

SOP: Werkwijze lokale onderzoeker MR ASAP

SOP: L01	Versie Nr.: 1.1	Geldig m.i.v.: 03-04-2018
-----------------	------------------------	----------------------------------

Auteur/coördinerend onderzoeker:

S.A. van den Berg, arts-onderzoeker AMC (020 566 4591)

Hoofdonderzoekers:

Dr. H.B. van der Worp, neuroloog UMC Utrecht (088 757 1833)

Dr. P.J. Nederkoorn, neuroloog AMC (020 566 3944)

Lokale onderzoeker:

Dr. C.P. Zwetsloot

Bij vragen:

Neem contact op met onderzoekers via:

Mail: mrasap@amc.nl

Tel: 06 51 87 19 01 (24 uur per dag)

Of met de lokale onderzoeker.

Autorisator: H.B. van der Worp

Vrijgegeven door: S.A. van den Berg op 29-03-2018

Distributie:	Elektronisch	Papieren versie
Wijze van distributie:	G:\DIVD\MR ASAP	TMF / ISF

Inhoud

1.	DOEL	2
2.	REIKWIJDTE	2
3.	DEFINITIES EN AFKORTINGEN.....	2
4.	SAMENVATTING STUDIE	3
5.	VERANTWOORDELIJKHEDEN	3
6.	PROCEDURES	4
6.1	SEH: opvang patiënt.....	4
6.2	SEH: controle criteria geschiktheid deelname.....	4
6.3	Binnen 72 uur: uitgesteld informed consent	5
6.4	Na 24 uur: verwijderen pleister	5
6.6	Bijwerkingen/complicaties.....	6
6.7	Tijdens opname: invullen CRF en melden SAE's.....	6
6.8	Bij ontslag: aanleveren persoonsgegevens voor follow-up	7
7.	GERELATEERDE DOCUMENTEN	8
8.	EVALUATIE	8

1. DOEL

Deze procedure beschrijft het proces in het ziekenhuis van patiënten die prehospitalair zijn geïnculdeerd in de MR ASAP studie.

2. REIKWIJDTE

Deze SOP is van toepassing op alle arts-assistenten neurologie, arts-assistenten spoedeisende hulp, SEH-artsen en neurologen in participerende centra van MR ASAP.

MR ASAP is een multicentrum, onderzoeker-geïnitieerde, gerandomiseerde, open label studie naar de behandeling met een nitroglycerine pleister in de ambulance bij patiënten met verdenking op een beroerte (herseninfectie of hersenbloeding).

Het doel van MR ASAP is om te onderzoeken of de behandeling met een nitroglycerine pleister, aangebracht binnen 3 uur na aanvang van de beroerte, de functionele uitkomst verbetert.

3. DEFINITIES EN AFKORTINGEN

MR ASAP	Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch
CRF	Case Report Form
EMV	Eyes – Movement – Verbal (Glasgow Coma Scale)
FAST	Face Arm Speech Test
IAT	Intra-arteriele behandeling
ISF	Investigator Site File
SAE	Serious Adverse Event
SEH	Spoedeisende hulp
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOP	Standard Operating Procedure, werkwijze
TIA	Transient Ischemic Attack

TMF Trial Master File

4. SAMENVATTING STUDIE

Titel:	Multicenter gerandomiseerde klinische studie naar de behandeling met een nitroglycerine pleister in de ambulance bij patiënten met een herseninfarct of hersenbloeding
Eudra CT-nummer:	2016-005086-31
Sponsor:	Universitair Medisch Centrum Utrecht
Aantal patiënten:	1400 (700 per arm)
Studie opzet:	Nationaal, multicentrum, gerandomiseerd, parallelle toewijzing, behandeling, open design met geblindeerde eindpuntmeting
Studie populatie:	Patiënten met een verdenking op een beroerte (herseninfarct en hersenbloeding) in de prehospital setting
Interventie:	Nitroglycerine pleister 5 mg/24u gedurende 1 dag plus standaard zorg. De controlegroep krijgt geen pleister en alleen standaard zorg.

Patiënten worden geworven en geïnccludeerd door de ambulanceverpleegkundige. De ambulanceverpleegkundige randomiseert met behulp van een elektronische applicatie naar ofwel een nitroglycerine pleister ofwel standaardbehandeling. Er wordt dus geen gebruik gemaakt van een placebo pleister.

