

CPPopt gestuurde therapie: evaluatie van haalbaarheid en effectiviteit

Gepubliceerd: 29-12-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstelling: We zullen nagaan of het nieuwe interventie protocol voorziet in een groter percentage van de tijd gedurende welke de CPP binnen 5 mmHg van berekende individuele en flexibele CPPopt valt (gedurende de eerste 5 dagen van de IC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Verhoogde intracraniale druk en hydrocephalus
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47355

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COGITATE

Aandoening

- Verhoogde intracraniale druk en hydrocephalus

Synoniemen aandoening

ernstig traumatisch schedelhersenletsel (ETSHL); ernstige hersenkneuzing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intensive Care

Overige ondersteuning: European Society of Intensive Care Medicine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebrale autoregulatie, Cerebrale monitoring, Cerebrale perfusie behandeling,

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage van de monitoring tijd waarbij de gemeten CPP waarde binnen 5 mmHg van de berekende individuele en flexibele CPP (CPPopt) waarde valt.

Tijdsspanne: Eerste 5 dagen van de intensive care opname.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire uitkomstmaat: dagelijkse Treatment Intensity Level (TIL) score (0-48 punten).

Tijdsspanne: Eerste 5 dagen van de intensive care opname.

Een verandering in de dagelijkse TIL score van > 3 is representatief is voor een klinisch significante escalatie van de intracraniële hypertensie behandeling waarvan bekend is dat het een verhoogd risico op bijwerkingen geeft. Een significante toename van de TIL score zal daarom een klinisch significant potentieel schadelijk effect van de individuele en flexibele CPP gestuurde behandeling aantonen.

Andere secundaire uitkomstmaten: algemene gegevens zoals systemische (bijvoorbeeld arteriële bloeddruk) en cerebrale fysiologische waarden (bijvoorbeeld intracraniële druk, autoregulatie status), gebruikte medicijnen, (laboratorium) markers van orgaanschade (hart, nieren, longen), dagelijks ECG, dagelijkse x-thorax en diagnostische (follow-up) scans (CT hersenen) worden

verzameld om eindpunten t.a.v. effectiviteit en veiligheid te kunnen bekijken.

Voor deze secundaire doelstellingen zijn geen extra metingen (bloeduitslagen / scans) nodig aangezien de bepalingen reeds deel uitmaken uit van de dagelijkse klinische routine zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jonge mensen die een ongeluk krijgen met ernstig traumatisch schedelhersenletsel (ETSHL), komen lang op de intensive care (IC) te liggen. Eén op de vier sterft (25%) en zes van de tien die het overleven (60%) blijft ernstig gehandicapt. Het gevaar zit in de hersenzwelling die na enkele dagen optreedt. Door die zwelling kan de cerebrale perfusie gevaarlijk afnemen met uiteindelijk secundaire hersenbeschadiging. Op de IC meet men de zwelling van de hersenen met een drukmeter. Ook de bloeddruk wordt gemeten. Beide metingen leveren de zgn. *cerebrale perfusiedruk' (CPP) op. Meestal proberen het lichaam en de hersenen zichzelf weer te herstellen door de cerebrale perfusie constant te houden. Dit wordt *cerebrale autoregulatie* genoemd en geregeld door cerebrale arteriolen. Maar in de fase dat de hersenzwelling optreedt, is die cerebrale autoregulatie wisselend verstoord, hapert dus de perfusie en raakt het hersenweefsel verder beschadigd.

Samen met onderzoekers van de Universiteit van Cambridge (Engeland) is er een nieuwe behandelmethode ontwikkeld die de cerebrale perfusie kan verbeteren. Tot nu toe ging men ervan uit dat iedere patiënt dezelfde CPP heeft gedurende de gehele opname. De behandeling is dan gericht op het bereiken van die druk. Inmiddels is duidelijk dat die druk per individu verschilt en ook tijdens de opname op de IC verandert. In dit onderzoek wordt deze nieuwe methode voor het eerst in onderzoeksverband getest. Bij de ETSHL patiënt wordt gezocht naar *zijn* beste individuele en flexibele CPP en wanneer die is vastgesteld kan veel nauwkeuriger en vaker de cerebrale perfusie (bij)geregeld worden.

Bij deze patiëntengroep is in eerder (retrospectief) onderzoek deze nieuwe methode bekeken. Per patiënt kon er een druk berekend worden waarbij de hersenbloedvaten * tijdens meerdere dagen - het beste werkten. Dit getal wordt de individuele optimale CPP genoemd (CPPopt). Patiënten die afweken van dit drukcijfer kwamen te overlijden of werden zwaar gehandicapt. Er is echter geen prospectief bewijs dat de meerwaarde van deze innovatieve therapie aantoonde. De huidige observationele gegevens zijn onvoldoende om definitieve conclusies te trekken over hoe de individuele en flexibele gestuurde CPP behandeling in de

dagelijkse praktijk ingezet kan worden op de intensive care. Desondanks wordt het CPPopt concept reeds klinisch toegepast in verschillende vorm in twee Europese centra.

De fysiologische effecten van het nastreven van de individuele en flexibele CPP zijn niet prospectief vastgesteld. 'Optimale' autoregulatie lijkt op te treden bij CPP waarden die iets hoger zijn dan de (recent aangepaste) aanbevolen streef CPP waarde tussen de 60-70 mmHg in de internationale (trauma guidelines 2016) richtlijnen voor ETSHL patienten. Deze absolute waarden zijn echter gebaseerd op zwak bewijs uit de literatuur. Het is onbekend of het verhogen van de CPP werkelijk een verbetering of stabilisatie van de cerebrale perfusie geeft. In plaats daarvan kunnen deze hogere waarden eventueel leiden tot toename van cerebraal oedeem of kneuzingen of schade aan longen, nieren en het hart veroorzaken.

