

Aktuelle Studien NCH/Neurologie/Neurointensivmedizin

zusammengestellt von Dr. Sylvia Bele



Neurogenic Myocardial and Lung Injury in SAH Patients

Prospektive Kohorten-Beobachtungsstudie der Medical University of Silesia, Katowice/Polen

Schwere Schädel-Hirn-Schädigungen werden häufig von neurogenen Myokard- oder Lungenproblemen begleitet. Als Ursache werden aktuell oft Zelltoxizität und Ausschüttung von Katecholaminen genannt. Allerdings ist bis heute nur wenig untersucht, ob die Schwere der Hirnschädigung nach einer Subarachnoidalblutung das Ausmaß der neurogenen extrakraniellen Organschädigungen beeinflusst.

Diese Studie untersucht folgende Hypothese: " Die myokardiale- und die Lungenschädigung bei SAB Patienten steht zeitlich im Zusammenhang mit einem Anstieg der Metanephrinkonzentration im Urin"

Im Rahmen der Studie werden 30 Patienten mit Subarachnoidalblutung alle 12 Stunden bezüglich kardialer Marker (siehe Tabelle) und bezüglich einer Verschlechterung der respiratorischen Situation, definiert durch die Notwendigkeit einer invasiveren Beatmung und entsprechender Blutgasparameter, untersucht. Dies wird dann mit der Metanephrinkonzentration in 12h-Sammelurin verglichen.



Condition or disease 	Intervention/treatment 
Myocardial Injury	Diagnostic Test: hs-TnT (high-sensitive cardiac troponin T) plasma concentration
Lung Injury	Diagnostic Test: CK-MB (creatine kinase myocardial band) plasma concentration
Subarachnoid Hemorrhage	Diagnostic Test: CPK (creatine phosphokinase) plasma concentration Diagnostic Test: NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) plasma concentration Diagnostic Test: Metanephrine concentration in urine

Aktueller Stand: Rekrutierung gerade begonnen

The Fight INflammation to Improve outcome after aneurysmal Subarachnoid HEmorrhage (FINISHER)

Hierbei handelt es sich um eine prospektive randomisierte interventionelle Phase III Multizenterstudie. Diese Studie stellt die sekundäre Schädigung nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, die durch zerebralen Vasospasmus zur „verzögerten zerebralen Ischämie“ führt, als Ziel der Intervention in den Mittelpunkt. Allerdings ist der Fokus nicht direkt auf vasokonstriktive Stoffe oder die Blockade von Rezeptoren direkt an den großen Gefäßen gerichtet, sondern interessanterweise auf inflammatorische Prozesse. Diesen wird seit längerem ein Einfluss auf das Entstehen eines Vasospasmus und auch auf das Outcome nach SAB zugeschrieben. Trotzdem gibt es bislang keinerlei positive Empfehlung zur Anwendung von Glukokortikoiden nach SAB. Diese Studie soll zeigen, ob es Patientengruppen nach SAB gibt, die von einer antiinflammatorischen Therapie profitieren.

Im Rahmen der FINISHER Studie erfolgt die Placebo-kontrollierte Gabe von Dexamethason nach in der Tabelle genannten Aufteilung.

Arm 	Intervention/treatment 
Experimental: Experimental arm 3 x 8 mg (2 ml) dexamethasone daily for days 1-7 and 1 x 8 mg (2 ml) dexamethasone daily for days 8-21 in addition to aneurysm treatment and best medical intensive care of SAH patients	Drug: Dexamethasone 3 x 8 mg dexamethasone daily for days 1-7 and 1 x 8 mg dexamethasone daily for days 8-21
Placebo Comparator: Control arm 3 x 2 ml Placebo daily for days 1-7 and 1 x 2 ml Placebo daily for days 8-21 in addition to aneurysm treatment and best medical intensive care of SAH patients	Drug: Placebo 3 x 2 ml Placebo daily for days 1-7 and 1 x 2 ml Placebo daily for days 8-21

Primäres Outcome: Modified Rankin Scale (mRS) 6 Monate nach SAB, dichotomisiert in gutes Outcome mRS 0-3 und schlechtes Outcome mRS 4-6.

