

CIAO@TBI: Complement Inhibitie: Aanval op Ontsteking na Traumatisch Hersenletsel

Gepubliceerd: 25-02-2020 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514488-24-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Patiënten met traumatisch hersenletsel krijgen de eerste dagen na het ongeluk een ontstekingsreactie in de hersenen. De hersenen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Letsels NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52831

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIAO@TBI

Aandoening

- Letsels NEG
- Verhoogde intracraniale druk en hydrocephalus

Synoniemen aandoening

Traumatisch Hersenletsel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Hersenstichting ,Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complement systeem, Klinische trial, Ontsteking, Traumatisch Hersenletsel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Effectiviteit: Therapy Intensity Level (TIL) schaal. Deze schaal is ontstaan als surrogaat voor intracraniele druk verandering. Het meet het aantal behandelingen dat is uitgevoerd om de intracraniele druk te verlagen. Deze schaal bestaat uit acht intracraniele druk verlagende behandelingen. De gemiddelde TIL score wordt berekend aan de hand van de dagelijkse score over vier dagen. De dagelijkse score wordt berekend op basis van de hoogste score van ieder item (van de acht) voor die dag. Hierdoor ontstaat een score voor de maximale therapeutische intensiteit voor intracraniele druk behandeling van die dag. Door middel van 'gatekeeping' is de co-primaire uitkomstmaat GOSE na 6 maanden. Deze uitkomstmaat mag alleen getoetst worden bij significantie van TIL om de klinische vooruitgang en herstel van deze patienten te testen.

- Veiligheid: aangezien dit een fase II trial is, zal het primaire veiligheid uitkomstmaat bestaan uit het aantal complicaties tijdens ziekenhuisopname per patient. Deze complicaties bestaan uit o.a. infecties, trombose, hypersensitiviteit reactie, virussen, hyperglykemie en mortaliteit. Patiënten worden dagelijks door ICU artsen worden gecheckt voor deze complicaties (SAEs). Daarnaast zullen vitale functies worden gemeten en bijwerkingen van Cinryze meteen worden opgespoord.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten worden gemeten tijdens opname tot 12 maanden na ontslag:

Tijdens opname:

- Verhoging van ICP
- CT scan midline shift
- Mortaliteit
- Neurologische schade markers (BANYAN)
- Complement activiteit gemeten met assays
- Genafwijkingen (Paxgene buis)
- Beademings dagen
- ICU dagen

Tijdens ontslag:

- GOS-E (vragenlijst)
- Aantal ziekenhuis dagen
- Ziekenhuisontslag

Tijdens follow-up:

- GOS-E (vragenlijst)
- QoLiBri (vragenlijst)
- SF 36 (vragenlijst)
- EQ-5D-5L f (vragenlijst)
- Kosten-effectiviteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na traumatisch hersenletsel (TBI) ontstaat de eerste dagen na het ongeluk een ontstekingsreactie in de hersenen. Deze ontsteking in het hersenweefsel zorgt voor extra schade en is nauwelijks te behandelen. De druk in de hersenen bouwt op doordat de ontstekingsreactie leidt tot zwelling. Deze zwelling gaat gepaard met een invasie van afweercellen in de hersenen waardoor steuncellen in de hersenen ontregeld raken en zenuwcellen afsterven. Dit veroorzaakt blijvend functieverlies. Zelfs als de patiënt hersteld lijkt, is er door chronische ontsteking een sterk verhoogde kans op ziekte zoals dementie later in het leven. De gevolgen van deze zogenoemde neuroinflammatie zijn vaak dramatisch voor de patiënt op korte en lange termijn. Onderzoek van ons en anderen heeft aangetoond dat het complement systeem, een aangeboren deel van het afweersysteem, een kritieke rol speelt bij de regulatie van de ontstekingsreactie. Remming van het complement systeem is zeer effectief in het vertragen van deze reactie. Complement remming in de hersenen kan bereikt worden door via het bloed een remmer toe te dienen. Wij willen in dit project complement remmen door Cinryze toe te dienen in een gerandomiseerde klinische trial. Cinryze remt het complement systeem en is een goedgekeurd medicijn in de kliniek. Wij verwachten dat deze behandeling met Cinryze de ontsteking van de hersenen de eerste dagen na het ongeluk kan vertragen, waardoor vervolgschade in de hersenen na het ongeluk kan worden voorkomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514488-24-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Patiënten met traumatisch hersenletsel krijgen de eerste dagen na het ongeluk een ontstekingsreactie in de hersenen. De hersenen zwellen op en komen klem te zitten in de schedel. Dit levert vaak vervolgschade op waar de patiënt later veel last van kan hebben. Voorbeelden hiervan zijn functieverlies, zoals een verlamming of een onvermogen te praten, en een grotere kans op dementie. Er bestaat nog geen goede behandeling om de ontsteking na een hersentrauma te verminderen. Uit ons wetenschappelijk onderzoek op dieren is gebleken dat het complement systeem verantwoordelijk is voor de ontsteking in de hersenen na een ongeluk. Wij denken dat dit in mensen ook zo werkt en dat remming van het complement systeem de klachten van de patiënt kan verminderen. Kortom, wij willen een bestaand geneesmiddel dat het complement systeem remt (Cinryze) testen om de ontsteking in de hersenen te verlagen, met als doel een lagere sterfte en een beter herstel van de patiënt.

Hypothesen:

- Een vertraging van de ontsteking geeft een betere kans op herstel na

traumatisch hersenletsel doordat de druk in de schedel lager wordt

- Tijdelijke remming van het complement systeem is gunstig doordat dit de ontstekingsreactie in de hersenen vertraagt.
- Activatie van het complement systeem veroorzaakt een ontstekingsreactie in de hersenen na hersentrauma.

Vragen:

- Vermindert een behandeling met complement remmer Cinryze de druk in het hoofd meer na een traumatisch hersenletsel als we dit vergelijken met patiënten die alleen standaard zorg krijgen?
- Vermindert een behandeling met complement remmer Cinryze de kans op overlijden en de kans op ernstige complicaties na een traumatisch hersenletsel als we dit vergelijken met patiënten die alleen standaard zorg krijgen?
- Is de mate van het herstel op korte en lange termijn beter bij patiënten die behandeld worden met Cinryze als we dat vergelijken met patiënten die standaard zorg krijgen?
- Hoe gedraagt het complement systeem zich in de patiënten in de dagen na het hersentrauma?

Onderzoekopzet

Het primaire doel van dit project is om te bepalen of complement remming een therapeutische waarde heeft voor patiënten met hersenletsel. Daarom willen wij Cinryze, een goedgekeurd medicijn voor een andere aandoening, testen in een klinische trial. Dit geneesmiddel is een natuurlijke complement remmer die uit menselijk bloed wordt geïsoleerd door de Nederlandse bloedbank. We stellen voor om een dubbel blind gerandomiseerde klinische trial te doen waarbij patiënten met hersenletsel die zijn opgenomen in het LUMC (Leiden), het HMC (Den Haag) en Erasmus (Rotterdam) en AUMC (Amsterdam) worden verdeeld in twee groepen. Na verkrijgen van toestemming om deel te nemen aan de studie, krijgt één groep éénmalig Cinryze intraveneus ingespoten binnen 12 uur na het trauma. De andere groep krijgt een placebo ingespoten. De patiënten en de artsen weten niet welk middel is gegeven. Alleen in geval van nood kan achterhaald worden wie welke behandeling heeft gekregen. Alle patiënten krijgen verder standaard zorg. De uitkomsten, vergeleken tussen beide groepen, zijn: de druk in het hoofd, hoeveel patiënten overleven en hoeveel patiënten ernstige complicaties krijgen door de ontstekingsreactie in de hersenen. Daarnaast meten we door middel van bloedmonsters hoeveel neurologische schade er is en hoe het complement systeem zich gedraagt na het ongeluk. Als patiënten een drain geplaatst krijgen in het kader van standaard zorg, zullen we ook enkele buizen liquor afnemen. Patiënten die herstellen worden een jaar gevolgd en de mate van herstel en kwaliteit van leven wordt bepaald door middel van vragenlijsten tijdens ontslag uit het ziekenhuis, na 3, 6 maanden en 12 maanden. Gedurende twee jaar worden patiënten geworven en de studie stopt een jaar na inclusie van de laatste patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Cinryze (6000 IU): Cinryze is een C1-esteraseremmer afkomstig van humaan plasma. De primaire functie van Cinryze is om de activatie van de complement routes te reguleren. Deze regulatie wordt gedaan door inactivatie van C1 waardoor C1r en C1s niet kunnen binden. Deze twee enzymen zijn nodig voor activatie van de klassieke route van het complement systeem. Daarnaast reguleert het de intrinsieke coagulatie route door inactivatie van kallikreïne en factor XIIa. Zonder deze remmer zorgt activatie van deze routes voor de productie van peptide bradykinine. Daarom is Cinryze goedgekeurd voor de behandeling en van angio-oedeemaanvallen bij volwassenen en kinderen met hereditair angio-oedeem (HAE). Dit is een erfelijke ziekte waarbij aanvalsgewijs zwellingen ontstaan. Momenteel is er nog geen indicatie voor Cinryze bij patiënten met traumatisch hersenletsel. Door middel van deze studie gaat worden gekeken of Cinryze het complement systeem genoeg onderdrukt. Met goed resultaat, kunnen verdere hersenschade en ernstige onvoorziene gebeurtenissen bij de behandeling van toekomstige patiënten met traumatisch hersenletsel worden voorkomen. - Placebo: 0.9% NaCl in dezelfde dosis als Cinryze

Inschatting van belasting en risico

De behandeling bestaat uit een intraveneuze injectie met Cinryze. Cinryze heeft momenteel als indicatie aangeboren angio oedeem. Aangezien het een humaan bloedproduct is kan het niet worden gebruikt bij mensen die sensitief zijn voor bloedproducten. Aangezien het gaat om bloedproducten kan niet worden uitgesloten dat er bepaalde virussen/pathogenen worden overgegeven, hoewel deze kans erg klein is. Door het onderdrukken van het complement systeem ontstaat een vergrootte kans voor infecties en meningitis. Deze kans wordt ook klein geacht omdat het systeem maar kort wordt onderdrukt aangezien deze bijwerkingen ook niet voorkomen bij patiënten die het gebruiken voor angio oedeem. Een vertraging van de coagulatie tijd is mogelijk waardoor de kans op trombose groter is. Daarnaast zijn er milde bijwerkingen van het medicijn zoals misselijkheid, huiduitslag en diarree die mogelijk kunnen ontstaan. Ondanks deze mogelijke bijwerkingen is uit andere trials met dezelfde of hogere dosissen van C1-inh gebleken dat het een erg veilig medicament is. Aangezien toestemming voor het onderzoek binnen 12 uur moet gebeuren ivm de werkzaamheid van Cinryze moeten er snel beslissingen worden genomen in de eerste hectische uren. Dit kan belastend zijn mocht de familie aanwezig is en anders via deferred consent. Als Cinryze werkzaam is en de resultaten goed zijn kan de complement remming zorgen voor een vertraging van de ontstekingsreactie na traumatisch hersenletsel. Deze vertraging kan zorgen voor een verbetering van de klinische uitkomst van deze patiënten. Monitoring van de patiënten kan in het voordeel zijn van de patient en daarnaast kan de informatie die wordt verkregen van dit onderzoek zorgen voor betere behandeling van patiënten met traumatisch hersenletsel in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- Klinische diagnose van traumatisch hersenletsel met GCS < 13 (met intracraniale verandering op CT)
- ICP geplaatst voor monitoring en behandeling van verhoogde druk voor ten minste 24 uur
- Leeftijd ≥ 18

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een niet-traumatische oorzaak van lage GCS bij opname (bv. toxisch, cardiaal)
- Niet verwacht om meer dan 24 uur na opname te overleven
- Hersendood tijdens opname
- Onbekwaam voor opname
- Voorgeschiedenis met sensibiliteit voor bloed producten of Cinryze
- Voorgeschiedenis van aangeboren angio-oedeem
- Voorgeschiedenis van trombose
- Zwangeren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-04-2021
Aantal proefpersonen:	106
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	C1-esterase remmer
Generieke naam:	CINRYZE
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29423
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-514488-24-01
CTIS	CTIS2024-514488-24-02
EudraCT	EUCTR2020-000140-58-NL
CCMO	NL72551.058.20
OMON	NL-OMON29423