In de ambulance wordt geen informed consent gevraagd. In het ziekenhuis dient uiterlijk binnen 72 uur (streven binnen 24 uur) na randomisatie informed consent te worden verkregen. Na 24 uur wordt de pleister verwijderd en wordt een NIHSS afgenomen. Er zijn tijdens opname geen extra aanvullende onderzoeken in het kader van de studie. De patiënt krijgt na 3 maanden telefonische follow-up ter beoordeling van de functionele uitkomst, dit is de primaire uitkomstmaat van dit onderzoek. MR ASAP zal 1400 patiënten includeren (700 per behandelarm).

5. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Het is de verantwoordelijkheid van de lokale hoofdonderzoeker om ervoor te zorgen dat de medewerkers getraind zijn in deze procedure. Delegatie van onderzoekstaken wordt vastgelegd op het Site Delegation Log, die wordt bewaard in de Trial Master File (TMF; alleen in UMC Utrecht) of Investigator Site File (ISF).

De behandelend arts op de SEH die de patiënt opvangt op de SEH is verantwoordelijk voor

- 1) Opvang patiënt op SEH;
- 2) Controle criteria geschiktheid deelname;
- 3) Informed consent gesprek bij ontslag patiënt vanaf de SEH.

De behandelend arts (arts-assistent, neuroloog) op de afdeling (brain care unit, stroke unit) is verantwoordelijk voor:

- 1) Binnen uiterlijk 72 uur (streven binnen 24 uur): verkrijgen informed consent;
- 2) Na 24 uur (\pm 2 uur): verwijderen pleister;
- 3) Na 24 uur (\pm 4 uur): scoren neurologische uitval op NIHSS;
- 4) Tijdens opname: invullen Case Report Form (CRF) en melden Serious Adverse Events (SAEs);
- 5) Bij ontslag: aanleveren persoonsgegevens voor centrale follow-up.

Deze arts is ook verantwoordelijk voor bovenstaande punten bij opname op een niet-neurologische afdeling zoals bij opname op de intensive care. Bovenstaande taken kunnen gedelegeerd worden, mits de gedelegeerde wordt getraind door de hoofdonderzoeker.

6. PROCEDURES

6.1 SEH: opvang patiënt

De beoordeling, opvang en behandeling van de patiënt geschiedt volgens lokale protocollen.

- Scoor de neurologische uitval op de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

De arts (neurologie of SEH) noteert tijdens overdracht van ambulanceverpleegkundige:

- 1) Inclusie in MR ASAP studie
- 2) Randomisatieresultaat (nitroglycerinepleister of controlegroep)
- 3) Randomisatienummer (unieke 4-cijferige code)
- 4) Eventuele prehospitala complicaties van toediening van de pleister

De nitroglycerinepleister is een doorzichtige pleister van merk Deponit T, dosering 5 mg / 24 uur en is geplakt op borstkas/romp, bovenarm of bovenbeen

- Noteer evt. alvast datum/tijd van verwijderen (24 uur na randomisatie) op de pleister met een watervaste stift, zodat dit duidelijk is voor de verpleegkundige op de afdeling.

Aandachtspunten:

- Indien er geen klinische indicatie is voor bloedafname of beeldvorming, dan hoeft dit niet extra worden verricht in het kader van de studie.
- Patiënt kan verder worden behandeld zoals standaard zorg waaronder intraveneuze trombolysen en/of intra-arteriële behandeling.
- Patiënt kan na inclusie in MR ASAP worden geïncludeerd in een IAT trial: MR CLEAN-NO IV, MR CLEAN-MED of MR CLEAN-LATE.

6.2 SEH: controle criteria geschiktheid deelname

De arts (neurologie of SEH) **controleert opnieuw de exclusiecriteria** bij aankomst van de patiënt in het ziekenhuis. Als de patiënt toch aan een exclusie criterium voldoet:

- 1) verwijder de pleister;
- 2) vraag informed consent (deze patiënten worden wel vervolgd en er moet dus om informed consent worden gevraagd!).

Aandachtspunten:

- De ambulanceverpleegkundige screent elke patiënt met de prehospitala verdenking op een acute beroerte, volgens onderstaande criteria.
- Voor meerdere exclusiecriteria geldt dat deze **bekend** dienen te zijn in de prehospitala setting. Als het voor de ambulanceverpleegkundige niet bekend is dat een patiënt aan dit criterium voldoet, kan de patiënt wel worden geïncludeerd.

Inclusiecriteria:

1. Leeftijd \geq 18 jaar
2. Waarschijnlijke diagnose van een acute beroerte
3. Score van 2 of 3 op de FAST (Face Arm Speech Test)
4. Systolische bloeddruk \geq 140 mm Hg
5. Mogelijkheid om pleister binnen 3 uur na aanvang van klachten op te plakken
6. Intentie om naar een deelnemend ziekenhuis te rijden.

