

Plasmine generatie in tPA-gemedieerde fibrinolyse bij patiënten met een beroerte

Gepubliceerd: 23-08-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van deze pilot studie om de logistiek te testen en informatie te verzamelen over mogelijke (technische) problemen die zouden kunnen voorkomen tijdens een grotere studie waarin de rol van plasmine generatie tijdens ischemische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bloedvaten therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Plasmine generatie door fibrinolyse bij beroerte

Aandoening

- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

beroerte, CVA

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gelre Ziekenhuizen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Synapse Research Institute; Maastricht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beroerte, Fibrinolyse, Plasmine, tPA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een inventaris van mogelijke problemen zal worden opgesteld voor elk van deze studie aspecten en deze zal worden geevalueerd tijdens en na de studie, hetgeen zal leiden tot een ****go**** of ****no go**** beslissing voor een grotere follow up studie. Een ****no go**** besluit zal worden gemaakt als zich problemen voordoen die de grotere studie niet valide zouden maken en die niet opgelost kunnen worden/herhaald voorkomen tijdens de pilot studie. De volgende items zullen in de inventaris worden opgenomen om dit te objectiveren/kwantificeren:

- a) - Patiënten voldoen aan inclusie criteria maar worden gemist als mogelijke deelnemer aan de studie (niet gevraagd door onderzoeker, dit omvat niet patiënten die niet mee willen doen).
- Patiënten worden geïnccludeerd terwijl ze aan (één van de) exclusiecriteria voldoen
- Klachten/vragen over onduidelijkheid van inclusie/exclusie criteria, ontvangen door de onderzoekers
- Transport naar/aankomst op het laboratorium >2 uur na bloedafname
- Fouten in de informed consent procedure, zoals de verkeerde formulieren zijn gegeven aan de patiënt of vertegenwoordiger, getekende formulieren missen of zijn niet goed opgeborgen, geen seintje naar de onderzoeker op het lab van inclusie van patiënt.

- Fouten in bloedafname, bijvoorbeeld het aantal of type buizen dat is afgenomen
- Klinische scores zijn niet verkregen/gerapporteerd door onderzoekers

b) Klachten van patiënten/vertegenwoordigers over o.a. de lengte en begrijpelijkheid/taalgebruik van de informed consent brieven/toestemmingsformulieren.

c) Gedeeltelijk overlappend met (a), bijvoorbeeld fouten in bloedafname, logistiek, inclusie, maar ook: fouten in technisch verwerken van bloedmonsters op het lab, in het uitvoeren van tests, aliquoteren en invriezen van plasma monsters voor later gebruik, registratie van geïnccludeerde patiënten, testresultaten, sample opslag.

d) Apparatuur refereert naar alle materialen en apparatuur gebruikt voor de laboratorium tests, waaronder de fluorometer voor plasmine en trombine generatie, de flow cytometer voor plaatjesfunctie tests, de STA-R Evolution voor stollingsfactoren, de Cell Dyn Sapphire voor gedifferentieerde celtellingen, de analyzer voor bloedgroepbepalingen, de absorptiemeter voor immunosorbent assays (bv voor vWF propeptide en actief vWF). Samples zullen worden gemeten in triplo voor alle assays behalve de plaatjesfunctie en stollingsfactor metingen, celtellingen en bloedgroep. Voor deze assays zijn er interne controles die zullen helpen bij het identificeren van foute resultaten als gevolg van verkeerd bedienen van apparatuur/materialen. Voor triplo metingen (bv ELISA assays, trombine en plasmine generatie) zal de CV (berekend

als SD/gemiddelde *100%) dienen als indicatie voor fouten, waarbij een te grote CV (>10%) zal worden gezien als inadequate bediening/performance van apparatuur.

De belangrijkste laboratorium uitkomst parameter is plasmine generatie, beschreven door de volgende parameters:

- Plasmine potentiaal (PP) - totale hoeveelheid gevormde plasmine tijdens fibrinolyse
- Lag time - tijd tot start van plasmine vorming
- Tijd tot eerste piek (TtFpeak) - tijd tot maximale concentratie plasmine is gevormd in de eerste fase van plasmine generatie
- Tijd tot tweede piek (TtSpeak) - tijd tot maximale concentratie van plasine is gevormd op fibrine degradatie producten.
- Maximale concentratie plasmine - hoogte van de eerste peak (peak1)
- Velocity van de eerste piekvorming - initiele snelheid van plasmine generatie

Secundaire uitkomstmaten

- Direct gerelateerd aan plasmine:
 - o Clot lysis
 - o Plasminogeen
 - o tPA
 - o PAI-1
 - o von Willebrand factor en actieve von Willebrand factor
 - o Fibrinogeen
 - o Plasmine-anti-plasmine complex (PAP)