De bottom line van het huidige onderzoeksvoorstel is dat de haalbaarheid en de fysiologische effecten van individuele en flexibele CPP behandeling (CPPopt) eerst onderzocht dienen te worden vooraleer een grote gerandomiseerde interventiestudie uitgevoerd kan worden (phase III studie). Tegelijkertijd heeft een haalbaarheidsstudie met een controle groep het voordeel dat het informatie verschaft over de directe fysiologische gevolgen van deze therapie en het effect hiervan op de haalbaarheid.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: We zullen nagaan of het nieuwe interventie protocol voorziet in een groter percentage van de tijd gedurende welke de CPP binnen 5 mmHg van berekende individuele en flexibele CPPopt valt (gedurende de eerste 5 dagen van de IC opname). Deze range is gekozen op basis van eerdere (retrospectieve) onderzoeksresultaten die een impact op de klinische uitkomst laat zien met afwijken van de continue berekende individuele en flexibele CPP waarde. Daarom is een belangrijkste eindpunt van deze studie om te evalueren of CPPopt monitoring - samen met een CPPopt gestuurd behandel protocol - effectief is om het verschil tussen de CPP van de patiënt en de berekende CPPopt significant te verkleinen (voornamelijk door het aanpassen van de bloeddruk).

Secundaire doelstellingen: Verergering van intracranieële hypertensie (ICP) is waarschijnlijk een slecht primair eindpunt voor een haalbaarheids en veiligheidsonderzoek, aangezien op de neuro-intensive care getracht wordt dit te controleren met escalerende niveaus van (potentieel schadelijke) therapeutische interventies. Zo is een van de secundaire eindpunten voor dit onderzoek dan ook het vaststellen van een significante verandering in de dagelijkse ETSHL 'Therapeutic Intensity Level' (TIL) score. De TIL score geeft dagelijks een globaal overzicht van de specifieke therapie intensiteit nodig voor de controle van de intracranieële druk (ICP). We weten dat een hogere TIL score samengaat met intense therapieën met toenemende risico op schade. We zullen beoordelen of individuele en flexibele CPP gestuurde therapie in ETSHL

patiënten leidt tot een significante toename in de dagelijkse TIL score.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, gecontroleerde, niet geblindeerde, interventie studie in meerdere academische centra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Controlegroep: Volgens standaard behandeling. Dit houdt in: Patiënten worden behandeld volgens de recente internationale richtlijnen voor patiënten met ETSHL met het handhaven van CPP waarden tussen de 60 en 70 mmHg voor de gehele opname op de intensive care. Autoregulatieparameters waaronder CPP_{opt} worden berekend maar deze informatie is niet beschikbaar voor de behandelend intensivisten. Interventiegroep: 6x/dag interventie. Patiënten worden behandeld volgens de recente internationale richtlijnen voor patiënten met ETSHL, met uitzondering van de CPP waarvoor 6x per dag een berekende individuele en flexibele CPP waarde wordt geadviseerd. Deze waarde wordt continue berekend door een algoritme dat reeds is gepubliceerd in de literatuur sinds 2012 en reeds toegepast (off-label) in 2 intensive care afdelingen in Europa (volwassen patienten).

Inschatting van belasting en risico

Voordeel: ETSHL patiënten hebben een hoog risico om op de intensive care te overlijden (25%) of te overleven maar wel aan het ongeval grote (neurologische) handicaps over houden. Individuele en flexibele CPP gestuurde behandeling maakt het wellicht mogelijk om de beschadigde hersenen beter te laten herstellen tijdens de IC opname en uiteindelijk de kans op een acceptabel functioneel herstel te vergroten.

Risico's: Individuele en flexibele CPP gestuurde behandeling kan potentieel toename van zwelling van het hersenen parenchym, uitbreiding van hersenkneuzing en gebieden met cerebrale ischemie veroorzaken. Door veranderingen in de arteriële bloeddruk en het gebruik van vaso-actieve geneesmiddelen kan er schade aan andere organen optreden zoals de longen, het hart en de nieren. De verwachte verbetering van de neurologische uitkomst is groot genoeg om deze risico's te aanvaarden in studieverband.

Belasting: Gedurende de studie op de intensive care is de patiënt comateus of wordt kunstmatig in slaap gehouden. Hierdoor zal de patiënt niets merken van deelname aan de studie. De intensive care en ziekenhuisopname zal naar verwachting niet worden verlengd door deelname aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

P. Debeyelaan 25 x
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

P. Debeyelaan 25 x
Maastricht 6229 HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Een patient met ernstig traumatisch schedelhersenletsel die intracraniële drukmonitoring en ICP/ CPP gestuurde therapie nodig heeft voor ten minstens 24 uur (ter beoordeling van behandeld intensivist)
- Randomisatie vindt plaats binnen 24 uur van de intensive care opname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten < 18 jaar oud
- Bekende zwangerschap
- Moribund (infauste prognose) bij presentatie op spoedeisende hulp/intensive care (m.a.w. bilaterale wijde en lichtstijve pupillen)
- Patienten die reeds een primaire decompressieve craniectomie operatie ondergingen
- Patienten die reeds in een ander interventie onderzoek zijn geïncludeerd

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-03-2018
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT02982122
CCMO	NL60173.068.17