Exclusiecriteria:

1. Verblijf in een verpleeghuis of revalidatie kliniek
2. **Bekende** zwangerschap of borstvoeding
3. Indicatie voor acute behandeling met nitroglycerine of **bekend** gebruik van nitroglycerine in de laatste 12 uur
4. Indicatie voor acute bloeddruk verlaging
5. **Bekende** overgevoeligheid voor nitroglycerine, nitraten in het algemeen, of de kleefstoffen gebruikt in de pleister
6. EMV-score < 8
7. **Bekend** met een van de volgende hartaandoeningen: myocard insufficiëntie als gevolg van obstructie, aorta- of mitralisklepstenose, constrictieve pericarditis, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, harttamponnade
8. **Bekende** anemie (Hb < 5)
9. **Bekend** kamerhoek glaucoom
10. **Bekend** gelijktijdig gebruik van Sildenafil (Viagra), tadalafil (Adcirca, Cialis), vardenafil (Levitra).

6.3 Binnen 72 uur: uitgesteld informed consent

De arts (neurologie of SEH) vraagt informed consent uiterlijk binnen 72 uur (streven binnen 24 uur) na randomisatie. Vraag informed consent aan **alle patiënten die geïncludeerd zijn** in de ambulance, met en zonder pleister.

Er dient dus toestemming worden gevraagd aan:

- Patiënten met diagnose beroerte (herseninfect, intracerebrale bloeding) of TIA
- Patiënten met een andere diagnose dan bovenstaand ('stroke mimics')
- Patiënten die direct vanaf de SEH naar huis worden ontslagen (bijv. TIA of stroke mimic)
- Patiënten met diagnose beroerte of TIA die zijn gerandomiseerd voor behandeling met de nitroglycerinepleister, maar toch niet aan in- en exclusiecriteria voldoen en bij wie de pleister wordt verwijderd. Zie ook hoofdstuk **6.4**.

Noteer inclusie in MR ASAP in het patiëntendossier:

- Maak een notitie van het informed consent gesprek.
- Maak ook een notitie als het niet is gelukt binnen 24 uur informed consent te verkrijgen, met een beschrijving van de reden en overwegingen.

Aandachtspunten:

- Uitgesteld informed consent is wezenlijk anders dan prospectief informed consent.
- Er wordt toestemming gevraagd voor het gebruik van reeds verzamelde gegevens en de telefonische follow-up na 3 maanden.
- Bij de patiënten die gerandomiseerd zijn voor behandeling met de nitroglycerinepleister, wordt daarnaast toestemming gevraagd voor het continueren van de nitroglycerinepleister voor totaal 24 uur.
- Er is een aparte SOP voor uitgesteld informed consent, met enkele suggesties voor het uitgestelde informed consent gesprek. Zie **SOP IC1 informed consent**.

6.4 Na 24 uur: verwijderen pleister

De arts (of verpleegkundige, na opdracht van de arts) verwijdert de pleister na **24 uur (± 2 uur)**.

Aandachtspunten:

- De helft van de patiënten is prehospital gerandomiseerd naar behandeling met een nitroglycerinepleister. Deze pleister is doorzichtig en is geplakt op borstkas/romp, bovenarm of -been.
- De datum en het tijdstip waarop de pleister verwijderd moet worden, kunnen met een waternastift op de pleister worden genoteerd, zodat dit duidelijk is voor de verpleegkundige.
- Noteer datum en tijdstip van verwijderen in het CRF.
- Na verwijderen van de pleister kan deze volgens lokale protocollen worden vernietigd.
- Als de nitroglycerinepleister eerder loslaat, plak deze opnieuw vast met extra tape.

Redenen om de pleister eerder te verwijderen zijn:

- Diagnose anders dan herseninfarct, intracerebrale bloeding of TIA
- Voldoet toch niet aan inclusie en/of exclusiecriteria
- Ernstige bijwerking/andere complicaties, zie hoofdstuk **6.5**.

Let op! Bij deze patiënten moet wel informed consent worden gevraagd.

6.5 Na 24 uur: NIHSS

De arts scoort de neurologische uitval na **24 uur (± 4) uur** op de NIHSS schaal, bij patiënten mét en zónder pleister die zijn opgenomen in het ziekenhuis.

6.6 Bijwerkingen/complicaties

De meest voorkomende bijwerkingen van nitroglycerine zijn:

- Hoofdpijn;
- Misselijkheid/braken;
- Duizeligheid/hypotensie.

Een allergische reactie op nitroglycerine is zeldzaam.

Voor meer informatie: raadpleeg SmPC van Deponit-T of het farmacotherapeutisch kompas.

Indien de patiënt hypotensie ervaart, handel naar bevinden, bijvoorbeeld volgens de volgende stappen:

- 1) Monitor de patiënt;
- 2) Leg de patiënt in Trendelenburg;
- 3) Geef intraveneus vocht;
- 4) Verwijder de nitroglycerinepleister. NB: noteer tijdstip verwijderen pleister.

Behandel hoofdpijn en andere bijwerkingen volgens lokaal protocol.

Meld ernstige bijwerkingen (serious adverse events) in het CRF, zie hoofdstuk **6.6**.

6.7 Tijdens opname: invullen CRF en melden SAE's

De arts of onderzoeksverpleegkundige vult een CRF in van alle patiënten van wie informed consent is verkregen.

- Gebruik eigen account. Indien nog geen account: mail mrasap@amc.nl.
- Website: www.openclinica.com

De centraal coördinerende MR ASAP-onderzoeker stelt de lokale onderzoeker op de hoogte van een nieuwe patiënt in het desbetreffend centrum, en creëert een nieuwe patiënt in het CRF.

Zie ook **SOP OC1 OpenClinica invoer instructie**.

De arts of onderzoeksverpleegkundige registreert serious adverse events (SAE's) in het CRF en/of meldt de SAE direct aan de verrichter.

- **Expected** SAE's → registreer in het CRF binnen 7 dagen na eerste herkenning van SAE.
- **Unexpected** SAE's → meld aan verrichter binnen 24 uur na herkenning van SAE aan mrasap@amc.nl en registreer in het CRF
- Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions: **SUSARs** → meld alle SUSARs die voorkomen tussen randomisatie en follow-up (90 dagen) binnen 24 uur na herkenning aan mrasap@amc.nl en registreer in het CRF.

Aandachtspunten:

- SAEs zijn opgedeeld in 'expected SAEs' en 'unexpected SAEs'.
- **Expected** SAE's zijn bijwerkingen/complicaties zoals beschreven in:
 - o Appendix 8 (Known side effects of GTN);
 - o Appendix 9 (Common (potentially) serious complications after stroke) van het onderzoeksprotocol.
- **Unexpected** SAE's zijn alle andere ernstige bijwerkingen/complicaties.
- Een bijwerking is ernstig (serious) als de bijwerking:
 - o resulteert in overlijden;
 - o levensbedreigend is;
 - o leidt tot ziekenhuisopname of verlengde ziekenhuisopname (electieve opname is geen SAE);
 - o resulteert in persisterende of significante afhankelijkheid of handicap;
 - o een congenitale afwijking of geboortedefect is.
- Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (**SUSARs**) zijn alle ernstige bijwerkingen,
 - o waarvan er een zekere mate van waarschijnlijkheid is dat de bijwerking een gevolg is van het onderzochte geneesmiddel; én
 - o die onverwacht zijn, wat wil zeggen dat de aard en ernst van de bijwerking niet overeenkomt met de bijwerkingen zoals beschreven in de SmPC (Summary of Product Characteristics) van Deponit T.

6.8 Bij ontslag: aanleveren persoonsgegevens voor follow-up

De arts-assistent informeert de patiënt (en/of vertegenwoordiger) over de centrale follow-up.

- Een centrale onderzoeksverpleegkundige (in UMC Utrecht, AMC, Erasmus MC of Maastricht UMC) doet de telefonische follow-up na 90 dagen.
- Hierbij wordt een modified Rankin Scale, Barthel Index, EuroQoL-5D-5L (kwaliteit van leven), 'home time' en 'patient location' afgenomen.

De arts-assistent (of onderzoeksverpleegkundige) levert persoonsgegevens aan voor follow-up.

- Vul online het formulier in bij ontslag van de patiënt:
- Website: <https://mrasap.nl/ontslag.php>
 - o Inloggegevens in studiemap of via mrasap@amc.nl

7. GERELATEERDE DOCUMENTEN

- Onderzoeksprotocol MR ASAP
- Summary of Product Characteristics Deponit T 5
- Informatiebrief en toestemmingsformulieren. Let op: er zijn 4 versies:
 - 1. Patiënt;
 - 2. Vertegenwoordiger;
 - 3. Patiënt in tweede instantie, bij herstel wilsbekwaamheid;
 - 4. Vertegenwoordiger, bij overlijden.
- SOP IC1 (informed consent SOP)

8. EVALUATIE

Versie	Datum	Geldig m.i.v.	Evaluatie
1.1	29-03-2018	03-04-2018	01-04-2020