

# **SOP: werkinstructie MEASURE**

Versie: 1.0

Datum: 28-05-2024

Auteur:

P.B. van Wijngaarden, arts-onderzoeker UMC Utrecht/Radboudumc, afdeling  
neurologie & neurochirurgie

## **Inhoudsopgave**

<b>1. DOEL .....</b>	<b>3</b>
<b>2. DEFINITIES EN AKORTINGEN .....</b>	<b>3</b>
<b>3. STUDIEKENMERKEN .....</b>	<b>3</b>
<b>4. PROCEDURES .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1. Geschiktheid voor deelname controleren .....</b>	<b>4</b>
<b>4.2. Voorlichting en toestemming voor de registratie .....</b>	<b>4</b>
<b>5. STUDIEHANDELINGEN.....</b>	<b>5</b>
<b>5.1. Invullen eCRF in Castor EDC .....</b>	<b>5</b>
<b>5.2. Papieren CRF angiokamer en OK .....</b>	<b>7</b>
<b>5.3. Ontslag en follow-up.....</b>	<b>7</b>
<b>5.4. SAEs .....</b>	<b>8</b>
<b>5.5. Beeldvorming opsturen.....</b>	<b>8</b>
<b>6. CONTACTGEGEVENS STUDIETEAM .....</b>	<b>8</b>
<b>7. APPENDIX .....</b>	<b>9</b>
<b>7.1. Definities .....</b>	<b>9</b>

## 1. DOEL

Deze standard operating procedure (SOP) bevat een overzicht van alle stappen die nodig zijn om een patiënt te includeren in Multicenter Registry of Patients with Subarachnoid Hemorrhage (MEASURE) en het verloop van het verdere studieproces.

## 2. DEFINITIES EN AKORTINGEN

CONTRAST: Collaboration for New Treatments of Acute Stroke

CRF	Case Report Form
CTA	Computer Tomografie Angiografie
DSA	Digitale Subtractie Angiografie
eCRF	Elektronisch Case Report Form
EDC	Elektronisch Data Capture
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
EQ-5D-5L	EuroQol five-Dimension five-Level
mRS	Modified Ranking Scale
MEASURE	Multicenter Registry of Patients with Subarachnoid Hemorrhage
nWMO	Niet-WMO plichting onderzoek
PI	Principle investigator
SAB	Subarachnoïdale bloeding
SAEs	(Serious) Adverse Events
SOP	Standaard Operaring Procedure, werkwijze
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen
2FA	Two Factor Authentication

## 3. STUDIEKENMERKEN

Titel: Multicenter Registry of Patients with Subarachnoid Hemorrhage (MEASURE)

Studieopzet: multicenter, prospectieve registratie (nWMO)

Doel: het prospectief verzamelen van gegevens over patiënt- en behandelkenmerken, complicaties en uitkomsten bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding (SAB) ten behoeve van toekomstig wetenschappelijk onderzoek. De registratie is onderdeel van CONTRAST-2.

Studiepopulatie: patiënten met een spontane SAB bevestigd bij blanco CT-hersenen of liquorpunctie. Traumatische SAB en niet-traumatische convexiteit SAB, ten gevolge van onder andere Cerebrale Amyloïd Angiopathie (CAA), reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom (RCVS) en cerebrale veneuze sinus trombose, worden geëxcludeerd.

## 4. PROCEDURES

### 4.1. Geschiktheid voor deelname controleren

Om in aanmerking te komen voor deelname aan MEASURE, moet een patiënt aan alle onderstaande inclusiecriteria voldoen. Een potentiële deelnemer die aan één van de exclusiecriteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname.

#### Inclusie criteria:

- Spontane SAB in een of meer basale cisternen of fissuren, aangetoond door een blanco CT-hersenen of een lumbaalpunctie, ongeacht de oorzaak (inclusief aneurysmatische SAB, angio-negatieve SAB, perimesencephale bloeding, SAB veroorzaakt door een andere vasculaire malformatie);
- Leeftijd  $\geq$  18 jaar.

#### Exclusie criteria:

- Traumatische SAB;
- Niet-traumatische convexiteits-SAB (bijvoorbeeld veroorzaakt door cerebrale amyloïde angiopathie, reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom, of cerebrale veneuze sinustrombose).

### Screeningslog

Zorg dat er in je centrum een lijst bijgehouden wordt met gescreende patiënten voor de studie met een reden waarom ze niet geïnccludeerd konden worden. Dit om gedurende de studie overzicht te krijgen van de redenen waarom patiënten niet geïnccludeerd kunnen worden en om na afloop een uitspraak te kunnen over de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten.

