)
10	1 (6.3)	1 (6.3)
Male, n (%)	6 (37.5)	9 (56.3)
Female, n (%)	10 (62.5)	7 (43.8)
Lowest base excess in first 12 h of life, mean (SD), mmol/l	-6.1 (3.4)–6.9 (1.9)	
Silverman score at study begin, mean (SD)	1.8 (0.8)	1.8 (0.8)
Respiratory rate at study begin, mean (SD), breaths/min	63 (19)	63 (25)
FiO <sub>2</sub> , mean (SD), %	22.8 (3.1)	21 (0)

SD standard deviation, wk week, FiO<sub>2</sub> fraction of inspired oxygen

### Patientencharakteristika der Gruppe GP und PG

**Abbildung 2**



Individuelle Veränderungen des PIPP-Scores der Gruppe PG und GP der Periode 1 und 2. Die gestrichelte Linie zeigt den mittleren PIPP-Score.