

Prospectieve, gerandomiseerde, open-label trial ter beoordeling van de behandeling van risicofactoren bij patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma (PROTECT-U)

Gepubliceerd: 03-04-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517236-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om de hypothese te bestuderen dat een behandelingsstrategie bestaande uit aspirine...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Aneurysmata en arteriae dissecantia
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52612

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PROTECT-U

Aandoening

- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

Hersenaneurysma - Verwijde hersenslagader

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim

Overige ondersteuning: Dr Rolf Schwiete Foundation; Mannheim; Nederlandse Hartstichting; Stichting Phoenix

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acetylsalicylzuur, groei, intracranieel aneurysma, ruptuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is aneurysmaruptuur of -groei op seriële beeldvorming (MR- of CT-angiografie). Aneurysmagroei is gedefinieerd als een toename van elke aneurysmadiameter met $\geq 1\text{mm}$ na 36 ± 6 maanden behandeling. Aneurysmaruptuur of -groei zal beoordeeld worden door twee onafhankelijke trial radiologen, die zijn geblindeerd voor het type behandeling waar de patiënt voor geloot heeft.

Secundaire uitkomstmaten

1. Aneurysmagroei of ruptuur ongeacht de duur van deelname aan de trial
2. Verandering van aneurysma volume (gedefinieerd als een toename van het aneurysma volume op gecomputeriseerde metingen van bronbeelden met $>10\%$ en $>3\text{mm}^3$) of aneurysma vorm (bv. door de ontwikkeling van een uitstulping op het aneurysma)
3. Ontwikkeling van een nieuw aneurysma op seriële beeldvorming
4. Clipping/coiling tijdens de studie periode
5. Herseninfarct of hersenbloeding, gedefinieerd als klinische symptomen van een beroerte EN een compatibele laesie op beeldvorming
6. Myocardinfarct gedefinieerd als een toename van troponine, CKMB en/of de aanwezigheid van nieuwe en significante Q golven op ECG

7. Vasculaire sterfte (inclusief een fatale beroerte, fataal myocardinfarct, plotselinge dood)
8. Sterfte door alle andere oorzaken
9. Grote spontane bloeding waarvoor opname vereist is, gedefinieerd als een behoorlijke invaliderende bloeding, intra-oculaire bloeding leidend tot visusverlies, of een bloeding waar een transfusie van tenminste 2 eenheden erythrocyten concentraat voor nodig is
10. Bloeddruk; alle data over behandeling van bloeddruk
11. Veiligheidsaspecten (ongewenste en ernstige ongewenste voorvallen)
12. Kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland hebben ongeveer 300.000 mensen een hersenaneurysma. De meeste mensen zijn zich hier niet van bewust totdat ze een hersenscan krijgen vanwege bijvoorbeeld een hersenschudding. Bij toeval kan dan een hersenaneurysma ontdekt worden. Als een dergelijk aneurysma gevonden is, zal de afweging worden gemaakt of het aneurysma wel of niet preventief behandeld moet worden om een bloeding hieruit te voorkomen. Een preventieve behandeling bestaat uit een neurochirurgische behandeling (*clippen*) of een behandeling van binnenuit (*coilen*). De behandeling heeft echter ook een risico op complicaties, zoals bijvoorbeeld een herseninfarct of -bloeding. Er zal alleen gekozen worden voor een preventieve behandeling als het risico op barsten van het aneurysma groter is dan het risico op behandelingscomplicaties. Omdat de meeste hersenaneurysma's klein zijn en een laag risico op barsten hebben, blijven de meeste aneurysma's onbehandeld. Patiënten met een dergelijk aneurysma krijgen om de zoveel tijd een nieuwe scan om te beoordelen of het aneurysma gegroeid is. Aneurysmagroei vergroot het risico op barsten en zodoende kan bij deze patiënten op een later moment alsnog gekozen worden om het aneurysma preventief te behandelen.

In het te starten onderzoek richten we ons op patiënten waarbij de kans op barsten kleiner is dan de kans op complicaties van preventief clippen of

coilen: de onbehandelde groep dus. Er zijn aanwijzingen in de medische literatuur dat aspirine de ontstekingsreactie in de wand van het aneurysma remt en daarmee het risico op een bloeding hieruit vermindert. Daarnaast is een hoge bloeddruk een risicofactor voor barsten van het aneurysma. In het te starten onderzoek zullen 776 patiënten geloot worden voor OF een behandeling met dagelijks aspirine en intensieve verlaging van de bloeddruk in combinatie met wekelijkse bloeddrukmeting thuis OF de nu gangbare behandeling (dit is de controlegroep, zij hoeven geen placebo medicijn te nemen).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517236-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om de hypothese te bestuderen dat een behandelingsstrategie bestaande uit aspirine 100 mg/dag en intensieve bloeddrukverlaging (doel systolische bloeddruk <120 mm Hg) met het advies aan patiënten om wekelijks thuis hun bloeddruk te meten met een thuis-bloeddrukmeter, het risico verkleint op groei of barsten van het aneurysma vergeleken met patiënten die de standaardbehandeling krijgen (geen aspirine, bloeddrukbehandeling volgens de nu geldende richtlijn waarbij een systolische bloeddruk <140 mm Hg wordt aangehouden, en geen bloeddrukmeter thuis voor wekelijkse bloeddrukmeting).

