

## Wichtige Multicenterstudien in der Neurochirurgie/Neurologie

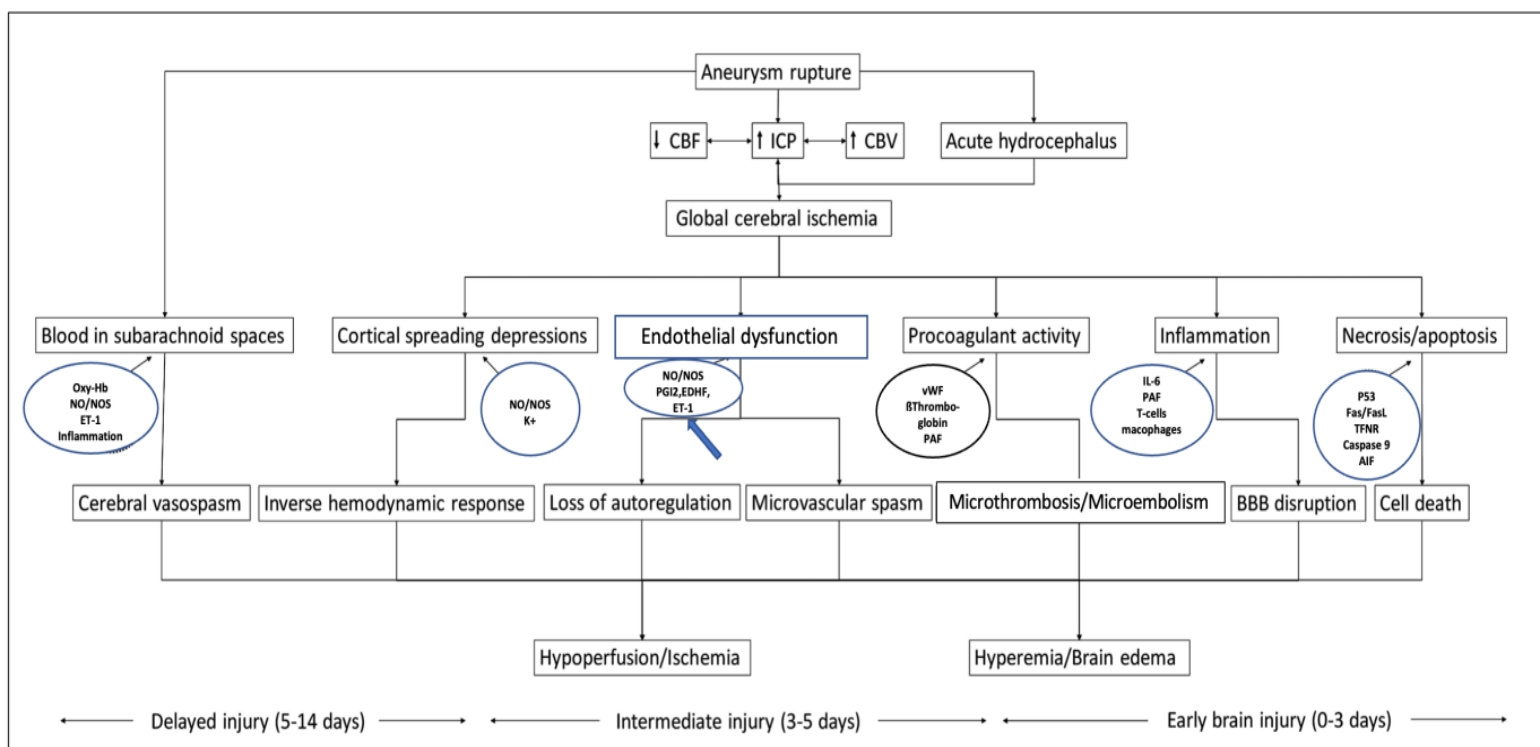
### 1. prevention and treatment of vasospasm with clazosentan= REACT-Studie (Idorsia)

Es handelt sich hierbei um eine prospektive, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Multicenter Phase III-Doppelblindstudie, die weltweit läuft und bei der insgesamt 400 Patienten mit SAB WFNS I-IV eingeschlossen werden sollen.

Clazosentan ist ein selektiver Endothelin 1a Rezeptor Antagonist, der in vorangegangenen Studien einen signifikanten Einfluss auf den zerebralen Vasospasmus(CV) gezeigt hat und diesen in der Angiographie weitgehend aufheben kann.