### 4.2. Voorlichting en toestemming voor de registratie

Voorzie de patiënt van schriftelijke en mondelinge informatie over de registratie volgens lokale procedures. Indien de patiënt deel wil nemen aan de registratie tekent zowel de patiënt als de onderzoeker het informed consent formulier en krijgt patiënt een kopie mee. Bewaar de informed consent formulieren volgens de lokale procedures.

Let op: er zijn op het informed consent formulier een aantal extra opties opgenomen, indien een patiënt hier ergens 'geen' kiest kan patiënt gewoon deelnemen aan de registratie.

Indien een patiënt overlijdt voordat er een informed consent procedure kan worden opgezet wordt consent aangenomen en kan de patiënt geïnccludeerd worden in de registry.

Bij een taalbarrière is de informed consent procedure niet mogelijk en kan de patiënt niet deelnemen aan de registratie.

### Sleutelbestand (subject identification log)

Houd de gegevens van de geïnccludeerde patiënten in het sleutelbestand bij, waarin de

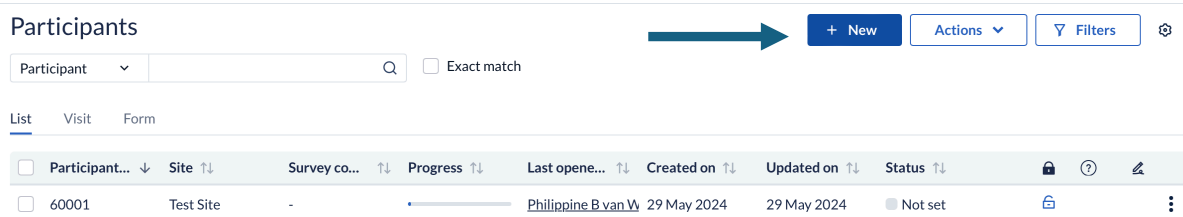
persoonsgegevens samen met de studienummers worden genoteerd, zodat dit als codetabel kan worden gebruikt. Zo hoeven in het eCRF alleen gedepersonaliseerde gegevens te worden ingevoerd.

## 5. STUDIEHANDELINGEN

### 5.1. Invullen eCRF in Castor EDC

De studiegegevens die worden verzameld in de registratie zijn terug te vinden in het EPD (elektronisch patiënten dossier) en op het papieren CRF dat door de behandelaar wordt ingevuld (zie 5.2 papieren CRF angiokamer en OK). De studiegegevens in de registratie worden verzameld in Castor EDC. Om de gegevens in te vullen ga je naar Castor EDC:

1. Ga naar Castor EDC productieomgeving: <https://www.castoredc.com/>
2. Log in met je persoonlijke Castor EDC account met twee factor authenticatie (2FA):
  - a. Indien je met je emailadres nog geen toegang hebt tot de MEASURE Castor EDC productieomgeving, kan je dit aanvragen via onze postbus: [measure@umcutrecht.nl](mailto:measure@umcutrecht.nl)
  - b. Indien je nog geen Castor EDC account of geen 2FA ingeschakeld hebt, zie de volgende link voor meer informatie: <https://academy.castoredc.com/p/getting-started-with-castor-free>
3. Klik op 'MEASURE'. Er opent vervolgens een overzichtsscherm van alle MEASURE deelnemers uit jouw centrum.
4. Klik rechtsboven op '+ New'. Op deze manier kan je een nieuwe deelnemer toevoegen.



5. In het linkszijdige menu is een overzicht te zien van alle eCRFs die voor deze deelnemer moeten worden ingevuld. Klik op de naam van het eCRF ('visit') en vervolgens op een subonderdeel ('form'), om het betreffende onderdeel van het eCRF te openen en te starten met invullen.
6. Tijdens het invullen worden alle antwoorden direct opgeslagen. Indien je later een antwoord wil wijzigen, moet je hiervoor een reden opgeven (audit trail).
7. Indien een item niet kan worden beantwoord vanwege ontbrekende gegevens (missing data) of andere bekende redenen, moet dit in Castor worden ingevoerd. Gebruik hiervoor het tandwielicoon aan de rechterzijde om de optie 'user missing' te selecteren. Geef vervolgens in het dialoogvenster uit de weergegeven lijst de reden aan waarom de gegevens ontbreken en licht deze reden kort toe in het tekst vak. De standaardredenen zijn:
  - a. Measurement failed (-95): geef deze reden op als een meting wel verricht is, maar de bepaling mislukt is
  - b. Not applicable (-96): geef deze reden op als een vraag niet van toepassing is voor de betreffende patiënt

