

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van progesteron bij patiënten met ernstig traumatisch hersenletsel

Gepubliceerd: 22-07-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het doel van het onderzoek is om aan de hand van de GOS-schaal de werkzaamheid en veiligheid vast te stellen van intraveneuze infusie van BHR-100 vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig traumatisch hersenletsel (GCS 3-8), waarbij de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38198

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Doeltreffendheids- en veiligheidsstudie naar progesteron bij TBI

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

beschadiging van de hersenen, Traumatisch hersenletsel

Aandoening

traumatisch hersenletsel

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BHR Pharma, LLC
Overige ondersteuning: BHR Pharma;LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Doeltreffendheid, Progesteron, Traumatisch hersenletsel, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van de GOS-score 6 maanden na het oplopen van het letsel.

Secundaire uitkomstmaten

- * Vaststelling van de mortaliteit 1 maand en 6 maanden na THL
- * GOS-evaluatie na 3 maanden
- * GOS-E-evaluatie na 3 en 6 maanden
- * Kwaliteit van leven (SF-36) na 3 en 6 maanden
- * Invloed van de behandeling op ICP, CPP en TIL
- * Effect van de behandeling op de progressie van de intracranieële pathologie zoals vastgesteld door CT-scans bij aankomst (baselinemeting) en op dag 6 (+/- 1 dag) eindinfusie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Studies laten zien dat toediening van een relatief hoge dosering progesteron gedurende de eerste uren tot dagen na letsel significant schade aan het CZS vermindert, het reduceert het verlies aan zenuwweefsel en verbetert het functioneel herstel. Alhoewel gepubliceerd onderzoek zich voornamelijk heeft

gericht op het effect van progesteron op traumatisch hersenletsel, is er bewijs dat het hormoon in staat is om bescherming te geven aan enkele vormen van CNS letsel inclusief penetrerend hersenletsel, hersenbloeding, anoxische hersenletsel en ruggenmergletsel. Progesteron blijkt een beschermend effect uit te oefenen door het beschermen of herstellen van de bloed-hersen grens, het verminderen van hersenoedeem, down-regulatie van de ontstekingscascade, en het verminderen van cellulaire necrose en apoptosis. Allen zijn aannemelijke mechanismen van neuroprotectie (Stein, 2008).

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om aan de hand van de GOS-schaal de werkzaamheid en veiligheid vast te stellen van intraveneuze infusie van BHR-100 vergeleken met placebo bij patiënten met ernstig traumatisch hersenletsel (GCS 3-8), waarbij de behandeling onafgebroken wordt toegediend over 5 dagen, beginnende binnen 8 uur na het oplopen van het letsel. Ook wordt de veiligheid en het klinische voordeel van de behandeling met BHR-100 beoordeeld aan de hand van de secundaire eindpunten.

Onderzoeksopzet

Dit klinisch onderzoek is opgezet als een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat wordt uitgevoerd in ongeveer 140 traumacentra van niveau 1 (of van een gelijkwaardig niveau), in verschillende geografische gebieden die Noord-Amerika, Europa, Azië en Zuid-Amerika omvatten.

De proefpersonen zullen worden behandeld volgens de standaard richtlijnen voor de behandeling van ernstig THL: BTF, ABIC en EBIC (BTF, 2007; ABIC, 2003; Maas et al., 1997, respectievelijk).

Er zal een onafhankelijke DSMB (Data Safety Monitoring Board) worden aangesteld om de belangen van de deelnemers aan de klinische onderzoeken te behartigen en de veiligheid en werkzaamheid van de onderzoeksbehandelingen gedurende het klinisch onderzoek te beoordelen.

De behandelingstoewijzing zal plaatsvinden aan de hand van een gecentraliseerd randomisatiesysteem.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een intraveneuze ladingsdosis van 0,71 mg/kg/uur BHR-100 of placebo gedurende het eerste uur wordt gevolgd door een onafgebroken onderhoudsdosis van 0,5 mg/kg/uur over een totale behandelingsperiode van 5 dagen/120 uur. Het onderzoeksgeneesmiddel (BHR-100 of placebo) wordt door middel van intraveneuze infusie toegediend via een peristaltische pomp en de behandeling moet binnen 8 uur na het oplopen van het letsel worden geïnitieerd. Totaal 5 dagen (120 uur) van onafgebroken infusiebehandeling.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling van traumatisch hersenletsel met progesteron is bij de mens in 3 studies onderzocht. De enige bijwerking was een ontsteking van een bloedvat waarvoor geen medische interventie nodig was. In deze 3 studies is een gevarieerde samenstelling van progesteron gebruikt. De samenstelling van progesteron in BHR-100 is nog niet bestudeerd bij patienten met traumatisch hersenletsel.