Die Anwendung erfolgt in zwei Patientengruppen, einmal zur Prävention eines CV bei Hochrisiko-Patienten (Fisher Grad III) prophylaktisch oder zur Therapie eines Frühspasmus, allerdings mit nur leichter Symptomatik, d.h. ein Studieneinschluss findet erst bei Auftreten eines CV statt.

Der Zielpunkt liegt auf der Prävention bzw. der Behandlung zerebraler Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) mit dem primären Endpunkt der Verbesserung des neurologischen Outcomes im Vergleich zur Kontrollgruppe.



Therapiebeginn ist entweder innerhalb 96 h nach SAB oder wenn Vasospasmus nachgewiesen wurde. Therapiedauer ist mindestens 10 Tage (10x24 h) bis maximal 14 Tage nach Randomisierung. Angewandt wird nur eine Dosierung mit 15mg/h. Die Auswertung erfolgt mittels engmaschiger neurologischer Kontrollen und die Outcomeauswertung nach 3 und 6 Monaten mittels MoCa Score sowie Quality of Life Testung.

Aktuell läuft noch die Rekrutierung, da durch die CoViD 19 Pandemie eine deutliche Verzögerung der Rekrutierung auftrat.

## 2. Studie zur Permissiven Hyperkapnie nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB)

Es handelt sich um eine zweiarmige, randomisierte, für Patienten und Untersucher geblindete Multizenterstudie zur Evaluation der Effektivität einer kontrollierten intermittierenden Hyperkapnie bei Patienten mit aSAB und Vasospasmus (Prof. Westermaier, Dr. Lilla).

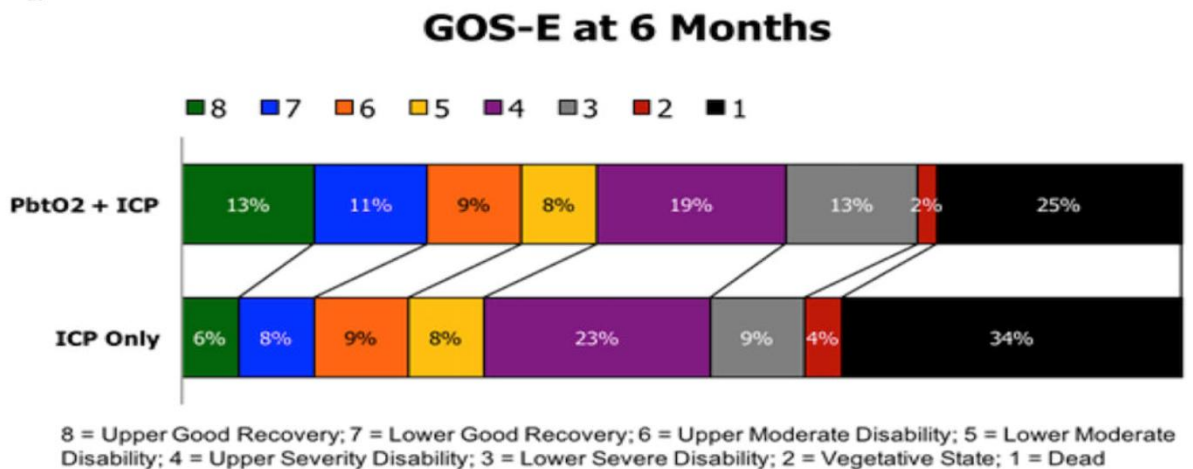
Bei kontrolliert beatmeten Patienten wird der PaCO<sub>2</sub> unter Kontrolle des intrakraniellen Druckes zweimal pro Tag auf Werte zwischen 55 – 60 mmHg für 45 Minuten angehoben. Begonnen wird am Tag 4 nach Subarachnoidalblutung und die Studie endet an Tag 14 nach aSAB. Die Studie macht sich die Autoregulation des Gehirns zu Nutze und zielt auf die Verbesserung des zerebralen Blutflusses und damit auf die Vermeidung einer Delayed Cerebralschmia (DCI) ab. Untersucht werden das Auftreten einer DCI sowie das Outcome der entsprechenden Gruppen. Geplant ist die Analyse von insgesamt 110 Patienten.

Stand: Initiierung der teilnehmenden Zentren ab 2021

## 3. Brain Oxygen Optimization in Severe TBI =BOOST III Studie bei Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

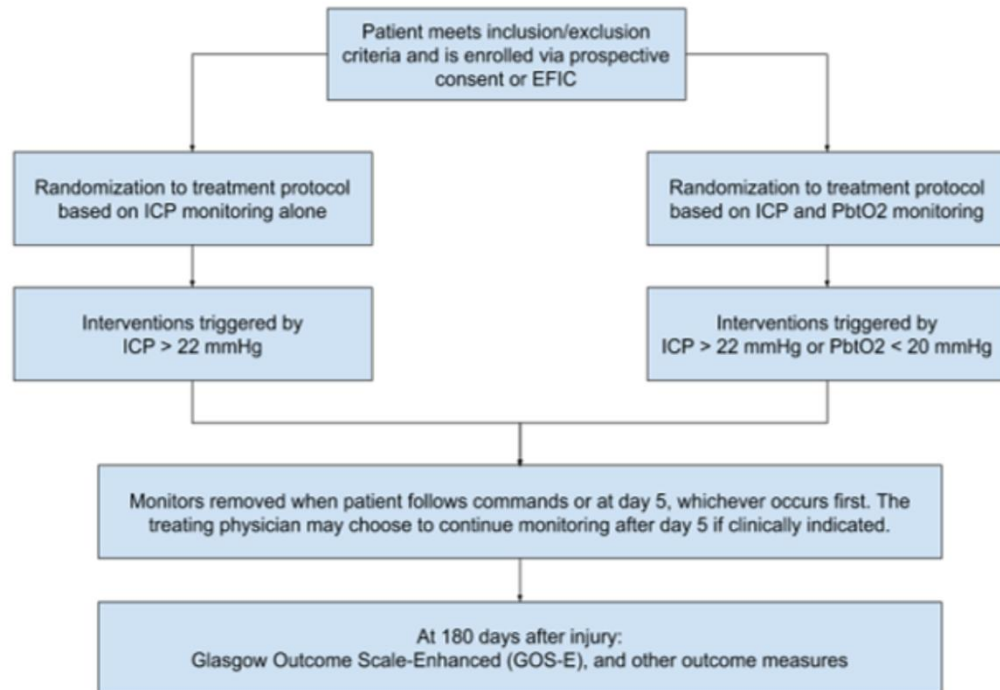
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, Multicenter „Phase III“ Studie ohne Notwendigkeit des informed consent → dieses Vorgehen ist notwendig, da Hypoxievermeidung zeitkritisch ist. Die Studie vergleicht eine rein ICP gesteuerte Therapie mit der ICP und P<sub>bt</sub>O<sub>2</sub> gesteuerten Therapie von Patienten mit schwerem SHT und soll die positiven Ergebnisse der BOOST II Studie (Monocenter Studie mit den gleichen Therapiearmen) bestätigen.

a.



Eingeschlossen werden sollen insgesamt 1094 Patienten. Alle Patienten haben eine ICP und eine P<sub>bt</sub>O<sub>2</sub> Sonde, allerdings ist in der Kontrollgruppe der P<sub>bt</sub>O<sub>2</sub> Monitor verblindet, d.h. die Daten werden aufgezeichnet, sind aber für den Behandler nicht sichtbar.

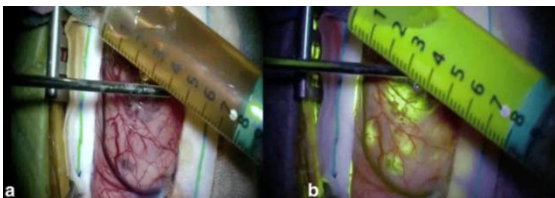
Ausgewertet wird das neurologische Outcome nach 180 Tagen mit Hilfe der Glasgow Outcome Scale-enhanced (GOS-e).  
Die Studie hat sehr strenge Ein- und Ausschlusskriterien und die Behandlungsschritte sind genau vorgegeben.



Stand: Einschluss läuft, geplant 1094 Patienten, Ende Einschluss für Juli 2023 geplant

#### 4. Comparison of fluorescein-Intra-Vital microscopy Versus conventional frozen section diagnosis for intraOperative histopathological evaluation = INVIVO –Studie

Fluorescein wird seit Längerem in der Tumorchirurgie angewandt und ermöglicht unter dem konfokalen Mikroskopeine bessere Tumorerkennung, macht damit eine vollständigere Resektion möglich.



Aktuell werden Tumorränder oder das Ausmaß der Resektion über Gewebeproben bestimmt → intraoperative Auswertung von “frozensamples“ notwendig. Dies ist zeitaufwändig (Entnahme, Transport in die Pathologie, Einfrieren, Schneiden etc.) → z.T. verlängerte OP-Dauer. Das könnte durch ein geeignetes intraoperatives Imaging entsprechend verkürzt werden. Das Ziel der Studie ist zu zeigen, dass die Fluorescein-

gestützte intravitale Mikroskopie der frozensection Diagnose nicht unterlegen ist. Dazu wird ein konfokales Endomikroskop verwendet und direkt auf dem Gewebe aufgesetzt: Dies ermöglicht mit Anwendung von Fluorescein dann eine Untersuchung mit Auflösung auf Zellebene. Die Bilder werden gespeichert und von einem unabhängigen Untersucher ausgewertet. Dann wird aus dem exakt gleichen Bereich eine Probe entnommen und als frozensection aufgearbeitet. Anschließend werden die Ergebnisse verglichen.

Der primäre Endpunkt der INVIVO Studie ist der Nachweis der Gleichwertigkeit der intravitalem Mikroskopie zur konventionellen frozensection Diagnostik. Der sekundäre Endpunkt der INVIVO Studie könnte der Ersatz der frozensection Diagnostik durch Fluorescein-gestützte, intravitale Mikroskopie und damit eine Verkürzung der OP-Zeit und die Vermeidung eines Blutungsrisikos bei PE zur Feststellung des Resektionsausmaßes sein. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die PE für die genaue Histopathologie und insbesondere für die genetische Aufarbeitung von Tumoren unerlässlich ist.

Stand: Initiierung der Zentren begann im Dezember 2020, der Start der Studie war Januar 2021.

## **5. The Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Development of Case Report Forms for Global Use**

Seit dem Originalbericht im Januar 2020 hat sich die COVID 19 Erkrankung zu einer der schwersten globalen Pandemien entwickelt. Bereits in frühen Berichten kam der Verdacht auf eine neurologische Manifestation der Erkrankung auf mit Symptomen, die von mild bis schwer variieren. Auch bei der Long COVID Erkrankung kommt es immer wieder zu neurologischen Symptomen.

Da eine neurologische Symptomatik bei systemischen Erkrankungen häufig zu einem schlechteren Outcome führt, haben Wissenschaftler der Neurocritical Care Society das Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID) ins Leben gerufen.

Das Consortium hat eine Tier 1 Studie zur Etablierung verschiedener Phänotypen und der Untersuchung der Prävalenz neurologischer Manifestationen von COVID-19 implementiert. Im Rahmen der Ermöglichung einer globalen Kollaboration zur Datensammlung und Auswertung wurden sogenannte „Common Data Elements“ (CDE) festgelegt, die für Kliniker einfach anzuwenden sind.

Die Datenerhebung soll weltweit über mehrere Konsortien angeglichen und die verschiedenen CDEs harmonisiert werden, um eine globalisierte Untersuchung zu den neurologischen und systemischen Auswirkungen von COVID 19 zu untersuchen. Dies soll verhindern, dass es immer nur kleine Serien einzelner Kliniken gibt, die eine endgültige Auswertung der Auswirkungen von COVID 19 nur eingeschränkt erlauben. Aus diesem Konsortium kann sich dann eine entsprechende multizentrische Datenerhebung und -auswertung entwickeln, die anhand hoher Patientenzahlen und großer Datenmengen zuverlässige wissenschaftliche Ergebnisse zu den Auswirkungen von COVID 19 auf das Nervensystem erbringen kann.

## **6. Clinical Trial on remote ischemic conditioning in acute ischemic stroke within 9 h of onset in patients ineligible to recanalization (Universität Mailand)**

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische open label Studie, in der die Behandlung mit der Kombination remote ischemic conditioning (RIC) plus die Standardtherapie mit der Behandlung mittels nur Standardtherapie nach Schlaganfall verglichen wird. Eingeschlossen werden Patienten mit akutem Schlaganfall, die innerhalb von maximal 9 Stunden nach Symptombeginn in der Klinik sind und bei denen eine Rekanalisation nicht in Frage kommt. Die RIC wird hierbei durch intermittierende Ischämien an der unteren Extremität der Patienten hervorgerufen. Der Hintergrund dieser Studie sind Arbeiten, in denen gezeigt werden konnte, dass RIC (z.B. durch intermittierende Ischämie einer Extremität (z.B. RESCUE Brain Studie) im Rahmen eines ischämischen Preconditionings dazu führt, dass die Patienten nach Schlaganfall einen niedrigeren NIHSS Score haben und auch die Anzahl der Patienten mit weniger schweren Hirninfarkten ansteigt. Die RECAST Studie zeigte, dass RIC eine sichere und von den Patienten gut tolerierte Methode ist. Hier wurde zudem gezeigt, dass die Serumspiegel von HSP27 an Tag 4 nach Ischämie deutlich höher waren als in der Kontrollgruppe. Dies wurde als potentiell neuroprotektives Zeichen gewertet, da HSP 27 als Biomarker für Neuroprotektion gewertet wird.