Onderzoeksopzet

Internationale, fase III multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde trial met een PROBE design (prospectieve, gerandomiseerde, open-label trial met een geblindeerde uitkomstmeting)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen gerandomiseerd worden voor: - een behandelingsstrategie bestaande uit aspirine 100 mg/dag en intensieve bloeddrukverlaging (doel systolische bloeddruk <120 mm Hg) met het advies aan patiënten om wekelijks thuis hun bloeddruk te meten met een thuis-bloeddrukmeter - de standaardbehandeling (geen aspirine, bloeddrukbehandeling volgens de nu geldende richtlijn waarbij een systolische bloeddruk <140 mm Hg wordt aangehouden, en geen bloeddrukmeter thuis voor wekelijkse bloeddrukmeting). Bloeddrukverlagende medicijnen zijn geen onderdeel van het IMP. Zowel in de interventie arm en de controle arm van de trial zal de huisarts de bloeddruk controleren en bloeddrukverlagende medicijnen voorschrijven (maar met verschillende streefwaarden v.w.b. systolische bloeddruk in de twee armen van de studie).

Inschatting van belasting en risico

Als een recente (<6 maanden) GFR (bepaald in het laboratorium van het

studiecentrum of in een ander laboratorium dat een kopie geeft van de betreffende labuitslag) niet beschikbaar is, zal bloedonderzoek plaatsvinden om een GFR te bepalen nadat toestemming is verkregen. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zal een zwangerschapstest worden gedaan.

De patienten die in deze studie geïncludeerd worden, zullen loten voor OF acetylsalicylzuur 100 mg eenmaal daags in combinatie met intensieve bloeddrukbehandeling (streefwaarde bovendruk <120 mm Hg) en een thuis-bloeddrukmeter in aanvulling op de standaard zorg OF alleen standaard zorg. Mogelijke bijwerkingen van de acetylsalicylzuur zijn onder andere misselijkheid, braken, dyspepsie, maagpijn, en een gastrointestinale bloedingsneiging.

Alle patienten hebben elke 6 maanden een poliklinische controle waarbij de bloeddruk wordt gemeten, en navraag wordt gedaan naar mogelijke bijwerkingen, cardiovasculaire uitkomsten, en ziekenhuisopnames. Ook zal de kwaliteit van leven worden geregistreerd. Er is geen risico verbonden aan deze controles. De controles zullen plaatsvinden tot de studie geëindigd is, 3 jaar na inclusie van de laatste patient. De patient zal daardoor 3-5 jaar in de studie zitten, afhankelijk van het moment van inclusie. Er zullen tenminste 9 en maximaal 13 controlebezoeken plaatsvinden (inclusief de screening-, baseline- en follow-up controles).

Het scannen van het aneurysma zal plaatsvinden in het kader van de patiëntenzorg en is dus geen onderzoeksverrichting.

Patiënten in de behandelingsgroep worden geïnstrueerd hoe ze de gepseudonymiseerde bloeddruk metingen online kunnen uploaden naar een centrale database.

Contactpersonen

Publiek

Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim

Seminarstraße 2 2
Heidelberg D-69117
DE

Wetenschappelijk

Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim

Seminarstraße 2 2
Heidelberg D-69117
DE

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)

- Patiënt met tenminste een intraduraal, sacculair ongeruptureerd aneurysma bij wie besloten is om niet te intervenieren d.m.v. preventieve neurochirurgische of endovasculaire aneurysmabehandeling en die op regelmatige basis gemonitord worden voor aneurysmagroei
- 18 jaar of ouder
- Laatste aneurysma imaging d.m.v. CTA of MRA in de afgelopen 3 maanden
- Begrijpt de aard en de individuele consequenties van de trial
- Niet wilsonbekwaam
- Geschreven informed consent (moet beschikbaar zijn voor inclusie in de trial)
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: adequate anticonceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alle niet sacculaire aneurysmata, of aneurysmata gerelateerd aan een arterioveneuze malformatie
- Dagelijks acetylsalicylzuur die reeds voor een andere indicatie wordt voorgeschreven
- Gebruik van een vitamine K antagonist of direct werkende orale anticoagulantia (DOAC) bij baseline
- Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur of een ander

medicijn met een gelijkende chemische structuur of voor een hulpstof die aanwezig is in de farmaceutische vorm van acetylsalicylzuur

- Voorgeschiedenis van astma geïnduceerd door acetylsalicylzuur of andere anti-inflammatoire medicijnen
- Andere contra-indicaties voor acetylsalicylzuur die nog niet genoemd zijn, in een dosering van 100 mg/dag (bv. stollingsziekten, maagzweren en/of darmzweren, acuut leverfalen of nierfalen, ernstig hartfalen, behandeling met methotrexaat in een dosering van 15 mg/week of meer)
- Gebruik van een andere plaatjesaggregatieremmer, die in combinatie met acetylsalicylzuur een onacceptabel risico geeft op bijwerkingen/complicaties
- Chronische nierziekte stadium IV en V (GFR <30 mL/min/1.73 m²)
- Zwangerschap en borstvoeding
- Deelname aan een andere klinische trial
- Levensverwachting <3 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-04-2018
Aantal proefpersonen:	355
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Bloeddruk meter
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Ascal
Generieke naam:	Acetylsalicylzuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-517236-22-00
EudraCT	EUCTR2017-000514-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03063541
CCMO	NL63115.041.17