

Den originale titel

Kort titel

DRAIN-TIME 2

Fuld titel

Postoperativ passiv subdural drænage i 6, 12 eller 24 timer efter evakuering af kronisk subduralt hæmatom? Et nationalt randomiseret kontrolleret studie.

Engelsk: Postoperative passive subdural drainage lasting 6, 12 or twenty-four hours after burr hole evacuation of chronic subdural hematoma? A national randomized controlled study

Projektdeltagere

- Mads Hjortdal Grønhøj⁴
Cand. med.
email: mads.groenhoej@rsyd.dk
- Thorbjørn Søren Rønn Jensen¹
Cand. med.
email: tjens07@gmail.com
- Kåre Fugleholm Buch¹
Overlæge
Email: kaare.fugleholm.buch@regionh.dk
- Bo Bergholt²
Overlæge
Email: bo.bergholt@rm.dk
- Mette Haldrup²
Cand. Med
Email: methalje@rm.dk
- Torben Hundsholt³
Overlæge
Email: tohu@rn.dk
- Carsten Reides Bjarkam³
Overlæge, professor
Email: c.bjarkam@rn.dk

- Frantz Rom Poulsen⁴
Overlæge, professor
Email: frantz.r.poulsen@rsyd.dk

- 1) Neurokirurgisk afdeling, Neurocentret, Rigshospitalet
- 2) Hjerne og Rygkirurgi, Aarhus Universitets Hospital
- 3) Neurokirurgisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital
- 4) Neurokirurgisk afdeling, Odense Universitets Hospital

Forsøgsansvarlig investigator og forsøgscentre

Primær forsøgsansvarlig

Frantz Rom Poulsen, overlæge, professor, ph.d., neurokirurgisk afdeling U, Odense Universitets Hospital. Telefon 65413600. Fax 65413026. E-mail: frantz.r.poulsen@rsyd.dk.

Forsøgscentre

Neurokirurgisk afdeling, Neurocentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, København Ø.

Neurokirurgisk afdeling, Aarhus Universitets Hospital, Bygning 10, 5. etage, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.

Neurokirurgisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital, Hobrovej 18-22, 9100 Aalborg.

Neurokirurgisk afdeling, Odense Universitets Hospital, J.B. Winsløvsvej 4, 5000 Odense C.

Baggrund

Kronisk subduralt hæmatom (kSDH) er en af de hyppigste akutte og subakutte neurokirurgiske sygdomme. Sygdommen består af en væskeansamling på hjernens overflade under den hårde hjernehinde (dura mater). Formodentlig er grundlaget for en sådan væskeansamling et mindre hovedtraume uger til måneder forinden. Patienter med kSDH er typisk ældre med lokaliserede neurologiske udfald, hvilket kan immobilisere patienten. Den kirurgiske behandling er ledsaget af anlæggelse af et subduralt dræn, hvilket er videnskabeligt bevist at nedsætte risikoen for recidiv (1). Ældre patienter er i øget risiko for helbredsproblemer relateret til immobilisering og samtidig er drænanlæggelsen både til fysisk og mental hindring for tidlig postoperativ mobilisering (2). Den kortest mulige drænageperiode uden kompromittering af drænageeffekten er derfor at foretrække, både set fra et medicinsk og sundhedsøkonomisk aspekt (3).

Drænage perioden efter borhulsevakuering af kSDH er tidligere undersøgt i et randomiseret kontrolleret studie. Her fandt man at 96 timers drænage ikke gav nogen forskel i antal recidiver overfor 48 timers drænage (4).

Det aktuelle forskningsprojekt og kliniske forsøg udspringer af et landsdækkende samarbejde mellem de fire neurokirurgiske afdelinger i Danmark. Studiet er en fortsættelse af et igangværende projekt (DRAIN-TIME), der forventes færdiggjort foråret/sommeren 2020. De foreløbige resultater efter inklusion af 383 patienter og 3-måneders follow-up på 311 patienter har vist, at drænage i 24 eller 48 timer efter operationen, ikke resulterer i en forskel på recidivrisikoen. Derimod tyder resultaterne på, at der er en ikke-signifikant overdødelighed i 48 timers gruppen.

Viden om den optimale drænage periode i forhold til effekt og komplikationer har stor betydning for patienter med kSDH, idet kortest mulige effektive drænage periode vil være bedst.