De volgende mogelijke bijwerkingen zijn gezien bij toedienen van progesteron (meer dan 3 maanden) bij vrouwen:

Algemene bijwerkingen (> 5% van de patienten):

- * Pijn op de borst
- * Virale infectie
- * Migraine

Zeldzame bijwerkingen (< 1% van de patienten):

- * Hartaanval
- * Bloed stolsel
- * Hersenbloeding
- * Afwijkingen van de lever
- * Pneumonie
- * Meningitis
- * Allergic reaction
- * Abnormal vision
- * Fluid retention

Er kunnen andere bijwerkingen zijn die op dit moment nog niet bekend zijn.

Bloedafname

Er kan, zwelling en blauwe plekken veroorzaken bij het vat waar bloed is afgenomen. There may be pain, swelling, or bruising around the vein. De patient kan een ontsteking op de plek van bloedafname krijgen.

Risico voor het ongeboren kind

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven mogen niet deelnemen aan de studie. Indien een patiente zwanger wordt kunnen er risico's voor het embryo of foetus zijn die op dit moment nog onbekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

BHR Pharma, LLC

Herndon Parkway, Suite 110 607
Herndon VA 20170
US

Wetenschappelijk

BHR Pharma, LLC

Herndon Parkway, Suite 110 607
Herndon VA 20170
US

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten tussen 18 t/m 70 jaar (of een lagere leeftijdsgrens als dat door de plaatselijke voorschriften wordt vereist)
2. Lichaamsgewicht van 45 t/m 135 kg
3. Een gesloten hoofdtrauma opgelopen niet meer dan 8 uur voor aanvang van de infusie met het onderzoeksgeneesmiddel (het blootgestelde dura mater is aanvaardbaar bij depressie fracturen van de schedel)
4. THL gediagnosticeerd door middel van de voorgeschiedenis en een klinisch lichamelijk onderzoek
5. GCS-score tussen 3 en 8 inclusief
6. Ten minste één reactieve pupil (zeer vernauwde pupillen door de opioïde pijnbehandeling worden beschouwd als reactief)

7. Bewijs van THL bevestigd door afwijkingen op de CT-scan bij aankomst die overeenstemmen met trauma (diffuus hersenletsel graad II-IV, geëvacueerde en niet-geëvacueerde hersenlaesie met massa-effect, CT-classificatie volgens Marshall)
8. Indicatie voor ICP-monitoring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Levensverwachting van minder dan 24 uur zoals vastgesteld door de onderzoeker
2. Aanhoudende en/of niet te corrigeren hypoxie ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) of hypotensie (systolische bloeddruk $< 90 \text{ mmHg}$) op het moment van de randomisatie
3. Welk letsel aan het ruggenmerg dan ook
4. Zwangerschap
5. Penetrerend hoofdletsel
6. Bilateraal vast gedilateerde pupillen op het moment van de randomisatie
7. Coma die vermoedelijk hoofdzakelijk te wijten is aan andere oorzaken (bijv. alcohol)
8. Zuiver epiduraal hematoom
- Een al bestaande klinisch significante ziekte of chronische aandoening die kan worden geconstateerd bij aankomst en die de resultaten van de functionering kan beïnvloeden
10. Ernstige cardiale of hemodynamische instabiliteit voor de randomisatie
11. Gekende behandeling met een ander(e) onderzoeksgeneesmiddel of -toestel, medische therapie of procedure binnen 30 dagen voor het oplopen van het letsel
12. Een voorgeschiedenis van allergische reactie op progesteron en daarmee verwante geneesmiddelen of op enig bestanddeel van de infusie
13. Een ziekte die volgens de onderzoeker onstabiel is of die de veiligheid van de patiënt en zijn/haar naleving van de onderzoekseisen in gevaar kan brengen
14. Patiënten die volgens de onderzoeker niet zouden kunnen of willen voldoen aan de protocoleisen tot en met het laatste bezoek (6 maanden na het oplopen van het letsel)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-03-2011
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: /
Generieke naam: progesteron

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-07-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2010-018283-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01143064
CCMO	NL32418.029.10