Die primäre Nullhypothese der vorliegenden Studie ist, dass es keinen Unterschied beim frühen neurologischen Outcome zwischen den Patienten des Therapiearmes mit RIC und dem ohne RIC gibt. Sekundäre Ziele sind das Outcome nach 24 und 48 Stunden sowie die Entwicklung verschiedener Biomarker in den unterschiedlichen Gruppen. Zur Auswertung werden die typischen Strokescores wie der NIHSS Score herangezogen.

Stand: Rekrutierung läuft, geplant 80 Patienten, Ende der Rekrutierung für 2023 geplant

## **7. Don'tPerish Studie (Dr. Wartenberg, Uniklinikum Leipzig)**

Die Don'tPerish Studie befasst sich mit Prognosemarkern nach nicht traumatischer intrazerebraler Blutung (ICB) oder aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB). Es handelt sich um eine prospektive Multicenterstudie. In dieser Studie werden die als Standard bei diesen Erkrankungen zur Prognoseabschätzung herangezogenen Scores (WFNS, FOUR Score, NIHSSetc. ) mit den Einschätzungen durch Pflegepersonal und Ärzte verglichen. Dazu werden die entsprechenden Scores an verschiedenen Tagen nach Ictus erhoben. Zudem werden die Einschätzungen des Pflege- und ärztlichen Personals mit Hilfe eines standardisierten Bogens an den gleichen Tagen erhoben. Ziel der Studie ist der Vergleich der Genauigkeit der Prognoseeinschätzung von Patienten mit nicht traumatischer intrazerebraler Blutung und Subarachnoidalblutung durch die Verwendung von Prognosescores und nach Einschätzung von Pflegepersonal und Ärzten mit unterschiedlicher Berufserfahrung, erhoben am Aufnahmetag sowie Tag 7 und Tag 14 nach Ictus. Die Scores und die Einschätzungen des Personals werden dann mit dem tatsächlichen Outcome nach 3 und 6 Monaten verglichen. Untersucht werden beim Outcome der funktionelle Status, kognitive Defizite und auch die Lebensqualität.

Status: Patienteneinschluss läuft

## **8. Cerebrospinal fluid hemoglobin to monitor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage related secondary brain injury (SAH-SBI) (Universität Zürich)**

Hierbei handelt es sich um eine internationale multizentrische Beobachtungsstudie, in der untersucht werden soll, ob sich der Hämoglobingehalt im Liquor als Biomarker für das Monitoring von SAH-SBI eignet. Die Studie geht auf die Hypothese zurück, dass es einen Zusammenhang zwischen Hämoglobin im Liquor und dem Auftreten von SAH-SBI innerhalb der ersten 14 Tage nach Ictus gibt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Validierung der Hypothese, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen den Liquorhämoglobinwerten und dem Auftreten von SAH-SBI gibt. Hierzu werden entsprechend an den Tagen 1-14 nach Ictus bei Patienten mit einer Ventrikeldrainage/Lumbaldrainage Liquorproben entnommen und der Hämoglobingehalt bestimmt. Untersucht werden soll, ob die Werte im Liquor (Ventrikel oder lumbal) mit dem Auftreten von verzögerten Ischämien etc. übereinstimmen und daher als Marker für das Monitoring von SAH-SBI zu verwerten sind. Zudem wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der initialen Hämoglobinwerte im Liquor und dem Auftreten von SAH-SBIs gibt. In einem weiteren Schritt wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Liquor-Hämoglobinwerten und dem Auftreten eines chronischen Hydrocephalus gibt. Zudem soll noch der Zusammenhang zwischen Liquor-Hämoglobinwerten und dem klinischen Outcome nach 6 Monaten (mittels GOSE) untersucht werden.

Stand: Rekrutierung läuft, geplant sind 500 Patienten, Ende der Studie für November 2023 geplant