I aktuelle projekt ønsker vi således at klarlægge, om en drænage periode på 6, 12 eller 24 timer er den bedste postoperative behandling eller hvorvidt de er ligeværdige.

Det danske kronisk subdural hæmatom studie (DACSUHS: The DANish Chronic Subdural Haematoma Study) har implementeret nationale guidelines til behandling af kSDH. Således modtager patienter med kSDH i Danmark standardiseret operativ og post-operativ behandling uafhængigt af hospital og region. Dette giver et unikt fundament for multicenter studier af denne patientpopulation.

Formål

At sammenligne 6, 12 og 24 timers passiv, subdural drænage efter evakuering af kSDH via borehul.

Hypotese

Recidivfrekvens og mortalitet er uændret uanset om der dræneres i 6, 12 eller 24 timer.

Metode

Forsøget vil forløbe standardiseret mellem landets fire neurokirurgiske afdelinger. Forsøget inkluderer habile patienter indlagt mhp operation for kSDH via borehul. Indikation for operation og selve operationen følger den nationale standard behandling. Patienterne vil før operationen, eller senest 6 timer post-operativt blive randomiseret til enten 6, 12 eller 24 timers passiv subdural drænage.. Patientdata vil blive indrapporteret i en national internetdatabase (RedCap) placeret i OPEN regi på OUH. Databasen vil blive tilgængelig og analyseret af projektdeltagerne fra DACHSUHS fra Rigshospitalet, Aalborg Universitets Hospital, Aarhus Universitets Hospital og Odense Universitets Hospital.. Patienterne vil blive fulgt i 3 måneder for genindlæggelse i neurokirurgisk regi på baggrund af gendannelse (recidiv) af deres kSDH.

Præ-operativt, alternativt umiddelbart post-operativt, vil forsøgsdeltagerne anmodes om at udfylde Short Form (SF36) Health Survey Questionnaire; en selvrapporteret angivelse af den overordnede sundhedstilstand målt på otte områder. Patienterne vil blive fulgt i 3 måneder for genindlæggelse i neurokirurgisk regi på baggrund af gendannelse (recidiv) af deres kSDH. Ved 3 måneders follow-up vil patienterne blive kontaktet mhp at udfylde en afsluttende SF36, sådan som det også fremgår af deltagerinformationerne.

Patienter med kronisk subduralt hæmatom indlagt på en neurokirurgisk afdeling, screenes ved indlæggelsen mhp deltagelse i projektet og randomiseres som anført, hvis de falder inden for rammerne af dette studie.

Typisk vil patienter med operationskrævende kSDH overflyttes akut mhp evakuering af hæmatomet. Inklusion af patienterne i dette forsøg ændrer ikke på den akutte behandling, idet studiet alene omhandler den postoperative drænetid. Patienterne udsættes således ikke for yderligere farer. Vores data viser at dræn-produktionen oftest ophører 3-17 timer post-operativt, og at det således også vil være sikkert at fjerne drænet i denne periode. Tidlig dræn-seponering vil være forbundet med en række fordele som tidligere beskrevet (se ”Baggrund”).

I rolig fase før operationen, alternativt når operationen er overstået og patienterne er kommet på opvågningsstuen, vil den første projektrelaterede kontakt med patienten initieres. Denne forestås af den behandlingsansvarlige læge eller DACSUHS medlemmet på den respektive neurokirurgiske afdeling. Under rolige og private forhold på stuen, vil patienten blive mundtligt informeret om studiet, dets omfang og formål. Der vil ligeledes blive uddelt fyldestgørende og letlæseligt informationsmateriale. Patienten informeres ligeledes om, at vi ønsker mundtligt såvel som skriftligt samtykke, og blanket til sidstnævnte udleveres. Vi gør i denne forbindelse patienterne opmærksomme på retten til betænkningstid og at afgivet

Samtykke altid vil kunne trækkes tilbage igen. Hos patienter med nedsat psykisk funktionsevne, vil nærmeste pårørende blive medinddraget, således det sikres at den enkelte persons interesse varetages efter bedste evne. Ifølge forvaltningslovens §8 kan borgere frit vælge en bisidder til at hjælpe sig og sikre at egne interesser varetages, og såfremt nære pårørende ikke kan træde i denne funktion, vil patienterne blive oplyst om deres ret til uvildig bisidder. Samtykke kan indhentes af forsøgsansvarlige, men der er også mulighed for, at afdelingens øvrige lægelige personale inkl. behandlende læge kan indhente samtykke.