- c. Not asked (-97): de vraag is niet gesteld/de gegevens zijn niet terug te vinden in het EPD.
- d. Asked but unknown (-98): de vraag is wel gesteld/er staat iets over in het EPD maar het antwoord op de vraag is onbekend.
- e. Not done (-99): een studiehandeling is niet uitgevoerd.
8. De voortgang van het invullen van een formulier wordt weergegeven in het linkszijdige menu boven het betreffende onderdeel van het eCRF middels “not started” indien het eCRF nog leeg is, “in progress” al het eCRF deels is ingevuld, en “completed” wanneer het eCRF volledig is ingevuld. ○ Not Started ● In Progress ● Completed
9. In het overzichtscentrum is voortgang van het invullen van alle eCRFs gezamenlijk per deelnemer zichtbaar middels de progressbar. Om in één opslag de voortgang per deelnemer per eCRF onderdeel in te zien, klik dan op ‘visit’ of ‘form’.

Er zijn meerdere ‘visits’ in Castor EDC met verschillende ‘forms’ daaronder. Hieronder staan de relevante ‘visits’ voor de lokale onderzoekers:

Visit	Forms	Invullen door
Inclusion and randomization	- Checklist in- and exclusion criteria	Lokale onderzoeker
Informed consent	- Informed consent form - Informed consent form second instance*  <i>*alleen als proxy de eerste keer toestemming heeft gegeven en patiënt daarna wilsbekwaam wordt.</i>	Lokale onderzoeker
Baseline	- Demographics - History - Event characteristics - Physical examination - SAH diagnosis - Imaging	Lokale onderzoeker
Aneurysm treatment	- First treatment – general information prt 1 - First treatment – endovascular OF - First treatment – neurosurgical - First treatment – general information prt 2  Indien nog behandeling van ongeruptureerde aneurysmata of herbehandeling verschijnen de bijbehorende forms: - Treatment unruptured aneurysm - Aneurysm retreatment	Lokale onderzoeker  <i>(aan de hand van papieren CRF ingevuld door behandelaar)</i>
SAH related complications	- SAH related complications	Lokale onderzoeker
Discharge	- Discharge - Imaging	Lokale onderzoeker
Follow-up 6 months	- Follow-up 6 months - Aneurysm retreatment* - Imaging	Lokale onderzoeker

	<i>*Alleen in het geval van hebehandeling</i>	
Follow-up 6 months	- Follow-up 6 months - Aneurysm retreatment* - Imaging <i>*Alleen in het geval van hebehandeling</i>	Lokale onderzoeker

Bij 7.1 'definities' staan alle definities in het Nederlands beschreven die overeenkomen met de Engelse definities in het protocol. Bij het invullen van de eCRFs in Castor graag deze definities aanhouden. Kijk voor de informatie niet alleen in de statussen maar ook in de brieven en de radiologieverslagen, dat laatste met name voor de (post)procedurele complicaties.

## 5.2. Papieren CRF angiokamer en OK

Bij patiënten met een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding die worden behandeld aan het aneurysma wordt door de neurochirurg na het clippen en door de interventieradioloog/interventionalist na de endovasculaire behandeling een formulier ingevuld met kenmerken van de behandeling. Per centrum worden deze op een afgesproken plek bewaard/verzameld. Controleer vroegtijdig of het papieren CRF is ingevuld, houd dit bij in het screeningslog, en probeer indien deze niet is ingevuld door de behandelaar deze nog zo snel mogelijk in te laten vullen. Dit papieren CRF kan worden overgenomen in de bijbehorende eCRF in Castor EDC 'visit: aneurysm treatment'.

Voorbeeld van bijhouden in screeningslog:

Datum SAB	Operateur/interventionalist	Behandel CRF ingevuld	Informed consent
04-06-2024	Naam	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>
		Ja	
		Nee	
		Nog op te halen	
		Reminder verstuurd	
		N.v.t: niet behandeld	
		N.v.t: geen aneurysmatische SAB	

## 5.3. Ontslag en follow-up

De follow-up bij 6 en 18 maanden vindt plaats in samenwerking met het revalidatiewerkpakket (WP8) en wordt centraal gedaan. Dit gebeurt in de vorm van een telefonisch gesprek en, indien deelnemers hier toestemming voor gegeven, in de vorm van additionele (digitale) vragenlijsten.

### 5.3.1. Ontslag

Bij ontslag van de patiënt dienen de ontslaggegevens te worden doorgegeven via de website, om zo de telefonische follow-up na 6 en 18 maanden mogelijk te maken. Dit hoeft dus niet voor patiënten die tijdens de opname zijn overleden.

1. Ga naar <https://www.contrast-consortium.nl/measure-include-patient/>

2. Klik op “here” om een nieuwe patiënt toe te voegen
3. Log in met je centrum specifieke inloggegevens
4. Vul het inclusieformulier in
5. Zet in het inclusielog dat de patiënt is aangemeld voor de follow-up

Verder moet na ontslag de beeldvorming die tijdens de opname is gemaakt worden verstuurd (zie 5.5 ‘beeldvorming opsturen’).

### **5.3.2. Follow-up 6 en 18 maanden**

Tijdens het telefoongesprek wordt de mRS afgenomen (max 10 minuten). Dit wordt centraal vanuit MEASURE gedaan. Indien patiënten apart toestemming hebben verleend worden er digitaal nog de volgende lijsten afgenomen: EQ-5D-5L, SS-QoL, HADS, CLCE-24 en SOS-SAH.

Vanuit de lokale onderzoekers wordt verwacht om bij 6 en 18 maanden de bijpassende ‘forms’ in te vullen en indien er follow-up beeldvorming is gemaakt deze te versturen (zie 5.5 ‘beeldvorming opsturen’).

### **5.4. SAEs**

Worden in deze registratie niet apart meegenomen en hoeven dus niet apart gemeld te worden omdat alle complicaties al opgenomen zijn in de registratie.

### **5.5. Beeldvorming opsturen**

Alle beeldvorming die is gemaakt tijdens de opname en tijdens de follow-up worden centraal opgeslagen op het imaging software platform XNAT (Health-RI). De beeldvorming van de studie-deelnemers zal per centrum specifiek verstuurd worden en hier komt per centrum een aparte SOP voor in samenwerking met WP10.

Het is belangrijk voor het versturen van de beeldvorming dat de exacte datum en tijd dat de scan is gemaakt in Castor wordt ingevuld. De exacte tijd is te zien als je de scan opent.

## **6. CONTACTGEGEVENS STUDIETEAM**

### **MEASURE studieteam**

UMC Utrecht , Trial Bureau Neurologie

T.a.v. MEASURE onderzoekers

D.03.242

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

Email: [measure@umcutrecht.nl](mailto:measure@umcutrecht.nl)

### **Coördinerende onderzoekers**

Drs. P.B. (Philippine) van Wijngaarden, arts-promovendus afdeling Neurologie, UMC Utrecht en afdeling Neurochirurgie Radboudumc

Email: [p.b.vanwijngaarden-5@umcutrecht.nl](mailto:p.b.vanwijngaarden-5@umcutrecht.nl)



Dr. M.D.I. (Mervyn) Vergouwen, neuroloog UMC Utrecht en PI MEASURE  
Email: [m.d.i.vergouwen@umcutrecht.nl](mailto:m.d.i.vergouwen@umcutrecht.nl)

Prof. Dr. H.D. (Jeroen) Boogaarts, neurochirurg Radboudumc en PI MEASURE  
Email: [jeroen.boogaarts@radboudumc.nl](mailto:jeroen.boogaarts@radboudumc.nl)

Prof. Dr. D. (Dagmar) Verbaan, klinisch epidemioloog Amsterdam UMC en PI MEASURE  
Email: [d.verbaan@amsterdamumc.nl](mailto:d.verbaan@amsterdamumc.nl)

Prof. Dr. G.J.E. (Gabriël) Rinkel, neuroloog UMC Utrecht en PI MEASURE  
Email: [g.j.e.rinkel@umcutrecht.nl](mailto:g.j.e.rinkel@umcutrecht.nl)

## **7. APPENDIX**

### **7.1. Definities**

Hieronder vindt u de Nederlandse definities die overeenkomen met de definities in het protocol.

#### **Angio-negatieve SAB**

Door blanco CT-hersenen of lumbaal punctie bevestigde subarachnoïdale bloeding zonder aneurysma of andere vasculaire malformatie op de CTA en/of DSA.

#### **Neurologische achteruitgang**

Nieuwe focale neurologische uitval, hersenzenuwuitval of een bewustzijnsdaling van 2 of meer punten op de glasgow coma scale.

#### **Tijdelijke neurologische achteruitgang**

Neurologische achteruitgang niet meer aanwezig bij ontslag.

#### **Persisterende neurologische achteruitgang**

Neurologische achteruitgang nog aanwezig bij ontslag.

### **Procedurele complicaties**

#### **Ischemie**

Nieuwe cerebrale ischemie op CT of MRI.

#### **Postoperatieve intracraniële bloeding**

Toename of nieuwe intracraniële bloeding (intracerebraal, intraventriculair, subduraal of epiduraal) bevestigd bij een CT-scan.

### ***Complicaties tijdens/ten gevolge van endovasculaire behandeling***

#### **Arteriële dissectie**

Arteriële dissectie ten gevolge van het gebruik van een catheter, draad, coil of endovasculair device.

**Arteriële perforatie**

Extravasatie van contrast buiten de vaatwand van het niet-aneurysmatische segment van de arterie ten gevolge van een perforatie van de catheter of coil door de vaatwand.

**Coil migratie**

Migratie van de coil buiten het aneurysma naar het vasculaire lumen.

**Coil prolaps**

Prolaps van de coil vanuit het aneurysma in het vasculaire lumen.

**Device dislocatie**

Dislocatie van het device buiten het aneurysma.

**Intraluminale trombus**

Trombus vorming in het lumen welke geen verminderde passage of stase van het contrast in de arterie tot gevolg heeft (oftewel, geen trombo-embolische complicatie als gevolg).

**Trombo-embolisch event**

Verminderde passage of stase van het contrast in de arterie tijdens de procedure ten gevolge van een trombus waarvoor rekanalisatie, bijvoorbeeld door het toedienen van anticoagulantia of trombolytica of een mechanische trombectomie.

**Procedurele aneurysma ruptuur**

Extravasatie van contrast buiten de vaatwand ten gevolge van een ruptuur van het aneurysma, spontaan of ten gevolge van catheter/draad/coil/device (bijvoorbeeld perforatie door catheter of coil door de wand van het aneurysma) met of zonder plotse verandering in vitale functies suggestief voor een rebleed.

**Vaatspasme tijdens de procedure**

Verminderde passage of stase van het contrast in de arteriën gedurende de procedure ontstaan ten gevolge van vaatspasme.

**Pseudo-aneurysma a. femoralis**

Pseudo-aneurysma a. femoralis op plek van catheterisatie.

**Bloeding a. femoralis**

Bloeding vanuit de a. femoralis op plek van catheterisatie welke behandeling vereist (zoals lokale compressie of pro-trombotische medicatie).

**Retroperitoneale bloeding**

Retroperitoneale bloeding na endovasculaire behandeling.

**Extracraniële trombus formatie**

Veneuze of arteriële trombus ten gevolge van de endovasculaire behandeling.

***Complicaties tijdens/ten gevolge van neurochirurgische behandeling***

**Spateldrukschade**

Corticale hypodensiteit in het operatiegebied welke niet overeenkomt met een infarct van een stroomgebied van een arterie.

**Procedurele aneurysma ruptuur**

Ruptuur van het aneurysma tijdens de procedure.

**Wondinfectie**

Infectie van de operatiewond welke medicamenteuze behandeling vereist.

**SAB gerelateerde complicaties****Delayed cerebral ischemia (DCI)**

Volgens de definitie van Vergouwen et al: het optreden van focale neurologische stoornissen (zoals hemiparese, afasie, apraxie, hemianopsie of neglect), of een daling van ten minste 2 punten op de Glasgow Coma Scale (zowel op de totale score als op een van de individuele componenten [oog, motorisch aan beide zijden, verbaal]). Dit moet minstens 1 uur aanhouden, is niet direct na aneurysma-occlusie zichtbaar, en kan niet worden toegeschreven aan andere oorzaken door middel van klinische beoordeling, CT-of MRI-scans van de hersenen en geschikte laboratoriumonderzoeken.

**Rebleed van het aneurysma**

Toename van subarachnoïdaal bloed op een nieuwe CT-scan.

Indien er geen CT-scan is gemaakt: een plotse neurologische achteruitgang en verandering van vitale parameters indicatief voor een rebleed.

**Symptomatische hydrocephalus**

Klinische symptomen van een hydrocephalus met op de CT-scan tekenen van een hydrocephalus (vergroete ventrikels) welke liquordrainage vereist.

**Complicaties tijdens follow-up****Ischemische complicaties gerelateerd aan de aneurysmabehandeling/device**

Nieuw herseninfarct of TIA gedurende de follow-up, vermoedelijk veroorzaakt bij de behandeling van het aneurysma of het endovasculaire device welke is gebruikt bij de aneurysmabehandeling.

