

Koeling voor het herseninfarct. Een fase II gerandomiseerd klinisch onderzoek.

Gepubliceerd: 12-04-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het vergelijken van de haalbaarheid en veiligheid van oppervlaktekoeling tot 34, 34,5 of 35°C van wakkere patiënten met een herseninfarct die op een stroke unit zijn opgenomen. De behandeling wordt binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39710

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COOLIST: Koeling voor het acute herseninfarct

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

hereninfarct; beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, de Nederlandse Hartstichting., Medivance

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase II, herseninfarct, klinische trial, lichaamskoeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Haalbaarheid, gedefinieerd als het aantal patiënten dat de toegewezen behandelingsstrategie succesvol heeft afgerond.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire uitkomstmaten:

1. Tijd tot de doeltemperatuur;
2. Stabiliteit van de temperatuur;
3. Complicaties;
4. Score op de modified Rankin Scale na drie maanden (functioneel herstel).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met een postanoxische encephalopathie na een hartstilstand leidt een verlaging van de lichaamstemperatuur tot 32 tot 34°C door middel van actieve koeling tot een beter functioneel herstel. In dierstudies verbeterde koeling tot een temperatuur van 35°C ook het herstel na een herseninfarct. Nog lagere temperaturen leidden tot een groter voordeel, maar bij wakkere patiënten met een herseninfarct die op een stroke unit zijn opgenomen zou iedere graad verlaging van de lichaamstemperatuur echter wel eens minder goed verdragen kunnen worden. In tegenstelling tot endovasculaire koeling kan koeling via de huid (oppervlaktekoeling) vermoedelijk goed gecombineerd worden met trombolyse, momenteel de enige effectieve behandeling in het acute stadium van een herseninfarct. De haalbaarheid van oppervlaktekoeling tot 35°C of lager is bij patiënten met een herseninfarct nog nooit systematisch onderzocht.

Hypothese: 1. Oppervlaktekoeling tot 34, 34,5 of 35°C van wakkere patiënten met een herseninfarct die op een stroke unit zijn opgenomen, gestart binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen en gecontinueerd gedurende 24 uur, is veilig; 2. Bij wakkere patiënten met een herseninfarct neemt de haalbaarheid van koeling af met iedere °C verlaging van de lichaamstemperatuur.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van de haalbaarheid en veiligheid van oppervlaktekoeling tot 34, 34,5 of 35°C van wakkere patiënten met een herseninfarct die op een stroke unit zijn opgenomen. De behandeling wordt binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen gestart en gecontinueerd gedurende 24 uur.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, open, multicentrum, fase II klinische trial met een enkelblinde bepaling van het functionele herstel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Oppervlaktekoeling tot 34, 34,5 of 35°C gedurende 24 uur of standaardbehandeling (geen oppervlaktekoeling).

Inschatting van belasting en risico

In niet-gerandomiseerde studies van geïntubeerde en gesedeerde patiënten met een groot herseninfarct die op een IC waren opgenomen en werden gekoeld tot 32 tot 33°C kwamen infecties, hartritmestoornissen, arteriële hypotensie en trombopenie vaak voor. Veel van deze complicaties kunnen vermoedelijk echter worden toegeschreven aan het infarct (dat in het algemeen ernstig was) of aan de intubatie, sedatie en beademing. In gerandomiseerde trials bij patiënten na een hartstilstand werden geen verschillen in complicaties gezien tussen de koelingsgroep en de controlegroep. In een case-control studie bij patiënten met een herseninfarct die tot 35,5°C werden gekoeld en in een gerandomiseerde studie met koeling tot 35°C werden geen verschillen in ernstige complicaties gezien. In een recente gerandomiseerde studie bleken wakkere patiënten met een herseninfarct die tot 33°C werden gekoeld echter een veel grotere kans op het ontwikkelen van een pneumonie te hebben dan de controles.

Het zonder meer verlagen van de lichaamstemperatuur is onaangenaam en leidt tot hevig rillen. Om dit te voorkómen en zo nodig te behandelen krijgen de patiënten in de koelingsgroep intraveneus pethidine en oraal buspiron.

Frequente bijwerkingen van pethidine zijn misselijkheid, braken, obstipatie, sufheid en verwardheid. Andere bekende bijwerkingen zijn een droge mond, transpireren, blozen, duizeligheid, bradycardie, hartkloppingen, orthostatische hypotensie, rusteloosheid, stemmingswisselingen, hallucinaties, urticaria, pruritis en arteriële hypotensie. Bij hogere doseringen bestaat de kans op een daling van het bewustzijn en respiratoire insufficiëntie.

De meest voorkomende bijwerkingen van buspiron zijn een licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn, onrust, geagiteerdheid en misselijkheid.

Om misselijkheid te bestrijden wordt ondansetron toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen hiervan zijn: zeer vaak (> 10%): hoofdpijn. Vaak (1-10%): warmtegevoelens of opvliegers, obstipatie. Soms (0,1-1%): epileptische aanval, bewegingsstoornis, pijn op de borst, hartritmestoornis, bloeddrukdaling, hikken, verhoging van leverfunctiewaarden.

Patiënten in de koelingsgroep krijgen een extra (= tweede) intraveneus infuus, een continue rectale thermometer gedurende maximaal 36 uur en koelpads op romp en bovenbenen gedurende dezelfde periode. Indien noodzakelijk wegens ernstige misselijkheid wordt een maagsonde ingebracht.

Bij alle patiënten worden in de eerste twee uur na de inclusie het bewustzijn, de bloeddruk en pols iedere 15 minuten bepaald, daarna iedere 30 minuten gedurende de eerste 36 uur en daarna iedere 6 uur tot één week na behandeling (of tot ontslag, als dat eerder is). Deze metingen zijn de eerste 24 uur standaard bij patiënten die behandeld worden met intraveneuze trombolysen (hetgeen bij de meerderheid het geval zal zijn). Daarnaast wordt op dezelfde tijdstippen in de eerste 36 uur de aanwezigheid en mate van rillen beoordeeld. Zoals bij alle patiënten met een herseninfarct wordt de lichaamstemperatuur tenminste de eerste 48 uur iedere vier uur bepaald met een oortermometer. Bij alle patiënten zal na 24 uur de lichaamstemperatuur rectaal worden gemeten.

Bij alle patiënten wordt 90 minuten na start van de trombolysen (indien verricht) en na één en drie dagen bloed afgenomen en wordt 12, 24 en 48 uur na randomisatie een ECG gemaakt. Alle patiënten worden neurologisch onderzocht na 24 en 48 uur en na één week en drie maanden. De mate van functionele afhankelijkheid wordt na één week en drie maanden onderzocht met een tweetal korte vragenlijsten (modified Rankin Scale en Barthel Index). Na één week worden alle patiënten gevraagd naar het comfort in de eerste twee dagen van opname. Zoals bij alle patiënten met een herseninfarct zal na ongeveer 3 dagen een CT- of MRI-scan van de hersenen worden gemaakt.

De extra belasting is bij patiënten in de controlegroep gerechtvaardigd omdat deze ten opzichte van de reguliere zorg gering is. De belasting van patiënten in de koelingsgroepen is aanzienlijk groter (namelijk het koelen zelf, alsmede de mogelijke bijwerkingen van de medicatie ter voorkoming en behandeling van rillen en ander ongemak), maar hier wegen de mogelijke therapeutische voordelen van het koelen tegenop. Alle patiënten hebben een matig ernstig tot ernstig herseninfarct, waarvoor tot op heden geen andere bewezen effectieve acute behandeling bestaat dan intraveneuze trombolysen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

1. Klinische diagnose herseninfarct;
2. De mogelijkheid binnen 4,5 uur na het ontstaan van de symptomen te starten met koeling. Bij patiënten die met symptomen wakker zijn geworden is het moment van ontstaan van de symptomen gedefinieerd als het moment waarop de patiënt voor het laatst wakker was zonder symptomen;
3. Score op de National Institutes of Health Stroke Scale ≥ 6 ;
4. Leeftijd ≥ 18 jaar;
5. Geschreven toestemming door de patiënt of een wettige vertegenwoordiger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs op een CT- of MRI-scan of ander onderzoek dat vóór randomisatie is verricht van een intracranieële bloeding, een hersentumor, encefalitis of enige andere aandoening die vermoedelijk de oorzaak is van de symptomen. Hemorrhagische transformatie van een infarct is geen exclusie criterium, behalve wanneer er een intraparenchymateus hematoom bestaat dat meer dan 30% van het infarctgebied bestrijkt, met een evident ruimte-innemend effect, of wanneer er een bloeding bestaat buiten het (vermoedelijke) gebied van het infarct (PH2 op de schaal van Fiorelli);
2. Ziektebeelden die zouden kunnen verergeren door hypothermie, zoals hematologische afwijkingen (inclusief een $\text{INR} \geq 1,7$ of trombocyten $< 100.10^9/\text{L}$, ernstige longziekten, ernstig hartfalen (gedefinieerd als NYHA score III of IV), een myocardinfarct in de voorgaande drie maanden, angina pectoris in de voorgaande drie maanden, een ernstige infectie met een $\text{CRP} > 50 \text{ mg/l}$ of een klinische diagnose van sepsis;
3. Zuurstofsaturatie van het bloed $< 92\%$ zonder zuurstoftherapie of $< 94\%$ met gebruik van maximaal 2 l zuurstof nasaal per minuut;
4. Bradycardie ($< 40/\text{min}$);
5. Lichaamsgewicht $> 120 \text{ kg}$;
6. Score op de modified Rankin Scale > 2 vóór het herseninfarct;
7. Allergie tegen pethidine, magnesium of buspiron, gebruik van een monoamine-oxidaseremmer in de voorgaande 14 dagen, leverlijden, ernstige nierinsufficiëntie of astma. Leverlijden is gedefinieerd als leverenzymen verhoogd tot minimaal twee maal de bovenste grens van normaal en ernstige nierinsufficiëntie als een glomerulaire filtratiesnelheid $\leq 30 \text{ ml/min}$;
8. Zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden geëxcludeerd tenzij vóór randomisatie een negatieve zwangerschapstest is verkregen;
9. Een andere ernstige ziekte die de beoordeling van het effect van de behandeling kan beïnvloeden;
10. Eerdere deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-10-2011
Aantal proefpersonen: 48
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Arctic Sun koelapparaat
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

CCMO

ID

NL32092.041.10