

De Internationale Arteria Basilaris Studiegroep Trial

Gepubliceerd: 21-12-2010 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primaire vraagstelling* Evaluatie van de effectiviteit van IAT aanvullend aan BMM vergeleken met alleen BMM wat betreft gunstigere uitkomst na 90 dagen, gedefinieerd als een modified Rankin score van 0-3, bij patiënten met acute ischemie veroorzaakt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47335

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BASICS Trial

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

arteria basilaris occlusie, basilaris slagader verstopping

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlandse Hartstichting, Sint Antonius Ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Basilaris, Behandeling, Occlusie, Trombolyse

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Betere ziekte uitkomst op dag 90 gedefinieerd als een modified Rankin Score (mRS - functionele schaal) van 0-3.

Secundaire uitkomstmaten

Goede ziekte uitkomst gedefinieerd als een modified Rankin Score (mRS - functionele schaal) van 0-2.

Modified Rankin Score - niet gedichotomiseerd

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS * acute beoordeling schaal) voor IVT, voor randomisatie, na 24h.

EuroQol (quality of life) na 90 dagen en na 12 maanden.

Radiologische uitkomst

Recanalisatie na 24h $\pm$ 6 uur op CTA.

Cerebraal infarctvolume gemeten op NCCT+CTA-SI.

Veiligheidsuitkomsten

Symptomatische intracranieële bloeding na 24 $\pm$ 6 uur op CT.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond:

De resultaten van de Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS), een prospectieve registratie van patiënten met een acute symptomatische arteria basilaris occlusie (BAO) werden recent door onze studiegroep gepubliceerd. Deze registratie had, in afwachting van een definitieve gerandomiseerde gecontroleerde acute behandelingstrial, als doel een beter inzicht te krijgen in de uitkomsten na acute BAO en in potentiële verschillen in behandelingsrespons bij deze patiënten. Een statistisch significante superioriteit van een behandelingsstrategie werd niet aangetoond. Door in een periode van 5 jaar meer dan 600 patiënten in de registratie te includeren toonden we echter wel aan dat het uitvoeren van een gerandomiseerde trial bij patiënten met een BAO haalbaar is.

Onze observaties in de BASICS registratie bevestigen het ontbreken van een bewezen effectieve behandeling van BAO (basilaris arterie occlusie) en dat de toegepaste therapie sterk varieert tussen verschillende centra. Bovendien wordt de wijdverspreide aanname dat IAT (intra-arterieel therapie) bij deze patiënten superieur is aan IVT (als onderdeel van de beste medical management (BMM)) niet door onze data ondersteund. De BASICS registratie is een observationele studie en heeft alle limitaties van een niet gerandomiseerde studie.

Redenen voor klinici om een specifieke behandelingsoptie te kiezen zijn te complex om in een prospectieve registratie te kunnen bevatten. Multivariabele analyses kunnen nooit helemaal corrigeren voor systematische verschillen tussen behandelingsgroepen - het doel van randomisatie in klinische trials. Bias door een agressievere behandelingsstrategie bij patiënten bij wie een slechtere prognose werd vermoed zou de uitkomsten in de IAT groep kunnen hebben beïnvloed. Het afzien van IVT of IAT bij patiënten met ernstige uitval zou een uiting kunnen zijn van een meer palliatieve aanpak. Er werd niet gecorrigeerd voor tussentijds wisselen van behandelingsgroep bij klinische verslechtering of uitblijvend resultaat op de ingestelde therapie. Niet vergeleken, voor uitkomst relevante variabelen zouden ongelijk kunnen zijn verdeeld tussen beide groepen. In de registratie werden standaard neurologische en functionele scores en risicofactoren gescoord. In de analyse werd zoveel mogelijk gecorrigeerd voor baseline verschillen tussen de behandelingsgroepen.

Gezien de toenemende beschikbaarheid en toepassing van de IA behandeling is er naar onze mening een sterke behoefte aan een grote gerandomiseerde

gecontroleerde fase III studie waarin de meerwaarde van deze behandeling wordt onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primaire vraagstelling

- * Evaluatie van de effectiviteit van IAT aanvullend aan BMM vergeleken met alleen BMM wat betreft gunstigere uitkomst na 90 dagen, gedefinieerd als een modified Rankin score van 0-3, bij patiënten met acute ischemie veroorzaakt door een arteria basilaris occlusie.
- * Secundaire analyse zal de ziekte uitkomst vergelijken in de volgende subgroepen:
 - patiënten met een baseline NIHSS van <10, 10-19 en patiënten met een baseline NIHSS van ≥ 20
 - patiënten behandeld met IVT binnen 4,5 uur na het ontstaan van symptomen en patiënten behandeld na 4,5 uur na de geschatte tijd van het ontstaan van de basilaris occlusie.

