

# SOP Afspraken en Logistiek MR CLEAN-LATE

## Approval:

Document owner                                  Prof. dr. R.J. van Oostenbrugge, neuroloog  
Document author                                 Anne Pirson, arts-onderzoeker

## Description of change:

Version	Description of change	Date of implementation
1.0	First version	08-03-2018
1.1	Added section about responsibilities for bloodsamples	15-03-2018
1.2	Added exclusion criteria	20-02-2019

## Inhoud

1.	DOEL .....	2
2.	PROCEDURE .....	2
2.1	Screening .....	2
2.2	Randomisatie .....	3
2.3	Wel of geen aanvullende (IAT) behandeling.....	4
2.1	Informed (deferred) consent .....	4
2.2	Follow-up handelingen .....	5
2.2.1	Dag 0, na 1 uur: bloedafname (praktisch: bij intake op medium care).....	5
2.2.2	Dag 1 (na 24h +-12u): NIHSS + CT/CTA óf MRI/MRA na 24-48 uur.....	5
2.2.3	Dag 5-7 of bij ontslag: NIHSS en CT (bij eerder gekozen CTA follow up).....	5
2.2.4	90 dagen: Telefoongesprek.....	5
2.3	Overplaatsingen en ontslag .....	6
2.4	Serious adverse events.....	6
2.5	Open Clinica.....	7

## 1. DOEL

Het doel van deze Standard Operating Procedure (SOP) is om de logistiek in het interventiecentrum rondom de screening, randomisatie en behandeling van (potentiele) MR CLEAN-LATE patiënten vast te leggen. De MR CLEAN-LATE onderzoekt het effect van intra-arteriële therapie (IAT) bij patiënten met een occlusie in de anterieure circulatie die zich presenteren 6 tot 24u na ontstaan van het infarct (of last seen well), en ten minste enige collaterale circulatie hebben in de aangedane hemisfeer.

## 2. PROCEDURE

### 2.1 Screening

Screening voor MR CLEAN LATE gebeurt bij patiënten met een acuut herseninfarct die zich na 6 en binnen 24 uur presenteren. Bij voorkeur wordt de patiënt op dezelfde manier opgevangen zoals dit nu gebeurt voor patiënten die zich binnen 6 uur presenteren: A1 per ambulance, spoedopvang SEH door arts-assistent neurologie met acuut verrichtte en beoordeelde beeldvorming (CT/CTP/CTA).

Nadat de beeldvorming is verricht kan met de radioloog overlegd worden over de aanwezigheid van een behandelbare occlusie in het mediastroomgebied en de aanwezigheid van collateralen. Wanneer de vaten distaal van de occlusie zich in enige mate vullen met contrastvloeistof zal collaterale circulatie aanwezig zijn en voldoet patiënt aan dit inclusie criterium.

Daarna moet worden nagegaan of patiënt voldoet aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria. Deze zijn hieronder weergegeven:

#### **Inclusiecriteria:**

- Acuut herseninfarct met een occlusie van de proximale intracraniële circulatie (distale a. carotis interna, a. cerebri media M1 en M2 segment) bevestigd op CTA
- De aanwezigheid van poor, moderate of good collaterals op CTA
- Intracraniële bloeding uitgesloten middels beeldvorming
- Start van de IAT behandeling mogelijk tussen de 6 en 24 uur na tijdstip van ontstaan of last seen well
- NIHSS score van 2 of hoger
- Leeftijd van 18 jaar of ouder

**Exclusiecriteria:**

- NIHSS  $\geq 10$ , infarct kern  $\leq 25$ ml en een mismatch ratio totaal ischemisch volume/ infarct kern  $\geq 2$  (patiënt komt in aanmerking voor directe IAT, gebaseerd op het DAWN/DEFUSE 3 patiënt profiel)
- Pre-stroke afhankelijkheid, dat wil zeggen een modified Rankin Scale (mRS) score van 3 of hoger
- Doorgemaakt herseninfarct in de afgelopen 6 weken met persisterende neurologische uitval of met een groot gedemarqueerd gebied in het mediastroomgebied op beeldvorming
- Duidelijk gedemarqueerde hypodensiteit groter dan 1/3 van het mediastroomgebied passend bij de huidige symptomen
- Hemorragische diathese (INR  $> 3$ , trombocyten  $< 40$  en/of APTT  $> 50$ sec)
- Participatie in ander wetenschappelijk onderzoek, uitgezonderd MR ASAP/ARTEMIS

**2.2 Randomisatie**

Informed consent dient te worden gevraagd aan patiënt of vertegenwoordigers na randomisatie en binnen 72 uur. Dit zal dus in de meeste gevallen in een later stadium na eventuele behandeling worden afgenomen door arts-assistent of door de arts-onderzoekers.

Nadat geverifieerd is of patiënten voldoen aan de in- en exclusiecriteria, kan gerandomiseerd worden via [www.mrclean-late.nl](http://www.mrclean-late.nl) via de knop 'Randomiseren' in het linker menu. Om te kunnen randomiseren worden er enkele verplichte gegevens gevraagd in te vullen: van speciaal belang zijn hierin de tijd onset, tijd last seen well (en in dit geval ook: tijd symptoms noticed). De inloggegevens verschillen per interventiecentrum en zijn te vinden op de zakkaartjes.

Na inloggen kan links bovenaan het email adres van de arts-assistent of supervisor worden ingevuld zodat ook daar een bevestiging van randomisatie naartoe kan worden gestuurd.

Door op de knop 'Verstuur' te klikken onderaan wordt gerandomiseerd. Indien enkele gegevens niet goed zijn ingevuld wordt een foutmelding gegeven en dient dit eerst te worden gecorrigeerd. Hierna wordt weergegeven in welke groep patiënt is geloot: wel of geen IAT.

Mochten er vragen zijn rondom in- of exclusiecriteria of problemen bij het randomiseren kan te allen tijde (24/7) en laagdrempelig contact worden opgenomen met 06 51 44 77 76.

### **2.3 Wel of geen aanvullende (IAT) behandeling**

Bij alle patiënten dient na randomisatie en vóór eventuele behandeling of verlaten van de SEH bloed te worden afgenomen voor de BIOBANK. Voor deze bloedafname is er een standaardpakket aanwezig in de trombolysebak op de SEH. In het pakket zijn de buisjes aanwezig. Aangezien het bloed uiteindelijk geanalyseerd zal worden in het Erasmus MC, kunnen de buisjes qua kleuren verschillen met wat gebruikelijk is in het eigen ziekenhuis. Volgorde van afname staat op het formulier dat in het pakket aanwezig is. Op dit formulier dienen het studienummer en tijdstip van afname ingevuld te worden. Er hoeven géén patiëntstickers op de buisjes geplakt te worden (hierop is reeds een nummer vermeld die men noteert op het formulier). De afgenomen buizen dienen na afname in de bubbeltjesenvelop gestoken te worden en kunnen worden opgestuurd naar buizenpost 28 (hematologielaboratorium). De neurologie assistent is verantwoordelijk voor de bloedafname tenzij de arts-onderzoekers op dat moment ook aanwezig zijn (tijdens kantooruren). Bloedafname gebeurt door de verpleegkundige van de SEH.

In het geval van loting in de behandelarm zal patiënt IAT ondergaan conform de standaard procedure. Hiervoor moet de interventieradioloog op de hoogte worden gesteld en kan patiënt (na bloedafname) richting de angiokamers worden verplaatst. De benodigde interventie CRF's bevinden zich reeds op de angiokamers en worden door de interventieradioloog ingevuld.

Informed consent dient na randomisatie en (en bij loting voor de behandelarm: ná IAT) te worden gevraagd. Alvorens IAT geeft men (standaard) uitleg zoals deze ook voor patiënten binnen de 6 uur wordt gegeven. In een later stadium wordt door de arts-onderzoekers informed consent afgenomen.

Wanneer de patiënt geloot heeft voor de controle-arm (géén IAT) kan hij/zij na bloedafname op de SEH, worden opgenomen op de medium care of afdeling al naargelang het inzicht van de behandelend arts. Bij de intake door de verpleegkundige op de mediumcare zal er nogmaals bloed worden afgenomen voor de Biobank (zie follow-up handelingen).

### **2.1 Informed (deferred) consent**

Aangezien tijd van groot belang is en in de acute situatie patiënt en vertegenwoordiger geen weloverwogen beslissing kunnen nemen door ofwel de symptomen van het herseninfarct, ofwel de stresssituatie, is bij de METC goedkeuring verkregen voor deferred consent. Dit houdt in dat er géén informed consent voor randomisatie, aanvullende IAT behandeling of opname verkregen hoeft te worden. Dit consent wordt nadien gevraagd (binnen 72 uur, maar bij voorkeur binnen 24 uur) door de arts-onderzoekers aan patiënt of vertegenwoordigers. Hierna zullen de overige studiehandelingen plaatsvinden zoals de CT en CTA na 24 uur.

In de acute situatie kan, na randomisatie en loting voor de interventiegroep (IAT) worden volstaan met een algemene uitleg over de IAT procedure, inclusief complicatie risico. Wanneer geloot is voor geen IAT hoeft deze uitleg uiteraard niet gegeven te worden. Voor beide gevallen kan de onderstaande tekst als richtlijn dienen:

“We weten op dit moment te weinig van de benadering/behandeling van het acuut herseninfarct zoals bij u is vastgesteld, vandaar dat wij een aantal extra onderzoeken willen gaan verrichten bij u om hier meer over te weten te komen. Binnen 24u komt een wetenschappelijk onderzoeker bij u langs om verdere informatie hierover te geven.”

***Vraag bij het informed consent gesprek direct voor de contactgegevens. Deze kunnen vervolgens op de trial-website worden ingevoerd.***

## **2.2 Follow-up handelingen**

### **2.2.1 Dag 0, na 1 uur: bloedafname (praktisch: bij intake op medium care)**

1 uur na opname (in het geval van geen IAT behandeling) of 1 uur na de IAT behandeling dient opnieuw bloed afgenomen te worden, idem aan de bloedafname op de SEH. De bloedbuizen die hiervoor gebruikt kunnen worden liggen op de MC bij de verpleging. Het is niet nodig patiëntgegevens te vermelden op de buisjes. Op de buisjes staat reeds een nummer. Dit nummer dient op het bijgevoegde formulier te worden vermeld. Na afname kunnen de buizen (inclusief het formulier) naar buizenpost 28 gestuurd worden.

### **2.2.2 Dag 1 (na 24h +-12u): NIHSS + CT/CTA óf MRI/MRA na 24-48 uur**

Afname van NIHSS score en verrichten van een CTA (vaak gecombineerd met blanco CT-hersenen) of MRI/MRA. Door middel van de CTA/MRA wordt de recanaliseringsgraad beoordeeld.

### **2.2.3 Dag 5-7 of bij ontslag: NIHSS en CT (bij eerder gekozen CTA follow up)**

Afname van NIHSS score en verrichten van een blanco CT-hersenen. Door middel van de blanco CT wordt het uiteindelijke infarctvolume vastgesteld. Indien eerder gekozen was voor MRA follow up, dan wordt infarctvolume hierop bepaald.

### **2.2.4 90 dagen: Telefoongesprek**

De arts-onderzoekers zullen een telefoongesprek inplannen bij geblindeerde verpleegkundigen. De datum en tijd van dit gesprek wordt opgestuurd na ontslag.

### 2.3 Overplaatsingen en ontslag

Het is de afspraak dat patiënten ingestuurd worden naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Aldaar wordt een CT en CTA gemaakt. Mocht hierop een patiënt mogelijk in aanmerking komen voor de MR CLEAN-LATE dan kan hij/zij overgeplaatst worden naar een interventiecentrum. Definitieve screening van in- en exclusiecriteria wordt verricht in het MUMC+, hierbij hoeft géén nieuwe CT/CTA verricht te worden tenzij er significante veranderingen zijn van het klinische beeld. Wel moet er gedacht worden aan perfusiebeeldvorming ivm het DAWN en DEFUSE3 patiënten profiel. Randomisatie vindt uitsluitend plaats in het interventiecentrum.

Patiënten kunnen na 24 uur (dus na de CTA óf MRA op dag 1) teruggeplaatst worden naar een verwijzend centrum of ontslagen worden naar een andere zorginstelling. Dit dient wel altijd te gebeuren na afname van het deferred consent. In het geval van terugplaatsing wordt verzocht aan het verwijzende ziekenhuis om aldaar de eventuele blanco-CT én NIHSS score op dag 5-7 te verrichten. De follow-up CT-hersenen wordt bekostigd vanuit de studie.

In beide gevallen dient in de ontslagbrief vermeld te worden dat patiënt meedoet aan een trial. Hieronder staan enkele opzetten die opgenomen kunnen worden in de ontslagbrief:

#### **Bij primair in MUMC+ gepresenteerde patiënten:**

- Deze patiënt doet mee aan het MR CLEAN-LATE onderzoek.
- Telefonisch consult volgt na 3 maanden door een onderzoeker van het ErasmusMC/AMC/MUMC.

#### **Bij verwezen patiënten / terugplaatsingen:**

- Deze patiënt doet mee aan het MR CLEAN-LATE onderzoek.
- *Gaarne een blanco CT verrichten 5-7 dagen na IAT of eerder in geval van ontslag*
- Op 5-7 dagen na IAT (of bij ontslag) een NIHSS score afnemen
- Graag ontvangen wij de ontslagbrieven en CT scans van patiënt gemaakt in uw centrum
- In het geval van complicaties ontvangen wij hiervan graag terugkoppeling
- Telefonisch consult op 3 maanden door een onderzoeker van het ErasmusMC/AMC/MUMC+.

### 2.4 Serious adverse events

Vanzelfsprekend worden de patiënten via het dossier gecontroleerd op adverse events. Wanneer er zich echter tijdens opname of tijdens de 90 dagen follow-up periode complicaties voordoen, wordt vriendelijk verzocht contact op te nemen met de arts-onderzoekers. Het gaat hierbij specifiek om:

- Overlijden (ongeacht de reden)
- Elk voorval leidend tot levensgevaar voor de patiënt, tot verlengde of hernieuwde opname of invaliditeit, specifiek:

- Infarct progressie
- Nieuw herseninfarct
- Intracraniele of extracraniele bloeding
- Hartinfarct
- Allergische reacties
- Pneumonie
- Overige Infectie

## 2.5 Open Clinica

- De papieren CRF's, te vinden op de websites, zijn een hulpmiddel ter ondersteuning van de invoer in OpenClinica, maar kunnen wel lokaal als source dienen.
- Er is een account aangemaakt voor de lokale onderzoeksmedewerker voor toegang tot de OpenClinica van de studie. Mocht dit nog niet gedaan zijn kan dit altijd via de trial PhD. Inloggen kan via [www.openclinica.nl](http://www.openclinica.nl).
- Wij als PhD maken na iedere randomisatie een patiënt aan in OpenClinica en vullen de randomisatie gegevens in. De CRF's kunnen vervolgens door het centrum worden aangevuld.
- Sla alle CRFs *alleen met save* op, druk niet op completed! Completeren doen we in een later stadium als we zeker weten dat er geen aanvullingen meer zijn. Hierover zullen we nog een bericht verzenden.

## 2.6 Contactgegevens

Voor vragen kan laagdrempelig contact worden opgenomen met:

06 51 44 77 76 (24/7 bereikbaar)

Algemene mail: [late.trialoffice@mumc.nl](mailto:late.trialoffice@mumc.nl)

Of: [robertjan.goldhoorn@mumc.nl](mailto:robertjan.goldhoorn@mumc.nl)

Of: [wouter.hinsenveld@mumc.nl](mailto:wouter.hinsenveld@mumc.nl)

Of: [fav.pirson@mumc.nl](mailto:fav.pirson@mumc.nl)