Alle patienter indlagt med KSDH vil blive registreret i den nationale database. Alene inkluderede patienters data vil indgå i studiet.

Lokalisation og tidshorisont

Databasen vil være placeret i OPEN regi på Neurokirurgisk afdeling, OUH. Databasen kan tilgås af projektdeltagerne fra de øvrige neurokirurgiske afdelinger i Danmark. Projektet opstartes 1. september 2020 og forventes afsluttet 1. maj 2025. Forsøgspersoner inkluderes fra Rigshospitalet, Aalborg Universitets Hospital, Aarhus Universitets Hospital og Odense Universitetshospital.

Statistiske overvejelser

Tidligere studier af patienter med kSDH har fundet en recidivrate på 16,3 % i Danmark. Den kliniske relevante forskel sættes til 10% og med en power på 80% og et signifikansniveau på 5% vil der være behov for 210 patienterne i hver drænage gruppe. Der udføres interim analyse hver gang der er inkluderet 50 patienter i hver gruppe.

Forsøgspersoner

Inklusionskriterier:

- Patienter indlagt på en neurokirurgisk afdeling i Danmark med operationskrævende kSDH
- Patienter med diagnose kSDH (ICD10 S065C) og minimum 2 ugers afstand fra kendt hovedtraume
- Patienter undergået evakuering af kSDH via borehul med anlæggelse af lukket, passivt subduralt dræn.
- Alle patienter ≥ 18 år

Eksklusionskriterier:

- Patienter med kSDH i kombination med abnormiteter i deres cerebrospinalvæske og dynamik (inkl. shunt behandling).
- Patienter med anden intrakraniell patologi, som kræver neurokirurgisk behandling.
- Patienter tidligere behandlet for kSDH eller med tidligere kraniotomi eller anden transkranial kirurgi.
- Inhabile patienter (inhabilitet vurderet med udgangspunkt i GCS-scoren, om de er orienteret i tid, sted og egne data, samt en vurdering af den almene psykiske tilstand)

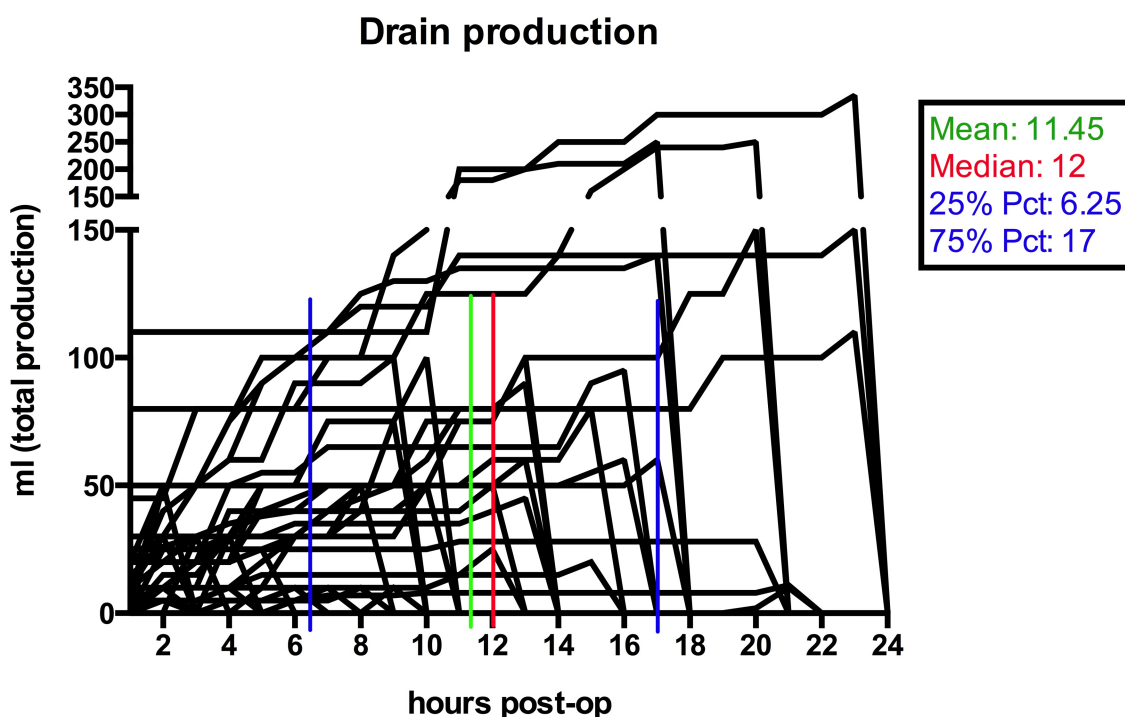
Risiko, bivirkning og ulemper for forsøgspersoner

Anlæggelse af subduralt dræn efter evakuering af kSDH via borehul er standard behandling for kSDH og anbefalet i de nationale retningslinjer. Vi har i DACHSUS med seneste forsøg vist, at der ikke er nogen klinisk gevinst ved at behandle patienterne med dræn længere end 24 timer efter kirurgisk udtømning af kSDH. Indeværende studie vil derfor ikke tilføje yderligere risiko, bivirkning og ulemper hverken på kort eller lang sigt for patienter inkluderet i dette studie.

Vi har gennemført et pilotstudie (se figur nedenfor) inkluderende 50 patienter, og heraf ser man at drænene i gennemsnit ophører med at producere efter ca. 12 timer (ophør angivet som sidste time med produktion, inden manglende produktion gennem 3 sammenhængende timer registreres). Hos 25 % af patienterne er drænene ophørt med at producere i løbet af de første 6,25 time. Hos fem ud af de 50 patienter, er der efter en produktionspause på > 3 timer kommet yderligere mellem 5-15 ml, hvilket skønnes uden klinisk betydning. Der er hos disse 50 patienter ingen sammenhæng mellem produktion og mobilisering, sideleje eller GCS. Patienter, hvis dræn ophører med at producere inden for de første 6,25 time, er vist ikke at have en større recidivfrekvens end de øvrige.

Selvsagt ønskes fjernelse af drænet udført tidligst muligt men tidspunktet for drænfjernelse skal også være mest optimalt for behandlingen.

Fraset infektionstegn omkring drænslangen, udtalt sivning fra stikkanalen, ubehag for patienten i forbindelse med drænage eller ønske fra patienten om at udgå fra studiet, kan seponering af drænage før planlagt på baggrund af randomiseringen ikke forekomme.



Udtagning af nyt biologisk materiale

Der vil i forbindelse med nærværende projekt ikke blive udtaget biologisk materiale.

Oplysninger fra patientjournaler

Alle patienter, der indlægges på neurokirurgisk afdeling mhp kirurgisk behandling af kSDH vil blive screenet mhp deltagelse i studiet (se venligst in- og eksklusionskriterier). De oplysninger, der skal bruges i projektet inden samtykke er afgivet fra forsøgspersonerne, videregives til forsker. Det drejer sig om oplysninger nødvendige for rekruttering og operabilitet (tidligere behandlinger, forudgående traumer, medicinstatus, blodprøvesvar).

Efter patienten har afgivet informeret samtykke, har den forsøgsansvarlige direkte adgang til at indhente oplysninger i patientens journal mv, herunder elektronisk journal, med henblik på at se oplysninger om forsøgspersonens helbredsforhold, som er nødvendige som led i gennemførelsen af forskningsprojektet samt i kontroløjemed, herunder egenkontrol, kvalitetskontrol og monitorering, som disse er forpligtet til at udføre. Patientdata fra journalerne registreres. Disse inkluderer køn, alder og dato for lægekontakt samt symptomer, medicinsk behandling, objektive parametre under indlæggelsen, blodprøver, billeddiagnostik, behandling herunder proceduretype, drænage tid og mængde, AK-behandling samt død og recidiv.

Behandling af personoplysninger i projektet

Loven om behandling af personoplysninger overholdes. Projektet anmeldes til datatilsynet og Videnskabsetisk komité. Personoplysningerne opbevares på adgangsbegrænsede mapper på stationære computere i hospitalsregi. Kun forsøgsansvarlige vil have adgang til personoplysningerne. Personoplysninger og projektdata vil ikke blive overført til eller behandlet i udlandet. Persondataloven overholdes.

Økonomi

Projektet er initieret af DACSUHS. 1.reservelæge Mads Hjortdal Grønhøj vil have funktion som primær dataindsamler, analytiker og kontaktperson under studiet. Han vil blive superviseret af de øvrige medlemmer af DACSUHS herunder overlæge og professor i neurokirurgi Frantz Rom Poulsen, som vil være til rådighed til dagligt samarbejde på Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Overlæge, professor Frantz Rom Poulsen vil være primær dataansvarlig og forsøgsansvarlig. De fire neurokirurgiske afdelinger i Danmark har alle indvilliget i forsøgsdeltagelse. Der ansøges ved behov om yderligere støtte til behandling af data mv. I fald dette opnås vil VEK blive oplyst derom og kontonummeret, hvor støttebeløbet indsættes, blive oplyst.

Ingen deltagere i projektet har interessekonflikter.

Projektet har ingen relation til firmaer eller kommercielle interesser iøvrigt.

Vederlag

Der ydes ikke vederlag til forsøgspersonerne.

Videnskabsetisk afsnit

Anvendelse af subdural drænage efter operation for kSDH er anerkendt, anbefalet i nationale retningslinjer og allerede anvendt som postoperativ standard behandling. Vores næsten afsluttede studie i (national) DACHSUS regi har vist, at der ikke er nogen terapeutisk gevinst ved drænage længere end 24 timer. Det er ønskværdigt, hvis muligt, at afkorte drænetiden yderligere. Ved implementering af studiet på de danske Neurokirurgiske afdelinger vil der komme øget fokus på kSDH patienter, hvilket vil komme patienterne til gode i form af ex. tidlig identifikation af komplikationer, tidlig mobilisering og evt. recidiv. Patienterne vil udover den omtalte intervention modtage vanlig behandling, pleje og omsorg i afdelingen. Der ses ingen etiske problemstillinger relateret til indeværende studie.

Investigatorer

Dette er et akademisk forskerinitieret projekt og udføres som multicenter studie ved de fire neurokirurgiske afdelinger i Danmark. De forsøgsansvarlige vil virke i overensstemmelse med alle aftaler, forhold og ansvar givet af “the exploratory study agreement” (ESA) for indeværende studie. I tilfælde af uoverensstemmelse mellem denne studieprotokol og ESA, vil kravene fra studieprotokollen honoreres af hensyn til udførelse af studiet og behandlingen af patienten. I alle andre henseende ikke relateret til udførelse af studiet og behandling af patienter vil kravene fra ESA honoreres.

Offentliggørelse af resultater

Forsøgsresultaterne, såvel positive, negative og inkonklusive, vil blive søgt publiceret i internationale biomedicinske tidsskrifter med forfatterrækkefølge i henhold til Vancouver-reglerne og i overensstemmelse med rekommandation nummer otte fra Det Videnskabetiske Komité system. Projektet vil blive anmeldt og offentliggjort på www.clinicaltrials.gov. Ydermere vil resultaterne blive præsenteret ved nationale og internationale medicinske og videnskabelige kongresser. Såfremt resultaterne, mod forventning, ikke opnår publicering, da vil disse blive offentliggjort på anden vis f.eks. via rapporter udgået fra de neurokirurgiske afdelinger i Danmark.

Respekt for forsøgspersonernes fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred

Indeværende studie vil blive gennemført i henhold til sundhedsloven og komité. Studiet vil blive meldt til Den regionale Videnskabetiske komité, Region Syddanmark, samt via Region Syddanmark til datatilsynet. Myndigheder vil have fuld adgang til data, dokumenter og registreringsprocedure under monitorering, audits og inspektioner. Alle data vil blive behandlet i overensstemmelse med persondataloven. Alle data vil blive duplikeret og opbevaret under forhold, som er utilgængelige for andre end projektdeltagerne. Data vil blive pseudoanonymiseret for personidentificerbare forhold ved afslutning af databehandlingen, som forventes foretaget senest et år efter inklusion af sidste forsøgsperson.

Oplysninger om erstatningsordning

Forsøget er omfattet af patienterstatningen.

Referencer

1. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D, Chia HL, Jalloh I, Smielewski P *et al.* Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2009. 374: 1067-73.
2. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB, Immobility. *Essentials of clinical geriatrics*. New York: McGraw-Hill; 2004. 245-78.
3. Frontera JA, de los Reyes K, Gordon E, Gowda A, Grilo C, Egorova N *et al.* Trend in outcome and financial impact of subdural hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2011. 14: 260-6.
4. Ibrahim I, Maarrawi J, Jouanneau E, Guenot M, Mertens P, Sindou M. [*Evacuation of chronic subdural hematomas with the Twist-Drill technique: Results of a randomized prospective study comparing 48-h and 96-h drainage duration*]. *Neurochirurgie*, 2010. 56: 23-7.