

# Een multicenter gerandomiseerde klinische studie naar de endovasculaire behandeling van het herseninfarct in Nederland voor patiënten met een late presentatie: MR CLEAN LAAT.

Gepubliceerd: 11-09-2017 Laatst bijgewerkt: 15-04-2024

Het vaststellen van het effect van IAB vergeleken met beste medische behandeling bij patiënten met een AHI veroorzaakt door een occlusie van groot intracranieel bloedvat van de voorste circulatie, die matige tot goed collateralen hebben na aanvang...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55450

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MR CLEAN LAAT

### Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Embolieën en trombose

### Synoniemen aandoening

beroerte, herseninfarct

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

**Overige ondersteuning:** Nederlandse Hartstichting en de Hersenstichting

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** acute behandeling, endovasculaire behandeling, herseninfarct, Late presentatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de score op de gemodificeerde Rankin schaal (MRS) op 90 dagen na inclusie in de studie. De primaire effect parameter zal de gehele range van de MRS in ogenschouw nemen en is gedefinieerd als het relatieve risico op verbetering op de MRS vastgesteld als een \*common odds ratio\* met ordinale logistische regressie. Multivariabele regressie analyse zal gebruikt worden voor het adjusteren voor ongelijkheden in belangrijkste prognostische factoren zoals leeftijd, ernst herseninfarct, eerdere beroerte, atriumfibrilleren en DM.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn het optreden van een hersenbloeding en ernst van het herseninfarct vastgesteld op 24 uur en 5 tot 7 dagen na randomisatie, rekanalisatie op CTA op 24 uur na randomisatie of MRA op 24-48 uur na randomisatie. Indien CTA na 24 uur is verricht dan volgt een non-contrast CT hersenen op dag 5-7 ter beoordeling van infarct grootte.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Intra-arteriële behandeling (IAB) met een \*retrievable\* stent van patiënten met een acuut herseninfarct (AHI) in de voorste circulatie met een bewezen occlusie van een proximaal intracranieel bloedvat, en waarin de behandeling kan starten binnen 6 uur na aanvang van de symptomen, is bewezen veilig en effectief. Helaas arriveren een groot deel van de patiënten na 6 uur in het ziekenhuis. Voor Nederland betreft dit 25% van de patiënten. Op het moment is er enkel voor een zeer selecte groep patiënten een effectieve rekanalisatie therapie (op basis van DAWN en DEFUSE3 studieprofiel). In zowel DAWN als DEFUSE 3 werden patiënten in het late tijdsinterval geandomiseerd voor IAT of géén IAT op basis van strikte CT perfusie eigenschappen. Daarmee hebben ze aangetoond dat IAB effectief is bij een zeer selecte groep mensen, die enkel op basis van geavanceerde beeldvorming geselecteerd kunnen worden. In de ESCAPE studie, één van de recente trials, die effectiviteit van IAB aantoonde, werden patiënten gerandomiseerd tot 12 uur na aanvang van de symptomen. Patiënten werden geselecteerd met behulp van non-contrast CT-hersenen en CT-angiografie. Geschikte patiënten moesten een klein ischemisch gebied hebben (gedefinieerd ASPETS score >5) en van het ischemische gebied. Van de 5 recente trials, IAB was het meest effectief in deze geselecteerde groep. De meeste patiënten werden binnen 6 uur na aanvang van de symptomen behandeld, terwijl een kleine groep behandeld werd tussen 6 en 12 uur. De grootte van het effect van de behandeling van mensen behandeld na 6 uur was even groot als dat van mensen behandeld binnen 6 uur. Echter, door de kleine groep was een definitieve conclusie niet mogelijk. In pre-gedefinieerde subgroep analyses van de MR CLEAN studie toonden wij aan dat alleen de mate van collaterale doorstroming een interactie met het effect van de behandeling had. Onze hypothese is dat IAB is niet alleen effectief bij patiënten behandeld binnen 6 uur, maar ook bij patiënten met een matige tot goede collateralisatie die behandeld kunnen worden binnen 6-24 uur na aanvang van de symptomen of die voor het laatst goed waren gezien minder dan 24 uur voor opname. Dit betekent dus ook dat mensen met verschijnselen van een acuut herseninfarct bij ontwaken mogen worden geïncludeerd.

## **Doel van het onderzoek**

Het vaststellen van het effect van IAB vergeleken met beste medische behandeling bij patiënten met een AHI veroorzaakt door een occlusie van groot intracranieel bloedvat van de voorste circulatie, die matige tot goed collateralen hebben na aanvang van symptomen behandeld kunnen worden die voor het laatst goed gezien zijn minder dan 24 uur voor opname in het ziekenhuis. (Hetgeen ook AHI bij ontwaken inhoudt). We verwachten ten minste 10% verschil in goede afloop ten faveure van IAB aan te tonen.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multicenter klinische studie met gerandomiseerde behandeltoewijzing met open label behandeling en geblindeerde eindpunt evaluatie. Het interventie

contrast is IAB versus geen IAB. De behandeling wordt uitgevoerd naast de best medische behandeling.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De interventiegroep zal een intra-arteriële behandeling krijgen met een >stent retriever> of een ander hulpmiddel dat goed gekeurd is door de >steering committee>. De controle groep zal de best medische behandeling krijgen.

### **Inschatting van belasting en risico**

Alle patiënten in de interventiegroep werden verplaatst naar de vaatkamer. Daar vindt een katheterisatie volgens de Seldinger methode plaats met een klein risico op een punctie hematoom en dissectie. Ook zal een trombectomie uitgevoerd worden wat geassocieerd is met distale cerebrale ischemie. Trombectomie heeft de potentie tot verbetering van de afloop. Na 3 maanden zullen alle patiënten telefonisch worden geïnterviewd ter beoordeling van de functionele uitkomst.

Iedere deelnemer zal 24 uur na de behandeling een CTA of MRA (na 24-48 uur) van de cerebrale vaten ter beoordeling van de mate van rekanalisatie en indien gekozen voor CT volgt 5 tot 7 dagen na de ictus een CT hersenen ter vastlegging van de grootte van het herseninfarct. Drie maanden na de inclusie in de studie zullen alle deelnemers telefonisch worden geïnterviewd om de afloop vast te leggen. Dit neemt < 15 minuten in beslag.

In de 5 trials was het risico op een intra- en extracraniele bloeding in beide behandelarmen even groot. Ook de post-procedurele complicaties werden in beide groepen even vaak waargenomen. Procedure gerelateerde gebeurtenissen waren zeer laag. Gezien de lage risico's en de mogelijke grotere winst die deze nieuwe behandeling heeft is het nemen van deze risico's gerechtvaardigd.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debeijelaan 25  
Maastricht 6229HX  
NL

## Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debeijelaan 25  
Maastricht 6229HX  
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)

- o klinische diagnose van een acuut herseninfarct,
  - o veroorzaakt door een proximale intracraniele voorste circulatie occlusie (distale intracraniele artreia carotis of middelste (M1/M2 ) cerebrale arterie vastgesteld met neuro-imaging (CTA),
  - o en de aanwezigheid van slechte\*, matige tot goede collateralen vastgesteld met neuro-imaging (CTA)
  - o CT of MRI heeft een intracraniele bloeding uitgesloten,
  - o Start van de behandeling tussen IA treatment (arteriële punctie) mogelijk tussen 6 en 24 uur na start van symptomen, danwel tot het moment waarop het patiënt voor het laatst goed gezien is.
  - o een score van 2 of meer op de NIHSS 'National Institute of Health Stroke Scale'
  - o leeftijd van 18 jaar of ouder
  - o Toestemming, getekend op papier
- \* Indien 100 patiënten met slechte collateralen zijn geïnccludeerd in de studie, dan zal inclusie en randomisatie worden beperkt tot matige tot goede collateralen.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- o Handicap voor ontstaan van het herseninfarct welke interfereert met de beoordeling op functionele uitkomst,
  - o herseninfarct in de voorgaande 6 weken waarvan bij neurologisch onderzoek nog afwijkingen of tekenen van recente infarctering in het arteria cerebri media stroomgebied bij beeldvormend onderzoek van de hersenen
  - o INR > 3.0\*
  - o bloedplaatjes aantal < 40 x 10<sup>9</sup>/L\*
  - o APTT > 50 sec\*
  - o zichtbaar infarct in > 1/3 van het verzorgingsgebied van de middelste cerebrale arterie bij beeldvormend onderzoek van de hersenen (CT)
  - o Deelname aan andere trials dan de huidige en MR ASAP
  - o ICA-T/M1 occlusie, NIHSS >=10, infarctkern <=25ml en een mismatch ratio totaal ischemisch volume/ infarctkern >=2 (patiënt mag direct met IAT behandeld worden op basis van het DAWN/DEFUSE 3 patientenprofiel)
- Inclusie in andere interventie trials gedurende de studieperiode is niet toegestaan.
- \* Indien er geen klinische indicatie is om de INR, APTT of bloedplaatjes te testen, mag worden aangenomen dat de waarden binnen de aangegeven grenzen zullen liggen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

**Doel:** Behandeling / therapie

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 02-02-2018      |
| Aantal proefpersonen:   | 500             |

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: verwijderbare stent

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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     | NL58246.078.17 |