Secundaire vraagstelling

- * Evaluatie van de effectiviteit van IAT aanvullend aan BMM vergeleken met alleen BMM bij patiënten met een contra-indicatie voor IVT wat betreft een gunstige uitkomst na 90 dagen gedefinieerd als een mRS van 0-3.
- * Evaluatie van de veiligheid van een gecombineerde IV/IA behandeling vergeleken met een behandeling met rt-PA alleen.
- * Evaluatie van de effectiviteit van IAT aanvullend aan BMM vergeleken met alleen BMM wat betreft een gunstigere uitkomst na 90 dagen naar andere klinische en radiologische maatstaven: 1) Goede uitkomst gedefinieerd als een mRS van 0-2, 2) mRS - niet gedichotomiseerd, 3) NIHSS en EuroQol. 4) verbeterde vroege respons op therapie gedefinieerd door een reductie in NIHSS van 5 punten of meer na 24 uur. 5) Een CTA of MRA ter beoordeling van arteria basilaris patency na 24 uur. 6) Cerebraal infarct volume gemeten met NCCT/CTA-SI.
- * Evaluatie van de veiligheid en effectiviteit van mechanische devices tijdens het verloop van de studie.

Onderzoekopzet

- * Internationaal, multicenter, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd.
- * Studieduur per patiënt van 12 maanden vanaf het moment van randomisatie.
- * Twee-armige studie (1:1 randomisatie) waarbij gecombineerde "best medical management" (BMM)/IA behandeling vergeleken wordt met alleen BMM.
- * De trial is ontworpen om de hypothese te testen dat er een absoluut verschil in uitkomst van 10% is in het voordeel (milde of geen beperking gemeten met een modified Rankin Score van 0-3) van patiënten met een gecombineerde BMM/IA behandeling vergeleken met patiënten met BMM.
- * Alle patiënten worden zo mogelijk zo snel mogelijk behandeld met IV rt-PA

tenzij er contra-indicaties voor deze behandeling zijn. Overweging tot participatie aan de trial of randomisatie mogen niet tot vertraging van IV rt-PA initiatie leiden.

- * Diagnostische screenende beeldvorming van de hersenen middels CT/CTA of MRI/MRA ter bevestiging van arteria basilaris occlusie en de afwezigheid van imaging exclusie criteria zullen worden gebruikt om geschikte patiënten te identificeren.
- * Bij voldoen aan de inclusiecriteria en het verkrijgen van informed consent van patiënt of wettelijk vertegenwoordigende zal er zo snel mogelijk randomisatie volgen voor eventuele additionele IAT.
- * IV rt-PA moet, indien overwogen als onderdeel van BMM, binnen 4,5 uur na de geschatte tijd van occlusie worden geïnitieerd. Bij randomisatie voor de BMM/IA behandeling moet IA behandeling binnen 6 uur na de geschatte tijd van optreden van basilaris occlusie worden geïnitieerd.
- * Bolus injectie in het geval van rt-PA en 'naald-tot-lies' tijd in het geval van IAT worden beschouwd als initiatie van therapie.
- * De toegestane behandelingsopties in de IA arm zijn: Urokinase (max. dosis 1.500.000 eenheden), rt-PA (max. dosis 22mg), Trevo, MERCI, Penumbra, EKOS, pREset device, DAC suctiecatheter, angioplastiek en stenting, of, na goedkeuring door de steering committee, andere trombolitica of devices (afhankelijk van lokale goedkeuring).
- * Follow-up van patiënten zal worden uitgevoerd na respectievelijk 24 uur $\pm$ 6 uur, 7 dagen of ontslag, 1 maand (telefonische vragenlijst), 3 maanden (geblindeerde examiner) en na 12 maanden (telefonische vragenlijst).
- * Alle patiënten zullen binnen 24 uur $\pm$ 6 uur na initiatie van behandeling een follow-up CT/CTA of MRI/MRA krijgen om bloedvat patency en aanwezigheid van een eventuele intracraniële bloeding te monitoren.
- * De studie heeft een steering committee, een onafhankelijke data en safety monitoring committee.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling Een van de basisprincipes van de BASICS trial is snelle initiatie van trombolyse bij geschikte patiënten om zo maximaal gezondheidsvoordeel te behalen. Als aan de standaard inclusiecriteria wordt voldaan wordt voor inclusie en randomisatie de standaard open-label IV rt-PA dosering (0.9 mg/kg; maximaal 90 mg) toegediend om vertraging van toediening van bewezen effectieve therapie (i.e. IV rt-PA) te minimaliseren.

Behandelingsarmen: BMM Als aan de standaard inclusiecriteria wordt voldaan worden alle patiënten behandeld met standaard volledige dosis open-label IV rt-PA (0.9 mg/kg; maximaal 90 mg). Bij patiënten behandeld met IVT voor de geschatte tijd van BAO kan een tweede maal IVT worden overwogen. Patiënten behandeld met IVT binnen 4,5 uur na het optreden van symptomen en patiënten behandeld 4,5 uur na het optreden van symptomen maar binnen 4,5 uur na de geschatte tijd van optreden van arteria basilaris occlusie worden voor secundaire analyse beschouwd als twee vooraf gespecificeerde subgroepen. Voor patiënten behandeld na 4,5 uur na het optreden van symptomen dient informed consent te worden verkregen voor initiatie van IVT. IA therapy IA therapie moet binnen 6 uur na geschatte tijd van optreden van arteria basilaris occlusie worden geïnitieerd. Als er een thrombus of rest

stenose wordt geïdentificeerd zal de keuze van de te voeren IA strategie worden gemaakt door de behandelend neuro-interventieradioloog. De beschikbare IA behandelingsopties (afhankelijk van lokale goedkeuring en ervaring) zijn thrombolitica of devices uit de volgende lijst: het Concentric Merci® thrombus-removal device, Penumbra, Solitaire, Trevo, pREset, DAC, infusie van rt-PA gecombineerd met applicatie van lage intensiteit ultrasound op de locatie van occlusie via de EKOS® Micro-Infusion Catheter, infusie van alteplase of urokinase via een standaard micro-katheter. Het gebruik van elke andere behandelingsoptie hangt af van lokale toestemming en ervaring en is alleen toegestaan na goedkeuring door de steering committee. Het doel van de IA behandeling is rekanalisatie van de arteria basilaris. Om optimale perfusie te garanderen moet er gestreeft worden naar tenminste een patente arteria cerebri posterior. Klinische verbetering kan, ondanks persisterende arteria basilaris occlusie op conventionele angiografie, een reden zijn om geen IA therapie te initiëren. De initiatie van IA therapie wordt na de angiografische identificatie van een trombus in de arteria basilaris of een hooggradige rest-stenose die als oorzaak kan worden beschouwd van de occlusie ter beoordeling gelaten aan de behandelend arts.

Inschatting van belasting en risico

Informed consent.

-geen noemenswaardige extra belasting

Interventie in geval van randomisatie in IA arm: Arteriële catheterisatie in de lies, IA behandeling met een onder het kopje 'interventie' genoemd thrombolyticum of device. Doorlichting tijdens procedure + eventuele controle: maximaal 20 mSv.

- IA therapie: gebruikelijke risico's IA behandeling zoals intracraniële bloeding en aan catheterisatie te wijten complicaties zoals het ontstaan van een aneurysma spurium op de punctieplek.

- Duur 1 á 2 uur.

- straling: risico van 0,01% om op termijn te overlijden aan door straling geïnduceerde maligniteit (1Sv =5%)

24 uren onderzoek: NIHSS, CT, CTA

- geen extra belasting, standaard procedure.

Telefonische vragenlijst na 1 maand: mRankin score.

- 5 minuten.

Polibezoek na 3 maanden: mRS, EuroQol.

- 30 minuten.

Telefonische vragenlijsten na 12 maanden: EuroQol, mRS.

- 10 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435CM
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)

- * Symptomen passend bij ischemie in het stroomgebied van de arteria basilaris.
- * CTA of MRA bewezen occlusie van de arteria basilaris.
- * Leeftijd ouder dan 18 jaar (kandidaten hebben hun 18e verjaardag gehad)
- * Indien IVT wordt gegeven in het kader van beste medicinale behandeling dient IV rt-PA binnen 4.5 uur vanaf geschatte tijd van optreden arteria basilaris occlusie te worden geïnitieerd (Geschatte tijd van optreden occlusie is gedefinieerd als tijdstip van optreden van symptomen leidend tot de klinische diagnose arteria basilaris occlusie of indien dit niet bekend is het laatste tijdstip waarop patiënt zonder symptomen werd gezien - dit tijdstip is

dus niet persé het tijdstip van aanvang van symptomen).

* IA therapie moet gestart kunnen worden binnen 6 uur na geschatte tijd van optreden van arteria basilaris occlusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Preëxistente afhankelijkheid met een mRankin *3.
- * Zwangere en/of lacterende vrouwen of vrouwen met een positieve zwangerschapstest bij opname.
- * Hemo- of peritoneaal dialyserende patiënten.
- * Andere ernstige, progressieve of terminale ziekte.
- * Elke andere conditie waarvan de onderzoeker het gevoel heeft dat deze bij initiatie van IA therapie significante risico's voor de patiënt met zich meebrengt.
- * Huidige participatie in een ander medicatie onderzoeksprotocol (patiënt kan pas na 90 dagen participeren in een andere onderzoek).
- * Informed consent wordt of kan niet worden verkregen. ;* Exclusie criteria beeldvorming: ;*
- Laesie passend bij bloeding van elke etiologie/lokatie.
- * Significante cerebellaire massawerking of acute hydrocephalus.
- * Uitgebreide bilaterale stamischemie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-10-2011
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Actilyse
Generieke naam:	Alteplase
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Medacinase
Generieke naam:	Urokinase
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27663

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-023507-95-NL
CCMO	NL33550.100.10
OMON	NL-OMON27663