Ein/Ausschlusskriterien:

Ages Eligible for Study:	18 Years and older (Adult, Older Adult)
Sexes Eligible for Study:	All
Accepts Healthy Volunteers:	No

Criteria

Inclusion Criteria:

1. Male or female subjects, equal or older than 18 years old
2. Written consent to participate in the study by the patient or his legal representative (emergency inclusion by next of kin or consultant physician under the responsibility of the principal investigator is possible)
3. Confirmed diagnosis of aneurysmal SAH and onset within 48 hours before inclusion.

Exclusion Criteria:

1. SAH due to any other cause than aneurysm rupture (e.g. traumatic, arteriovenous malformation (AVM), fistula, dissection)
2. Any condition that, in the judgement of the Investigator, could impose hazards to the patient if study therapy is initiated or affects the participation of the patient in the study
3. Patients with obvious evidence of irreparable brainstem or thalamic injury
4. Patients with foreseeable difficulties to attend follow-ups adequately
5. Subjects with a physical or psychiatric condition which at the investigator's discretion may put the subject at risk, may confound the trial results, or may interfere with the subject's participation in this clinical trial
6. Current positive pregnancy test (e.g. β -HCG test in serum)
7. Known history of hypersensitivity to the investigational drug or to drugs with a similar chemical structure
8. Severe infectious diseases
9. Known angle-closure or open angle glaucoma
10. Known ulceration in the gastro-intestinal tract
11. History of gastro-intestinal bleeding
12. Long-term treatment with corticosteroids prior SAH

Geplant: 334 Patienten

Stand: Rekrutierung läuft

BONANZA Trial

Die BONANZA Studie ist eine Parallelstudie zum BOOST III Trial. Auch hier wird in einer interventionellen randomisierten Phase III Multizenterstudie der Einfluss einer PbtO₂- und ICP-gesteuerten Therapie mit der rein ICP-gesteuerten Therapie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) verglichen. Die Therapiesteuerung ist hierbei die gleiche wie im BOOST III Trial mit drei pathophysiologischen Prozessen und deren Management:

1. Isolierter intrakranieller Druckanstieg (ICP) > 22 mmHg bei P_{bt}O₂ > 20 mmHg
1. Isolierte Hypoxie mit P_{bt}O₂ < 20 mmHg bei ICP < 22 mmHg
2. Paralleler Anstieg ICP > 22 mmHg und P_{bt}O₂ < 20 mmHg

Inclusion/Exclusion Criteria (Datenquelle: WHO)

Inclusion criteria: Patients >17 years who have suffered a non-penetrating severe TBI and who require ICP monitoring (in the judgement of the treating clinician).

Minimum age: 18 Years

Maximum age: No limit

Sex: Both males and females

Exclusion criteria: Contraindication to placement of ICP monitor (e.g. uncorrectable coagulopathy). Pregnancy
Bilaterally absent pupillary response (in the absence of confounders) Refractory hypotension despite medical attention
Refractory hypoxia despite medical attention Non-survivable injury in view of treating clinician Known inability to perform ADLs without assistance prior to injury. 12 hours has elapsed since time of injury. CNS disease that is likely to impair accurate PbtO₂ measurements (prior TBI, SAH, or neoplasm).

Diese Studie läuft parallel zur BOOST III Studie. Dies zeigt, dass der P_{bt}O₂ Wert bei schwerer Hirnschädigung in der Neurointensivmedizin einen hohen Stellenwert hat.

Geplant: 840 Patienten

Stand: Rekrutierung läuft

Hinweisen möchte ich zudem auf ein interessantes Projekt, obwohl die Rekrutierung abgeschlossen ist:

Die SANO Studie

Bei der SANO Studie handelt es sich um eine multizentrische Cluster-randomisierte kontrollierte pragmatische Interventionsstudie zur Verbesserung der Sekundärprävention im ersten Jahr nach ischämischem Schlaganfall. Dazu wird untersucht, ob ein strukturiertes, sektoren- und berufsübergreifendes Nachsorgeprogramm geeignet ist, um das Auftreten erneuter Schlaganfälle oder ähnlicher Ereignisse zu verringern. Zudem sollen schlaganfallassoziierte Komplikationen besser behandelt oder ganz vermieden werden können. Langfristig soll damit eine Verbesserung der Regelversorgung bei der Schlaganfallnachsorge erreicht werden.

Diese Form der Forschung ist ebenfalls für die Intensivstationen wichtig, da dadurch das Gesamtoutcome verbessert werden kann.

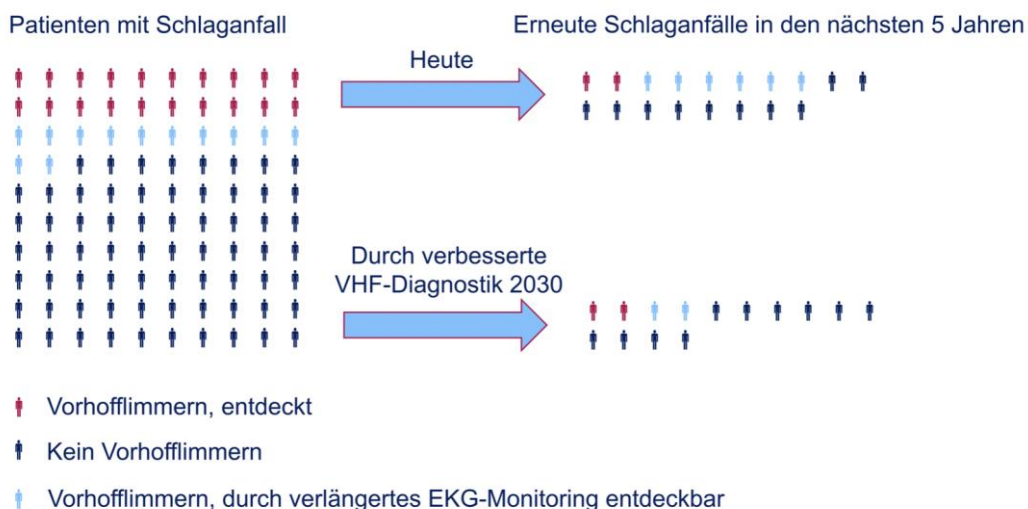
Stand: Rekrutierung abgeschlossen, Ergebnisse werden 2023 publiziert.

Find AF-2 Studie

Studien wie die NAVIGATE ESUS und RE-SPECT-ESUS und die ATTICUS Studie (Vergleich von direkten Antikoagulantien (DOAKs) und Thrombozytenaggregationshemmer ASS bei Embolic Stroke of Unknown Source (ESUS)) haben in ihren Ergebnissen bzw. Zwischenauswertung (führte zu Abbruch von ATTICUS) gezeigt, dass bei Patienten mit kryptogenen oder embolischen Schlaganfällen unklarer Herkunft (ESUS) eine schlichte orale Antikoagulation keine geeignete Strategie zur Sekundärprophylaxe darstellt. Daher rückte das Prinzip der personalisierten Schlaganfallprophylaxe über die Identifizierung von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wieder in den Fokus. Vorhofflimmern führt in der Regel zur Umstellung der Sekundärprophylaxe von ASS auf ein DOAK. Offen ist hierbei, ob durch einen früheren Beginn mit einer oralen Antikoagulation auch tatsächlich die Rezidiv-Schlaganfallrate gesenkt werden kann.

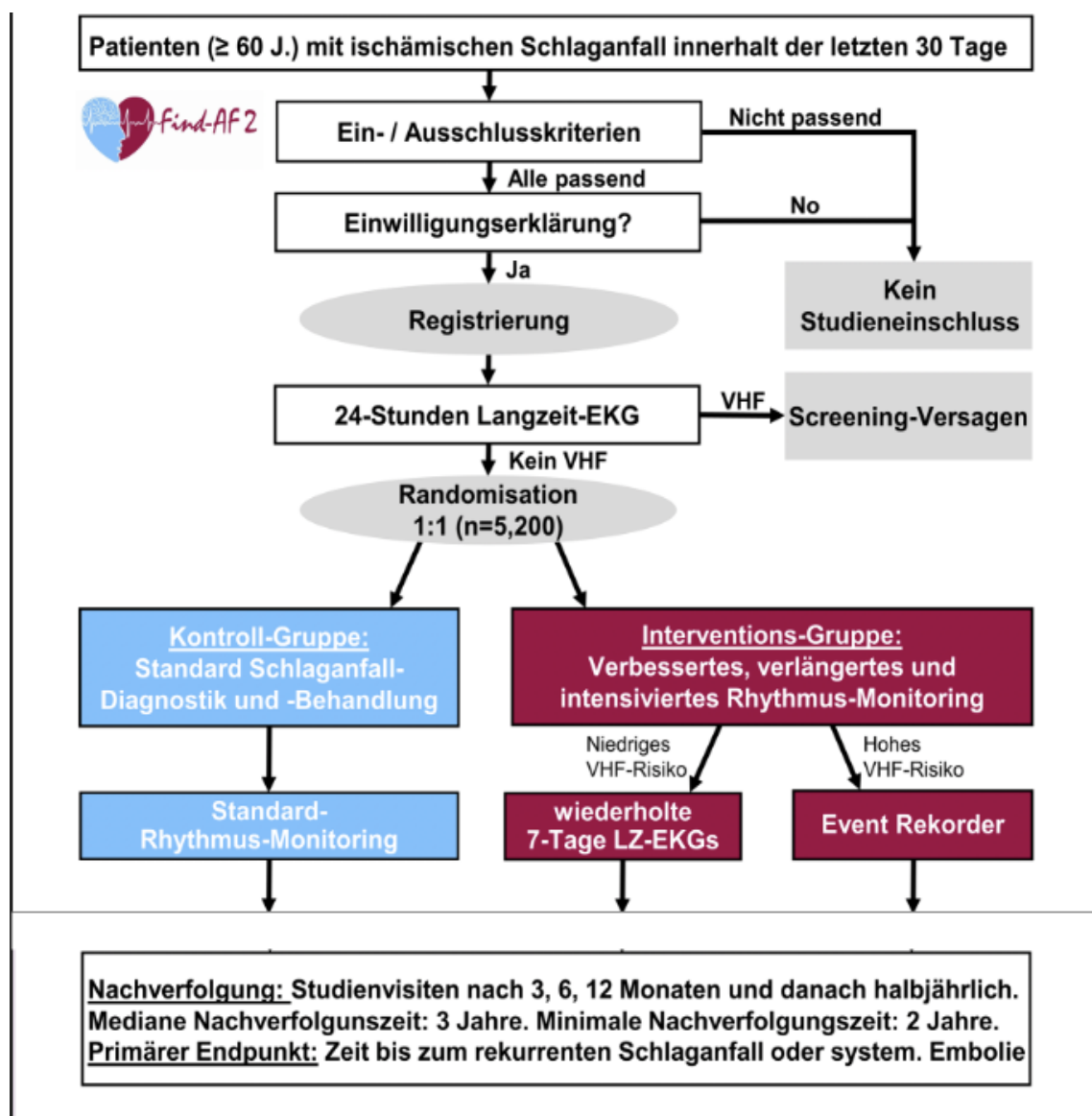
Darauf zielt die Find AF-2 Studie ab. Die untenstehende Grafik stellt die Hypothese dar, wie viele Rezidivschlaganfälle durch die verbesserte Diagnostik des Vorhofflimmerns und entsprechend frühere orale Antikoagulation verhindert werden könnten.

Vorhofflimmern als Ursache des Schlaganfalles (Patienten über 60 Jahre)



Bei der Find AF-2 Studie handelt es sich um eine randomisierte prospektive Multizenterstudie. Nach der Randomisierung (siehe unten) werden die Patienten entweder in die Kontroll-Gruppe und die Interventions-Gruppe eingeteilt. Die Kontroll-Gruppe unterzieht sich nur der Standarddiagnostik und Behandlung des Schlaganfalls sowie einem Standard-Rhythmusmonitoring. In der Interventionsgruppe erfolgt ein verbessertes und verlängertes Rhythmusmonitoring sowie bei niedrigem VHF Risiko wiederholte Langzeit-EKGs und bei hohem Risiko die Aufzeichnung mittels Eventrecorder. Primäres Outcome ist das erneute Auftreten eines Schlaganfalles oder einer systemischen Embolie.

Die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Studienablauf (Flow Chart) finden sich in der untenstehenden Grafik. Sehr erfreulich ist hierbei auch die Nachbeobachtungszeit, die sich nicht wie üblich nur auf 3-6 Monate, sondern auf eine minimale Nachverfolgungszeit von 2 Jahren erstreckt.



Ein-und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

1. Kürzlicher symptomatischer ischämischer Schlaganfall jeglicher Ätiologie (plötzliches fokales neurologisches Defizit, das >24 Stunden andauert und mit dem Gebiet einer Hirnarterie übereinstimmt) und/oder eine entsprechende Läsion in der Hirnbildgebung* innerhalb der letzten 30 Tage

*Eine korrespondierende Läsion kann z.B. eine akute Läsion in der DWI des MRTs, des nativen CT, in der CT-Perfusion (CTP) oder der Nachweis eines frischen Verschlusses oder intravaskulären Thrombus in der Angiographie (CTA, MRA, DSA) sein.

1. Alter \geq 60 Jahre
2. Patient ohne oder mit nur geringer Behinderung (modifizierter Rankin-Skalenwert \leq 2) vor Beginn der Schlaganfallsymptome
3. Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien

1. Vorhofflimmern/-flattern – bekannt oder Nachweis von im Aufnahme-EKG
2. Indikation oder Kontraindikation für orale Antikoagulation zum Zeitpunkt der Randomisation
3. Intrazerebrale Blutungen in der Anamnese
4. geplantes EKG-Monitoring > 7 Tage (Holter-EKG, Loop-Rekorder, etc.)
5. Implantierter Schrittmacher, Defibrillator oder Loop-Rekorder
6. Fehlende Bereitschaft zur Einnahme oraler Antikoagulantien bei entsprechender Indikation
7. Ipsilaterale Stenose der Carotisarterie zum Zeitpunkt des Schlaganfalls, die einer Operation oder Intervention bedarf
8. Z. n. Karotisendarteriektomie oder perkutaner Stent-Intervention einer cervikalen oder Hirnarterie innerhalb der letzten 30 Tage
9. Lebenserwartung < 1 Jahr aus anderen Gründen als Schlaganfall
10. Patienten unter gesetzlicher Aufsicht oder Vormundschaft

12. Teilnahme an anderen randomisierten interventionellen Studien
13. vermutete fehlende Compliance

Swiss Trail of decompressive Craniectomy versus best Medical Treatment of Spontaneous Supratentorial Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial (SWITCH Trial)

Hierbei handelt es sich um eine offene interventionelle Multizenterstudie, die bereits seit langem geplant war und aktuell in vielen Zentren (38) rekrutiert.

Die spontane intrazerebrale Blutung ist die schwerste Form des „Schlaganfalls“ mit einer Mortalität von 52% innerhalb der ersten 30 Tage. Nach wie vor ist die optimale Behandlung dieser schweren Erkrankung nicht einheitlich geregelt. Die operative Ausräumung der Blutung hat in Studien (STICH und STICH II) keinen Einfluss auf das Outcome gezeigt, was man auf das additive Trauma der operativen Revision zurückführte. Daher sind bei dem schlechten Outcome neue Therapiestrategien dringend notwendig.

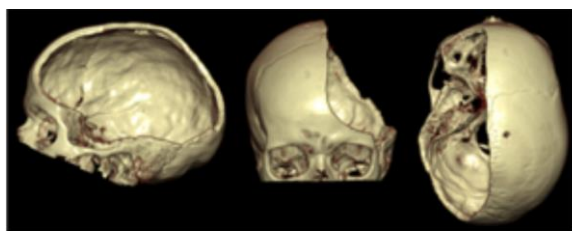
Die Dekompressionskraniektomie hat bei raumfordernden Hirninfarkten recht gute Ergebnisse (DESTINY, HAMLET, DECIMAL) mit höherer Überlebensrate bei einem allerdings höherem Anteil von Patienten mit schlechtem Outcome gezeigt.

Die SWITCH Studie soll untersuchen, ob die Dekompressionskraniektomie zur Entlastung des intrakraniellen Druckes bei intrazerebralen Blutungen in Verbindung mit der bestmöglichen konservativen Therapie einen Vorteil gegenüber der rein konservativen Therapie hat.

Das Ziel der Studie ist herauszufinden, ob die kombinierte Therapie der rein konservativen Therapie überlegen ist.

Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Arme der SWITCH Studie

Arm ①	Intervention/treatment ②
Experimental: Decompressive craniectomy and best medical treatment Decompressive craniectomy and best medical treatment	Procedure: Decompressive craniectomy (DC) and best medical treatment Decompressive craniectomy: All patients in the treatment group will receive DC of at least 12 cm according to institutional guidelines and a published surgical protocol. Best medical treatment: Best medical treatment is based on American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) and European Stroke Organisation (ESO) as published in the current protocol from 2010 and 2014 respectively.
Active Comparator: Best medical treatment Best medical treatment	Procedure: Best medical treatment Best medical treatment is based on American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) and European Stroke Organisation (ESO) as published in the current protocol from 2010 and 2014 respectively.



3D-computed-tomography (CT) reconstruction of the skull after decompressive craniectomy from three different perspectives

Dieses Bild soll die geplante Größe (mindestens 12 cm) der Kraniektomie demonstrieren.

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 und ≤ 75 Jahre
- Akutes Schlaganfallsyndrom als Folge einer intrazerebralen Blutung
- Stammganglien- oder Thalamusblutung, auch mit lobärer Ausdehnung oder Ventrikeleinbruch oder Einbruch in Subarachnoidalraum
- GCS < 14 und > 7
- NIHSS ≥ 10 und ≤ 30
- Operative Versorgung innerhalb 72 h möglich
- Hämatomvolumen ≥ 30 ml und ≤ 100 ml

Ausschlusskriterien:

- Intrakranielles Aneurysma, AV Malformation, Hirntumor, Trauma oder Einblutung nach Thrombolyse bei Stroke
- Kleinhirn- oder Hirnstammb Blutung
- Reine Lobärblutung
- Patienten mit schwersten Vorerkrankungen und Patienten mit GCS < 7

Primäres Outcome:

- modified Rankin Scale (mRS) nach 6 Monaten

Sekundäre Outcome Untersuchungen:

- Mortalität nach 7 und 30 Tagen sowie nach 6 und 12 Monaten
- mRS 0-3 vs 4-6 nach 30 Tagen, 6 und 12 Monaten
- Veränderung im mRS score nach 6 und 12 Monaten
- Quality of Life nach 6 und 12 Monaten
- Tod und intrakranielle Blutung intraoperativ

Stand: Rekrutierung läuft aktuell in 38 Zentren

Update Studien 2021:

REACT Studie

Rekrutierung abgeschlossen, Auswertung läuft und Ergebnisse sollen 2023 publiziert werden

BOOST III

Rekrutierung zu 70 % abgeschlossen, geplantes Ende der Rekrutierung Mitte 2023

DON'T PERISH

Rekrutierung läuft, aktuell > 750 Patienten eingeschlossen

Autorenkontakt:

Dr. med. Sylvia Bele, IFAANS

Präsidium der DGNI (Beisitzerin)

E-Mail: sylvia.bele@ukr.de