- Niet direct gerelateerd aan plasmine
- o Plaatjes functie test * Platelet Activation Test (PACT)
- o D-dimeer
- o Thrombine generatie (0, 1, 5 pM, 5pM+TM; voor tPA, direct na tPA en 48 uur na tPA behandeling)

Er zullen ook klinische data worden verzameld voor deze studie:

Patiënt gerelateerd:

- Geboortedatum (leeftijd)
- Ethniciteit
- Geslacht
- Lichaamsgewicht (kg), geschat bij opname en gewogen
- Lengte (cm)
- BMI

Therapie gerelateerd:

- Tijd tot tPA behandeling vanaf aankomst in het ziekenhuis
- Comedicatie (o.a. DOACs, plaatjes aggregatie remmers, andere antistolling), dosis en duur
- Dosis tPA (op basis van gewicht)
- Operaties
- Allergische reactie op tPA (heel zeldzaam)

Ziekte gerelateerd:

- "Stroke severity score" NIHSS
- modified Rankin Scale (mRS)
- Geschiedenis van thrombosis
- Langdurige immobiliteit
- Comorbiditeit
- Type bloedingen (als dit optreedt, bv epistaxis, intracerebraal)
- Type re-trombose als dit optreedt
- 90 dagen mortaliteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute ischemische beroerte is één van de meest voorkomende oorzaken van overlijden en verlies van functie wereldwijd [1-3]. Het herstellen van de perfusie door de geblokkeerde vaten wordt het vaakst bereikt door farmacologische trombolysie met weefsel-type plasminogeen activator (tPA) [4], een protease dat het fibrinolytische serine-protease plasmine genereert uit zijn inactieve precursor eiwit plasminogeen [5]. Recombinante (r-) tPA, ook wel bekend als alteplase® of actylase®, is nog steeds de enige door autoriteiten goedgekeurde fibrinolytische behandeling. Er bestaat controversie over de optimale dosering van intraveneuze r-tPA, aangezien ieder individu waarschijnlijk een verschillende mate van endogene fibrinolyse heeft, waardoor meer of minder hoge doses tPA nodig zijn om effectieve en veilige trombolysie te bereiken. Geïndividualiseerde dosering van r-tPA gebaseerd op individuele endogene plasmine generatie is een veelbelovende manier om r-tPA gemedieerde trombolysie te verbeteren bij patiënten met een beroerte. We hebben recent een plasmine generatie assay ontwikkeld. Daarnaast laten meerdere studies zien dat plasmine von Willebrand Factor (vWF) kan knippen, het eiwit dat cruciaal is voor bloedplaatjes adhesie en aggregatie om een bloedstolsel te vormen dat de bloedvaten blokkeert. We hebben ook een assay ontwikkeld om dit plasmine-gevoelige vWF te kwantificeren. De huidige studie zal dienen als een pilot studie om de logistiek en technieken te testen voor een grotere follow up studie met als uiteindelijke doel de rol van plasmine generatie in de stolsel afbraak tijdens een beroerte te bestuderen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze pilot studie om de logistiek te testen en informatie te verzamelen over mogelijke (technische) problemen die zouden kunnen voorkomen tijdens een grotere studie waarin de rol van plasminogen activator tijdens ischেমische beroerte wordt getest. Specifiek zullen we de volgende aspecten piloten:

- a) Instructie van onderzoekers en analisten/verpleegkundigen (onder andere exclusie- en inclusie criteria, informed consent procedure, bloedafnames, transport van bloed naar het lab, rapporteren van klinische scores).
- b) informed consent brief/brieven zijn begrijpbaar en niet te belastend voor patiënten en hun wettelijke vertegenwoordigers
- c) onderzoekers en analisten zijn voldoende getraind in de procedures
- d) correcte werking en bediening van apparatuur

Een inventaris van mogelijke problemen zal worden opgesteld voor elk van deze studie aspecten en deze zal worden geevalueerd tijdens en na de studie, hetgeen zal leiden tot een ****go**** of ****no go**** beslissing voor een grotere follow up studie. Een ****no go**** besluit zal worden gemaakt als zich problemen voordoen die de grotere studie niet valide zouden maken en die niet opgelost kunnen worden/herhaald voorkomen tijdens de pilot studie.

Onderzoeksopzet

- * Prospectieve exploratieve observationele cohortstudie.
- * Patiënten worden geïncludeerd in de Gelre ziekenhuizen
- * Ons doel is om 29 patiënten van de afdeling neurologie van de Gelre ziekenhuizen Apeldoorn te includeren. Patiënten inclusie is gebaseerd op nieuw gediagnosticeerde patiënten met een beroerte die behandeld worden met tPA voor trombolysen
- * Bloed (4 kleine buisjes van 3 mL) wordt verzameld voor en na behandeling met tPA (na 1 en 24 uur)
- * Klinische scores voor ernst van beroerte (NIHSS) en mate van verlies van functie (mRS) zullen worden bepaald voor tPA behandeling, bij 24 uur, 1 week na tPA behandeling (NIHSS) en 1 week en 90 dagen (3 maanden) na tPA behandeling, en geschat voor de beroerte (mRS). Hoewel de studie een niet-kwantitatief karakter heeft en geen conclusies over relaties tussen laboratoriumwaarden en klinische uitkomst getrokken kunnen worden (door de kleine sample size) zullen we deze scores wel verzamelen om de instructies aan de onderzoekers/compliance met het verzamelen van deze scores te testen, aangezien dit niet in alle gevallen deel van de normale routine zal zijn.
- * We verwachten dat de studie 2 jaar zal duren

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico's:

Bloed wordt afgenomen via venapunctie, een standaardprocedure met minimale risico's. Tijdens het proces van bloedafname is het mogelijk dat er een lichte

blauwe plek ontstaat. Door het uitoefenen van druk op de plek van bloedafname wordt dit risico zeer minimaal. De patiënt kan lichte pijn ervaren door de naaldenprik of licht in het hoofd voelen, en/of kortdurende zwelling zien op de plek van de naaldenprik. Voor het eerste tijdstip zou de patiënt deze risico's ook hebben zonder deze studie, aangezien het bloed wordt afgenomen ten tijde van de normale bloedafname ter controle/reguliere patiëntenzorg; voor de overige 2 tijdstippen is het een extra bloedafname. Er moet worden opgemerkt dat op tijdstip 1 uur na tPA behandeling het risico op een blauwe plek door de venapunctie groter is; degene die de bloedafname verzorgt moet worden ingelicht om de punctieplaats dan langer af te drukken om dit risico te minimaliseren.

Potentiële voordelen:

Deelnemers aan deze studie zouden een mogelijk voordeel kunnen hebben van het meten van hemoglobine op elk tijdstip na trombolysen, omdat een daling van deze parameter een mogelijke gastro-intestinale bloeding zou kunnen aangeven. Dus, door het Hb voor deze studie te monitoren zou deze bijwerking van tPA eerder opgemerkt kunnen worden. Patiënten zullen verder niet direct baat hebben bij de resultaten. Echter, de verkregen kennis zal de basis vormen voor een grotere studie die toekomstige patiënten wel ten goede kan komen door het onderzoeken of o.b.v. plasminogen generatie een veiligere en effectieve individuele dosering van tPA bij een beroerte kan worden bepaald.

Groepsgebondenheid:

Deze studie kan niet (op een valide) manier worden uitgevoerd zonder de (vrijwillige) deelname van de gespecificeerde groep van CVA patiënten, omdat ons doel is om (in de grotere follow up studie na deze pilot studie) de rol van plasminogen generatie bij de clot lysis in vivo in kaart te brengen, bij mensen. We zijn ons ervan bewust dat deze patiënten wilsbekwaam is en daardoor de aard en risico's van de voorliggende studie niet in zouden kunnen schatten gezien hun medische situatie. Daarom hebben we een twee-staps informed consent procedure ingericht. We geloven dat het includeren van zowel wilsbekwame als wilsbekwame patiënten de enige manier is om een zo representatief mogelijke populatie te krijgen, bijvoorbeeld wat betreft ernst van beroerte. Dit is van belang om (uiteindelijk, in de grotere follow up studie) conclusies te kunnen trekken die van toepassing zijn op de groep van CVA patiënten als geheel, en gezien het exploratieve karakter van de huidige studie om mogelijke problemen in logistiek van een grotere follow up studie te detecteren, om uiteindelijk tot verbeterde zorg (veilige en effectieve tPA dosering) voor CVA patiënten te leiden.

Contactpersonen

Publiek

Gelre Ziekenhuizen

Albert Schweitzerlaan 31
Apeldoorn 7334 DZ
NL

Wetenschappelijk

Gelre Ziekenhuizen

Albert Schweitzerlaan 31
Apeldoorn 7334 DZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Beroerte (ischemisch)
- Behandeling met tPA voor trombolyse
- Leeftijd >18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient wordt initieel binnen gebracht bij de Gelre ziekenhuizen maar wordt vervolgens doorgestuurd naar een ander ziekenhuis voor behandeling, namelijk mechanische

trombectomie (endovasculaire recanalisatie)

- Beroerte/event was meer dan 4,5 uur geleden ten tijde van presentatie in de Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn. Op basis van klinische richtlijnen (onafhankelijk van het studieprotocol) kan daardoor geen tPA behandeling worden toegepast.

- Eerder gedocumenteerde stollings defecten

- Leeftijd <18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-12-2018

Aantal proefpersonen: 29

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL63483.068.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	04-02-2020
Totaal aantal deelnemers:	8

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely