

CRASH₂

Κλινική Τυχαιοποίηση ενός
Αντι-ινωδολυτικού Παράγοντα σε Σημαντική Αιμορραγία

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

GREECE

Μία μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με μη δραστική ουσία (placebo) μελέτη μεταξύ ασθενών με τραύμα που έχουν ή βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή αιμορραγία, των αποτελεσμάτων της χορήγησης αντι-ινωδολυτικής θεραπείας στο θάνατο και στις ανάγκες μετάγγισης

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	
• Εισαγωγή; Μηχανισμοί; Υπάρχουσα γνώση	1
• Υπόθεση; Ανάγκη για μελέτη	2
Επιλογή της δόσης	2
2. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	
Περίληψη	4
Απαιτούμενος αριθμός ασθενών	4
• Υπολογιζόμενος αριθμός συμβάντων; Μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας που θα πρέπει να ανιχνευτεί; Μέγεθος δείγματος; Επιδράσεις σε άλλες εκβάσεις	4
<u>Επιλογή Ασθενών</u>	5
• Κριτήρια εισαγωγής; Κριτήρια αποκλεισμού; Ειδικά κριτήρια εισαγωγής;	5
• Διάγραμμα καταλληλότητας	6
Συγκατάθεση	6
Τυχαιοποίηση	6
Θεραπεία	7
Σοβαρά μη αναμενόμενα ύποπτα συμβάματα	7
Αναμενόμενες επιπλοκές	7
Αποκάλυψη των κωδικών (unblinding)	8
Μέτρηση του αποτελέσματος	8
• Μέτρηση της κύριου στόχου (primary outcome); Μετρήσεις δευτερογενών στόχων (secondary outcomes); Συλλογή στοιχείων; Τέλος μελέτης για ασθενείς	8
Ανάλυση	8
3. ΟΡΓΑΝΩΣΗ	
Επιτροπή Παρακολούθησης Στοιχείων	9
Επιβλέπουσα Επιτροπή	10
Υπευθυνότητες Συνεργατών	10
Υπευθυνότητες Συντονιστικού Κέντρου	11
Δημοσιεύσεις	11
Αποζημίωση (Indemnity)	11
Οικονομική Υποστήριξη	11
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	12
ΣΥΝΗΜΜΕΝΑ	
1a Φόρμα Πληροφοριών και Συγκατάθεσης Ασθενούς	14
1b Φόρμα Πληροφοριών και Συγκατάθεσης Νόμιμου Εκπρόσωπου	17
2 Φόρμα εισαγωγής ασθενούς	20
3 Φόρμα αποτελέσματος	22
4 Περίληψη Πρωτοκόλλου	23



ΜΙΑ ΜΕΓΑΛΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ, ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕ ΜΗ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ (PLACEBO) ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΤΡΑΥΜΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ Η ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΝΑ ΑΝΑΠΤΥΞΟΥΝ ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ, ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙ-ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΘΑΝΑΤΟ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Εισαγωγή: Για ανθρώπους ηλικίας μεταξύ 5 και 45 ετών, το τραύμα ως αιτία θανάτου είναι δεύτερο μόνο μετά το HIV/AIDS. Κάθε χρόνο, παγκόσμια, περίπου 3 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ως αποτέλεσμα τραυματισμού, πολλοί μετά την άφιξή τους στο νοσοκομείο¹. Μεταξύ των τραυματιών ασθενών που επιζούν και φτάνουν στο νοσοκομείο, η αιμορραγία είναι συνηθισμένη αιτία θανάτου, στην οποία οφείλεται περίπου το 50% των ενδονοσοκομειακών θανάτων από τραύμα². Οι κακώσεις του ΚΝΣ και η πολυοργανική ανεπάρκεια είναι υπεύθυνες για τους περισσότερους από τους άλλους θανάτους, ενώ και οι δύο αιτίες μπορούν να επιδεινωθούν από τη σοβαρή αιμορραγία³.

Μηχανισμοί: Ο αιμοστατικός μηχανισμός βοηθά ώστε να διατηρείται η ακεραιότητα του κυκλοφορικού συστήματος μετά από σοβαρή αγγειακή κάκωση, είτε τραυματικής είτε ιατρογενούς αιτιολογίας⁴. Το βαρύ χειρουργείο και το τραύμα πυροδοτούν παρόμοια αιμοστατική ανταπόκριση και η μαζική απώλεια αίματος αποτελεί μία ακραία πρόκληση για το κυκλοφορικό σύστημα. Μέρος της ανταπόκρισης στη χειρουργική επέμβαση και το τραύμα, σε οποιοδήποτε ασθενή, είναι η ενεργοποίηση της λύσης του θρόμβου (ινωδόλυση) η οποία σε μερικούς ασθενείς μπορεί να γίνει παθολογική (υπερ-ινωδόλυση)⁴. Έχει αποδειχθεί ότι οι αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες μπορούν να ελαττώσουν την απώλεια αίματος σε ασθενείς τόσο με φυσιολογική όσο και με υπερδραστήρια ινωδολυτική ανταπόκριση στη χειρουργική επέμβαση, και αυτό γίνεται χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο των μετεγχειρητικών επιπλοκών, και κυρίως χωρίς αυξημένο κίνδυνο φλεβικού θρομβοεμβολισμού⁵.

Υπάρχουσα γνώση: Συστηματικοί ινωδολυτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως σε βαριές επεμβάσεις για να εμποδίσουν την ινωδόλυση και έτσι να ελαττώσουν τη χειρουργική απώλεια αίματος. Μία τελευταία συστηματική ανασκόπηση⁶ των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών των αντι-ινωδολυτικών παραγόντων (κυρίως απροτινίνη ή τρανεξαμικό οξύ) σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις αναγνώρισε 89 μελέτες που συμπεριλαμβάνουν 8.580 τυχαιοποιημένους ασθενείς (74 μελέτες στην καρδιοχειρουργική, 8 στην ορθοπαιδική, 4 σε επεμβάσεις ήπατος και 3 στην αγγειοχειρουργική). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτές οι θεραπείες ελάττωσαν κατά το 1/3 τον αριθμό των ασθενών που χρειάστηκαν μετάγγιση, ελάττωσαν τον απαιτούμενο ανά μετάγγιση όγκο κατά μία μονάδα και κατά 1/2 την ανάγκη για περαιτέρω επέμβαση για έλεγχο της αιμορραγίας. Οι διαφορές αυτές ήταν όλες στατιστικά

σημαντικές. Παρατηρήθηκε επίσης μία στατιστικά μη σημαντική ελάττωση στον κίνδυνο θανάτου (RR=0.85: 95% CI 0.63 to 1.14) στην ομάδα του αντι-ινωδολυτικού.

Υπόθεση: Επειδή οι διαταραχές πήξης οι οποίες παρατηρούνται μετά την κάκωση είναι παρόμοιες με αυτές μετά από χειρουργική επέμβαση, είναι πιθανό οι αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες να μπορούν να ελαττώσουν την απώλεια αίματος, την ανάγκη για μετάγγιση και τη θνητότητα μετά από τραύμα. Εντούτοις, μέχρι σήμερα έχει γίνει μόνο μία μικρή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (70 τυχαίοποιημένοι ασθενείς, ουσία vs placebo: 0 vs 3 θανάτους) για την επίδραση ενός αντι-ινωδολυτικού παράγοντα σε βαρύ τραύμα⁷. Ως αποτέλεσμα, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία είτε να υποστηρίξουν είτε να απορρίψουν το κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα. Οι συστηματικοί αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση οφθαλμικών κακώσεων όπου υπάρχουν ορισμένα στοιχεία ότι μπορούν να ελαττώσουν το ποσοστό της δευτερογενούς αιμορραγίας⁸.

Ανάγκη για μελέτη: Μια απλή και ευρέως εφαρμοζόμενη θεραπεία η οποία ελαττώνει την απώλεια αίματος μετά από τραύμα ίσως εμποδίσει χιλιάδες πρόωρους θανάτους κάθε χρόνο καθώς επίσης θα μπορούσε να ελαττώσει την έκθεση στους κινδύνους της μετάγγισης. Το αίμα είναι ένα σπάνιο και ακριβό προϊόν ενώ παραμένουν οι ανησυχίες για τον κίνδυνο των με την μετάγγιση μεταδιδόμενων λοιμώξεων. Το τραύμα είναι συχνό σε μέρη του κόσμου όπου η ασφάλεια των μεταγγίσεων δεν είναι εξασφαλισμένη. Μία πρόσφατη μελέτη στην Ουγκάντα υπολόγισε ότι το ποσοστό των HIV λοιμώξεων που οφείλονται στις μεταγγίσεις είναι περίπου 2% αν και άλλοι υπολογισμοί είναι σημαντικά υψηλότεροι^{9,10}. Μόνο 43% από τις 191 χώρες μέρη της WHO ελέγχουν το αίμα για HIV και ηπατίτιδα C και B. Κάθε χρόνο οι μη ασφαλείς μεταγγίσεις και παρακεντήσεις υπολογίζεται ότι προκαλούν 8-16 εκατομμύρια λοιμώξεις ηπατίτιδας B, 2.3-4.7 εκατομμύρια ηπατίτιδας C και 80.000-160.000 HIV λοιμώξεις. Επομένως χρειάζεται μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη για τη χρήση μίας απλής, φθηνής, δυνάμενης ευρέως να χρησιμοποιηθεί αντι-ινωδολυτικής θεραπείας όπως το τρανεξαμικό οξύ (η απροτινίνη είναι σημαντικά πιο ακριβή και είναι βόειο προϊόν με σημαντικό κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης και υποθετικά μετάδοσης μίας νόσου), η οποία σε ένα μεγάλο εύρος τραυματιών οι οποίοι, όταν θα φτάσουν στο νοσοκομείο και θα θεωρηθεί ότι βρίσκονται σε κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας, θα μπορούσε σημαντικά να αυξήσει τις πιθανότητες επιβίωσης.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ

Η συστηματική ανασκόπηση των τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες στη χειρουργική έδειξαν ότι οι δόσεις του τρανεξαμικού οξέος ποικίλλουν ευρέως⁶. Οι δόσεις εφόδου κυμαίνονται από 2.5 mg/κιλό μέχρι 100 mg/κιλό βάρος σώματος και οι δόσεις συντήρησης από 0,25mg/κιλό/ώρα μέχρι 4 mg/κιλό/ώρα χορηγούμενες για περιόδους που κυμαίνονται από μία μέχρι 12 ώρες. Μελέτες που εξέτασαν την επίδραση των διαφορετικών δόσεων του τρανεξαμικού οξέος στην αιμορραγία και στις ανάγκες μετάγγισης δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ υψηλής και χαμηλής δόσης.

Μελέτες στην καρδιοχειρουργική έχουν δείξει ότι αρχική δόση 10mg/κιλό τρανεξαμικού οξέος ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 1mg/κιλό/ώρα επιτυγχάνει συγκεντρώσεις πλάσματος ικανές να επιτύχουν αναστολή της ινωδολύσης *in vitro*¹². Η σχέση δόσης-ανταπόκρισης του τρανεξαμικού οξέος εξετάστηκε από τον Horrow και συν. (1995) οι οποίοι κατέληξαν ότι 10mg/Κιλό

ακολουθούμενα από έγχυση 1mg/κιλό/ώρα ελαττώνει την αιμορραγία μετά από εξωσωματική κυκλοφορία και ότι οι μεγαλύτερες δόσεις δεν είχαν κάποιο επιπλέον αιμοστατική δράση¹³.

Σε αυτή την επείγουσα κατάσταση, η χορήγηση μίας συγκεκριμένης δόσης θα ήταν περισσότερο πρακτική καθώς θα ήταν αδύνατη η μέτρηση του βάρους σώματος του ασθενούς. Επομένως μία σταθερή δόση μέσα στο εύρος των δόσεων που έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την ινωδόλυση και επιτυγχάνουν αιμοστατικό αποτέλεσμα θα χρησιμοποιηθεί σε αυτή τη μελέτη. Η συγκεκριμένη δόση θα είναι επαρκής για μεγαλόσωμους ασθενείς (>100 κιλά) αλλά και ασφαλής για τους μικρόσωμους ασθενείς (<50 κιλά), καθώς η υπολογιζόμενη δόση που θα λάβουν οι δεύτεροι ασθενείς έχει δοκιμαστεί με ασφάλεια σε άλλες μελέτες χωρίς παρενέργειες. Η σχεδιαζόμενη διάρκεια της χορήγησης επιτρέπει την πλήρη δράση του τρανεξαμικού οξέος στον άμεσο κίνδυνο της αιμορραγίας χωρίς να επιδρά πολύ βαθιά μέσα στην οξεία φάση της ανταπόκρισης που παρατηρείται μετά από χειρουργική επέμβαση και τραύμα.

2. Σχεδιασμος Της Μελετης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Crash 2 είναι μία μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη της επίδρασης της πρώιμης χορήγησης του αντι-ινωδολυτικού παράγοντα τρανεξαμικό οξύ στην επιβίωση, τα αγγειακά επεισόδια και τις ανάγκες μετάγγισης. Κατάλληλοι ασθενείς για τη μελέτη είναι ενήλικες ασθενείς με τραύμα, οι οποίοι βρίσκονται το πολύ 8 ώρες μετά την κάκωση και οι οποίοι είτε έχουν σημαντική αιμορραγία είτε βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν σημαντική αιμορραγία και για τους οποίους ο ιατρός έχει σοβαρή αμφιβολία ως προς το αν θα πρέπει να χορηγήσει ή όχι τον αντι-ινωδολυτικό παράγοντα. Αριθμημένες συσκευασίες του φαρμάκου ή μη αδρανούς ουσίας (placebo) θα υπάρχουν διαθέσιμες στο ΤΕΠ κάθε συμμετέχοντος κέντρου. Η τυχαιοποίηση θα συμπεριλαμβάνει τη δωρεάν τηλεφωνική επικοινωνία με την σε 24ωρη βάση λειτουργούσα υπηρεσία τυχαιοποίησης. Το τηλεφώνημα θα πρέπει να διαρκεί ένα, το πολύ δύο λεπτά και στο τέλος του η υπηρεσία τυχαιοποίησης θα καθορίζει ποιός αριθμός συσκευασίας θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Για νοσοκομεία στα οποία η διαδικασία τηλεφωνικής τυχαιοποίησης δεν είναι εφικτή, η τυχαιοποίηση θα γίνεται με το να χρησιμοποιείται η αμέσως επόμενη διαθέσιμη συσκευασία. Δεν θα απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις αλλά μία σύντομη φόρμα θα πρέπει να συμπληρώνεται ένα μήνα μετά ή με το εξιτήριο ή το θάνατο του ασθενούς (ότι συμβαίνει πρώτο).

ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Δύο κύριοι παράγοντες καθορίζουν τον αριθμό των ασθενών που απαιτούνται για τη μελέτη. Αυτοί είναι η “αναμενόμενη συχνότητα του γεγονότος” και το “μέγεθος του θεραπευτικού αποτελέσματος”.

Αναμενόμενη συχνότητα του γεγονότος: Στη μελέτη Crash του Ιατρικού Ερευνητικού Συμβουλίου (Medical Research Council – MRC) σχετικά με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ο συνολικός κίνδυνος θανάτου ήταν 20%¹⁴. Η μελέτη αυτή ήταν η μεγαλύτερη πολυκεντρική διεθνής τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς τραύματος και είναι λογικό να περιμένουμε ένα παρόμοιο ποσοστό κινδύνου θανάτου και στην Crash-2.

Μέγεθος του θεραπευτικού αποτελέσματος για να είναι ανιχνεύσιμο: Επειδή ακόμα και ένα πλεονέκτημα επιβίωσης 2% για μία θεραπευτική παρέμβαση που είναι απλή και με δυνατότητα ευρείας εφαρμογής όπως το τρανεξαμικό οξύ θα αποτελούσε ένα ικανοποιητικό όφελος, η παρούσα μελέτη έχει σχεδιαστεί ώστε να μπορεί να ανιχνεύσει το όφελος σε αυτό το μέγεθος.

Μέγεθος του δείγματος: Αν η αληθής διαφορά στη θνητότητα είναι 20% versus 18%, τότε υπάρχει περίπου 85% πιθανότητα μία μελέτη με 20.000 ασθενείς να πετύχει $2P < 0.01$ (και 95% πιθανότητα να πετύχει $2P < 0.05$). Αν η μελέτη περιλάμβανε τους μισούς ασθενείς θα υπήρχε 50% να πετύχει $2P < 0.01$ (και 72% πιθανότητα επιτυχίας του $2P < 0.05$), το οποίο δεν θεωρείται τόσο καλό.

Επιδράσεις σε άλλα αποτελέσματα: Με τόσους πολλούς τυχαιοποιημένους ασθενείς, ακόμα και μέτρια επίδραση στον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση ή στο μέσο όγκο ανά μετάγγιση θα ανιχνευτούν με μεγαλύτερη ακρίβεια, όπως θα ανιχνευτεί και κάθε σημαντική επίδραση σε μη θανατηφόρα αγγειακά συμβάματα (αιμορραγικά ή αποφρακτικά).

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- ο Ασθενείς με τραύμα με συνεχιζόμενη σημαντική αιμορραγία ή σε κίνδυνο να αναπτύξουν σημαντική αιμορραγία, αρχικά αντιμετωπιζόμενοι το πολύ 8 ώρες από την κάκωση, εκτός από εκείνους για τους οποίους οι αντι-ινωδολυτικοί παράγοντες θεωρείται ότι ξεκάθαρα ενδείκνυνται ή αντενδείκνυνται.

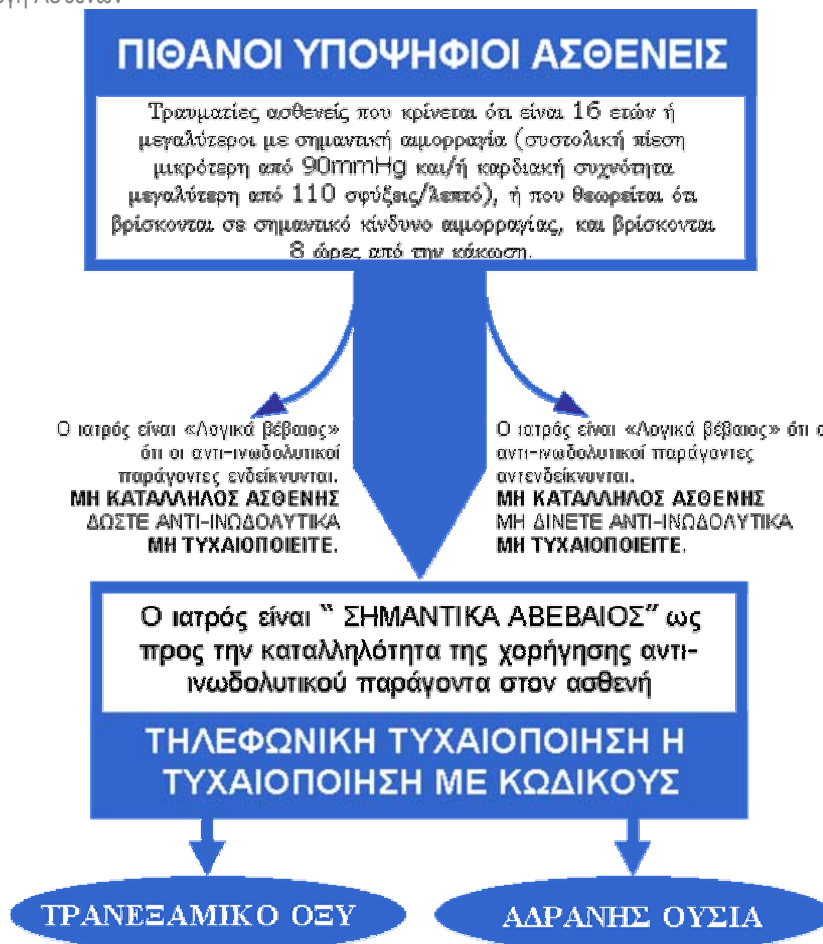
Κριτήρια επιλογής: Όλοι οι ασθενείς με συνεχιζόμενη σημαντική αιμορραγία (συστολική πίεση μικρότερη από 90mmHg και/ή καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη από 110 σφύξεις/λεπτό), ή που θεωρείται ότι βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας, και βρίσκονται 8 ώρες από την κάκωση είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για τη μελέτη, αν φαίνεται να είναι τουλάχιστον 16 ετών. Αν και η είσοδος στη μελέτη επιτρέπεται 8 ώρες από την κάκωση, όσο ενωρίτερα αρχίζει η θεραπεία τόσο το καλύτερο.

Κριτήρια αποκλεισμού: Το πιο σπουδαίο κριτήριο για την εισαγωγή ενός ασθενούς στη μελέτη είναι η υπεύθυνη «αβεβαιότητα» του ιατρού κατά πόσο να χρησιμοποιήσει ή όχι κάποιον αντι-ινωδολυτικό παράγοντα σε κάποιο συγκεκριμένο ασθενή με τραυματική αιμορραγία. Ασθενείς για τους οποίους ο υπεύθυνος ιατρός θεωρεί ότι υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη αντι-ινωδολυτικής θεραπείας δεν θα πρέπει να τυχαιοποιούνται. Αντίστοιχα, ασθενείς για τους οποίους υπάρχει ξεκάθαρη αντένδειξη χορήγησης αντι-ινωδολυτικού παράγοντα (για παράδειγμα ασθενείς με κλινική ένδειξη διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης) δεν θα πρέπει να τυχαιοποιούνται. Όταν ο θεράπων ιατρός είναι σημαντικά αβέβαιος κατά πόσο να χρησιμοποιήσει ή όχι κάποιο αντι-ινωδολυτικό, όλοι αυτοί οι ασθενείς είναι κατάλληλοι για τυχαιοποίηση και θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για τη μελέτη. Δεν υπάρχουν άλλα προκαθορισμένα κριτήρια αποκλεισμού.

Η ετερογένεια των ασθενών που συμπεριλαμβάνονται σε μία τέτοια μελέτη έχει σημαντική δύναμη από την άποψη της ανάλυσης. Αν τυχαιοποιηθεί ένα μεγάλο εύρος ασθενών, τότε ίσως είναι πιθανό μία μεγάλη μελέτη σαν και αυτή να βοηθήσει να καθοριστούν ποιές κατηγορίες ασθενών (αν υπάρχουν) πιθανόν να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία.

Ειδικά κριτήρια επιλογής: Κανένα. Σε μία κατάσταση οξείας σοβαρής αιμορραγίας ο συστηματικός αποκλεισμός ασθενών με ιστορικό θρομβο-εμβολικής νόσου δεν είναι απαραίτητος, εκτός αν ο θεράπων ιατρός θεωρεί ότι υπάρχει ξεκάθαρη αντένδειξη. Σύντομες πληροφορίες ασθενών που εκτιμήθηκαν αλλά δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη θα καταγράφονται στο Βιβλίο Ελέγχου Ασθενών (Patient Screening Log) σε κάθε συνεργαζόμενη μονάδα.

Figure 1: Επιλογή Ασθενών



ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Οι ασθενείς με βαρύ τραύμα ίσως έχουν επηρεασμένη τη συνείδησή τους και ίσως δεν είναι σε θέση να δώσουν κατάλληλη συγκατάθεση. Σε αυτή την επείγουσα κατάσταση ίσως δεν είναι ιατρικά σωστό να καθυστερήσει η έναρξη της θεραπείας. Η συγκατάθεση θα ληφθεί είτε από έναν προσωπικό νόμιμο εκπρόσωπο ή από ένα επαγγελματικό νόμιμο εκπρόσωπο, όπου αυτό ενδείκνυται. Οι απαιτήσεις της σχετικής επιτροπής δεοντολογίας θα ακολουθούνται σε κάθε περίπτωση. Ένα φυλλάδιο με πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη για τους ασθενείς (Συνημμένο 1α) θα είναι διαθέσιμο σε όλες τις συσκευασίες του φαρμάκου καθώς επίσης και ένα φυλλάδιο για τον νόμιμο εκπρόσωπο (Συνημμένο 1β).

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Οι κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στη μελέτη ασθενείς θα πρέπει να τυχαιοποιούνται και η έναρξη της θεραπείας θα αρχίζει το γρηγορότερο δυνατόν. Η τυχαιοποίηση γίνεται μέσω τηλεφώνου σε μία δωρεάν 24ωρη λειτουργούσα υπηρεσία και χρειάζεται 1-2 λεπτά. Η φόρμα για την εισαγωγή του ασθενούς στη μελέτη (Συνημμένο 2) δείχνει τις ερωτήσεις που θα γίνονται από τον τηλεφωνητή της υπηρεσίας πριν από τον ορισμό της θεραπευτικής συσκευασίας. Μετά ο υπολογιστής της μελέτης θα καθορίζει τυχαία έναν αριθμό συσκευασίας, ο οποίος θα καθορίζει τη συσκευή που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί από αυτές που θα είναι αποθηκευμένες στο ΤΕΠ. Αν η τηλεφωνική τυχαιοποίηση δεν είναι εφικτή, θα χρησιμοποιείται ένα τοπικό σύστημα συσκευασίας. Σε αυτά τα νοσοκομεία, οι βασικές πληροφορίες θα συγκεντρώνονται στη φόρμα εισαγωγής

του ασθενούς στη μελέτη και θα χρησιμοποιείται η αριθμητικά επόμενη συσκευασία από ένα κουτί που περιέχει 8 συσκευασίες. Μόλις ο ασθενής τυχαίοποιηθεί, θα χρειαστούμε οπωσδήποτε την έκβαση στο νοσοκομείο, ακόμα και αν η θεραπεία της μελέτης διακοπεί ή δεν δοθεί καν.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κάθε πακέτο θεραπείας της CRASH 2 περιέχει:

- 4x500 mg amps Tranexamic Acid ή placebo
- 1x100mL σακούλα 0.9% NaCl (για χρήση με τη δόση εφόδου)
- Αυτοκόλλητα (για την επικόλληση στους ορούς και στις σημειώσεις του ασθενούς)
- Πληροφορικό υλικό για τον ασθενή και Φόρμες Συγκατάθεσης
- Φόρμα εισαγωγής ασθενούς και Φόρμα τελικού αποτελέσματος

ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΑΜΠΟΥΛΕΣ	ΔΟΣΗ (TRANEXAMIC ACID Η PLACEBO)	ΡΥΘΜΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ
Εφόδου	2	1 γραμ.	100 mL σε 10 λεπτά
Διατήρησης	2	1 γραμ	120 mg/ώρα (60mL/ώρα) για περίπου 8 ώρες

ΣΟΒΑΡΑ ΜΕ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΥΠΟΠΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ (Serious Unexpected Suspected Adverse Events – SUSAR)

Αν συμβεί ένα “SUSAR” και πιστεύεται ότι σχετίζεται με το φάρμακο της μελέτης, αυτό θα πρέπει να καταχωρείται τηλεφωνώντας στην 24ωρη υπηρεσία τυχαίοποίησης, η οποία θα ειδοποιήσει το Συντονιστικό Κέντρο στο Λονδίνο. Το Συντονιστικό Κέντρο θα επικοινωνήσει μαζί σας μέσα σε 24 ώρες ώστε να συμπληρωθεί μία έγγραφη φόρμα καταγραφής του SUSAR.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Γενικά, τα αγγειακά επεισόδια όπως η πνευμονική εμβολή, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, το εγκεφαλικό, το έμφραγμα, η αιμορραγία του γαστρεντερικού και η πολυοργανική ανεπάρκεια, δεν χρειάζεται να αναφέρονται με αυτόν τον τρόπο επειδή κάποια αύξηση στη συχνότητά τους ίσως είναι αναμενόμενη με τους αντι-ινωδολυτικούς παράγοντες. Ομοίως, τα σοβαρά ιατρικά γεγονότα τα οποία αναμένονται σε σοβαρά τραυματίες ασθενείς δεν χρειάζεται να αναφέρονται από το τηλέφωνο. Εν τούτοις, όλα αυτά τα γεγονότα θα καταγράφονται συστηματικά σε όλους τους ασθενείς στη φόρμα τελικής έκβασης (Συνημμένο 3).

ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (UNBLINDING)

Γενικά δεν θα πρέπει να χρειάζεται η αποκάλυψη της ταυτότητας της χορηγούμενης θεραπείας. Αν κάποια αντένδειξη χορήγησης αντι-ινωδολυτικού παράγοντα αναπτυχθεί μετά την τυχαιοποίηση (π.χ. κλινική εικόνα θρόμβωσης), η θεραπεία της μελέτης απλά θα σταματήσει. Η αποκάλυψη θα πρέπει να γίνεται μόνο σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις όταν ο ιατρός πιστεύει ότι ο κλινικός χειρισμός εξαρτάται σημαντικά από τη γνώση του αν ο ασθενής λαμβάνει αντι-ινωδολυτικό ή placebo. Σε αυτές τις λίγες περιπτώσεις, όταν η επείγουσα αποκάλυψη θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να επικοινωνείτε με την υπηρεσία τυχαιοποίησης, δίνοντας το όνομα του ιατρού που εξουσιοδοτεί την αποκάλυψη καθώς και τον αριθμό της συσκευασίας. Αυτός που τηλεφωνεί θα μαθαίνει αν ο ασθενής λάμβανε αντι-ινωδολυτικό ή placebo.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

Το κύριο μέτρο εκτίμησης της τελικής έκβασης είναι:

- *Θάνατος στο νοσοκομείο μέσα σε 4 εβδομάδες από την κάκωση (η αιτία θανάτου θα περιγράφεται ώστε να εκτιμηθεί αν οι θάνατοι οφείλονται στην αιμορραγία ή στην αγγειακή απόφραξη)*

Δευτερογενή μέτρα εκτίμησης της τελικής έκβασης είναι: Η μετάγγιση παραγώγων αίματος, ο αριθμός των μονάδων παραγώγων αίματος που χορηγήθηκαν, η χειρουργική παρέμβαση, και η εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (εγκεφαλικό, έμφραγμα, πνευμονική εμβολή, κλινική εικόνα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης).

Συλλογή Στοιχείων: Οι εντός του νοσοκομείου θάνατοι, η ανάγκη μετάγγισης, οι επιπλοκές και η βραχεία ανάνηψη θα καταγράφονται στη φόρμα τελικού αποτελέσματος (Συνημμένο 3) που μπορεί να συμπληρωθεί πλήρως από το φάκελο του ασθενούς – δεν χρειάζονται επιπλέον εξετάσεις. Η φόρμα τελικής έκβασης θα πρέπει να συμπληρώνεται με τον θάνατο, το εξιτήριο ή 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (οποιοδήποτε συμβεί πρώτο).

Τέλος της μελέτης για τους ασθενείς: Θάνατος, εξιτήριο ή 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (οποιοδήποτε συμβεί πρώτο).

ΑΝΑΛΥΣΗ

Θα γίνουν συγκρίσεις ως προς το κύριο μέτρο τελικής έκβασης, συγκρίνοντας όλους αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε αντι-ινωδολυτικός παράγοντας με αυτούς που έλαβαν placebo, με βάση την «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat). Αναλύσεις θα γίνουν ως προς την ώρα από την κάκωση (λιγότερο από 1 ώρα, 1-3 ώρες, περισσότερες από 3 ώρες), ως προς τη σοβαρότητα της αιμορραγίας όπως αυτή αξιολογείται από τον χρόνο επαναπλήρωσης τριχοειδών (0-2, 3-4, ≥ 5 δευτερόλεπτα) και τη συστολική πίεση (<75, 76-89, >89 mmHg). Θα γίνουν επίσης συγκρίσεις ως προς τον κίνδυνο μετάγγισης παραγώγων αίματος, την ανάγκη για επέμβαση και θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

3. Οργάνωση

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (Data Monitoring Committee)

Καθηγητής Rory Collins, Πρόεδρος
Καθηγητής Adrian Grant
Καθηγητής John A Myburgh

Καθορισμένες Διαδικασίες Λειτουργίας (Standard Operating Procedures):
Η Επιτροπή Παρακολούθησης Στοιχείων και η Επιτροπή Ηθικής (DMEC) έχουν την υπευθυνότητα στο να αποφασίσουν αν, κατά τη διάρκεια της περιόδου τυχαιοποίησης, τα συνολικά αποκαλυφθέντα αποτελέσματα (unblinded results) (ή τα αποκαλυφθέντα αποτελέσματα μίας συγκεκριμένης υποομάδας), θα πρέπει να γνωστοποιηθούν στη Διοικούσα Επιτροπή της Μελέτης (Trial Steering Committee – TSC). Οι κανόνες παραπομπής της DMEC δηλώνουν ότι θα το κάνουν όταν, και μόνο όταν, ικανοποιούνται δύο παράμετροι: (1) τα αποτελέσματα παρέχουν αποδείξεις πέρα από κάθε λογική αμφιβολία ότι η θεραπεία είναι ξεκάθαρα είτε επιβλαβής είτε επωφελής για όλους ή για μία συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, ως προς το κύριο μέτρο εκτίμησης του τελικού αποτελέσματος; (2) τα αποτελέσματα, αν αποκαλυφθούν, αναμένεται ότι θα αλλάξουν σημαντικά τις συνταγογραφικές συνήθειες των ιατρών οι οποίοι είναι ήδη ενήμεροι με οποιαδήποτε άλλα αποτελέσματα μελετών υπάρχουν. Δεν υπάρχουν ακριβή κριτήρια για τον καθορισμό «της πέρα από κάθε λογική αμφιβολίας» και δεν μπορούν να καθοριστούν με ένα καθαρό αμιγή μαθηματικό κανόνα, αλλά επηρεάζονται σημαντικά από τέτοιους κανόνες. Τα μέλη της DMEC διάκινται φιλικά (expressed sympathy) με τον κανόνα διακοπής που προτάθηκε στο πρώτο μέρος (Part I) της αναφοράς του 1976 από την Επιτροπή Λευχαιμίας (MRC Leukaemia Committee), σύμφωνα με τον οποίο, μία ενδιάμεση ανάλυση (interim analysis) του κύριου στόχου, γενικά χρειάζεται μία διαφορά μεταξύ των σκελών θεραπείας και ελέγχου τουλάχιστον 3 μονάδων λάθους (3 standard errors) για να δικαιολογήσουν το πρόωρο κλείσιμο της μελέτης. Μία ενδιάμεση ανάλυση μιας υποομάδας, φυσικά θα πρέπει να είναι ακόμα πιο ακραία για να δικαιολογήσει την πρόωρη διακοπή. Ο κανόνας έχει το πλεονέκτημα ότι δεν πρέπει να προκαθοριστεί ο ακριβής αριθμός και ο χρόνος των ενδιάμεσων αναλύσεων. Εν περιλήψει, οι κανόνες διακοπής (όπως αυτοί εφαρμόστηκαν επιτυχώς σε άλλες μελέτες συμπεριλαμβανομένης της MRC διεθνούς μελέτης για τα εγκεφαλικά, που τυχαιοποίησε 19.436 ασθενείς) απαιτούν ακραίες διαφορές για να δικαιολογήσουν την πρόωρη διακοπή και περιλαμβάνουν ένα κατάλληλο συνδυασμό μαθηματικών κανόνων διακοπής και επιστημονικής κρίσης.

ΔΙΟΙΚΟΥΣΑ ΕΠΙΤΡΟΠΗ (Steering Committee)

Καθηγητής Ian Franklin (Πρόεδρος), Πανεπιστήμιο Γλασκώβης και Υπηρεσία Μεταγγίσεων της Σκωτίας
 Ms Brigitte Chaudhry, RoadPiece
 Καθηγητής Tim Coats, Πανεπιστήμιο του Leicester
 Ιατρός Charles Deakin, Γενικό Νοσοκομείο Southampton
 Ιατρός Steve Doodacre, Πανεπιστήμιο του Sheffield
 Ιατρός Beverly J Hunt, Νοσοκομείο Guy's και St Thomas
 Ιατρός David Meddings, WHO
 Καθηγητής Sir Richard Peto, Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης
 Καθηγητής Ian Roberts, Σχολή Υγιεινής και Τροπικών Νόσων του Λονδίνου
 Καθηγητής Peter Sandercock, Πανεπιστήμιο Edinburgh

Η Διοικούσα Επιτροπή αποτελείται από σεβαστούς και έμπειρους ειδικούς στο τραύμα και την αιματολογία, κλινικούς ερευνητές καθώς και απλούς αντιπροσώπους. Θα διεξάγονται συναντήσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα που θα καθορίζονται από τις ανάγκες αλλά όχι λιγότερες από 1 το χρόνο. οι συνήθεις εργασίες θα διεξάγονται με email και ταχυδρομείο.

Καθορισμένες Διαδικασίες Λειτουργίας (Standard Operating Procedures):

Η Διοικούσα Επιτροπή, κατά την ανάπτυξη αυτού του πρωτοκόλλου και καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης, θα αναλάβει την υπευθυνότητα για τα παρακάτω:

- Κύριες αποφάσεις όπως η ανάγκη αλλαγής του πρωτοκόλλου για οποιοδήποτε λόγο
- Την παρακολούθηση και επίβλεψη της προόδου της μελέτης
- Ανασκόπηση σχετικών πληροφοριών από άλλες πηγές
- Μελέτη προτάσεων από την DMEC
- Να πληροφορεί και να συμβουλεύει την ομάδα χειρισμού της μελέτης (management group) για όλες τις πλευρές της μελέτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΣΥΝΕΡΓΑΤΩΝ

Ο συντονισμός σε κάθε νοσοκομείο που συμμετέχει θα γίνεται μέσα από ένα τοπικό συνεργάτη ο οποίος θα:

- Συζητά τη μελέτη με το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό που βλέπουν τραυματίες και να βεβαιώνεται ότι είναι ενήμεροι για την υπάρχουσα γνώση, τη μελέτη και όλες τις σχετικές διαδικασίες (υπάρχουν χάρτες τοίχου, ενημερωτικά τσέπης και ένα σετ διαφανειών για να βοηθήσουν προς αυτή την κατεύθυνση)
- Βεβαιώνει ότι οι ενήλικες τραυματίες εκτιμώνται αμέσως για τη μελέτη
- Βεβαιώνει ότι συμπληρώνονται οι φόρμες εισαγωγής των ασθενών (σε κέντρα με μη τηλεφωνική τυχαιοποίηση) και οι μίας όψεως φόρμες τελικού αποτελέσματος
- Βεβαιώνει ότι η μελέτη διεξάγεται σύμφωνα με ICH GCP και πληροί όλες τις εθνικές και τοπικές απαιτήσεις
- Επιτρέπει την πρόσβαση στα στοιχεία για έλεγχο (audit) και επιβεβαίωση (verification)

ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΕΣ ΚΕΝΤΡΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

- Να παρέχει τα υλικά της μελέτης και την υπηρεσία της 24ωρη τυχαιοποίησης (και αποκάλυψη)
- Να δίδει στους συνεργάτες συχνές πληροφορίες για την πρόοδο της μελέτης
- Να βεβαιώνεται και να βοηθά την πλήρη συλλογή των στοιχείων κατά το εξιτήριο
- Να απαντά σε κάθε είδους ερωτήσεις (π.χ. από τους συνεργάτες) σχετικά με τη μελέτη
- Να βεβαιώνεται για την ασφάλεια των στοιχείων και την ποιότητα και τους νόμους διατήρησης στοιχείων
- Να βεβαιώνει ότι η μελέτη διεξάγεται σύμφωνα με ICH GCP

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Η επιτυχία της CRASH 2 θα εξαρτηθεί απόλυτα από τη συνεργασία των νοσηλευτών και των ιατρών στα συμμετέχοντα νοσοκομεία. Ετσι, η κύρια αναγνώριση για τη μελέτη θα είναι για τους συνεργάτες από κάθε νοσοκομείο και θα αναφερθούν ονομαστικά σε κάθε δημοσίευση. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα ανακοινωθούν πρώτα στους συνεργάτες της μελέτης. Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων στους ασθενείς θα γίνει μέσω των ΜΜΕ, το δικτυακό χώρο της μελέτης (www.crash2@Lshtm.ac.uk) και σχετικούς οργανισμούς ασθενών.

ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗ

Η Crash 2 χρηματοδοτείται από τη Σχολή Υγιεινής και Τροπικών Νόσων του Λονδίνου (LSHTM) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και όχι από τους κατασκευαστές του τρανεξαμικού οξέος. Η LSHTM ως το Κέντρο Συντονισμού της μελέτης δέχεται την ευθύνη που συνεπάγεται η χορηγία της μελέτης και, ως τέτοια, θα είναι υπεύθυνη για τα αιτήματα για κάθε όχι εξ αμελείας βλάβη που υφίσταται οποιοσδήποτε ως αποτέλεσμα της συμμετοχής του στη μελέτη αυτή.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η οικονομική υποστήριξη από την LSHTM και το WHO καλύπτει μόνο τα έξοδα των συναντήσεων και την κεντρική οργάνωση. Ο σχεδιασμός, ο συντονισμός και η οικονομική υποστήριξη είναι εντελώς ανεξάρτητα από τους κατασκευαστές του τρανεξαμικού οξέος, το οποίο δεν είναι ένα καινούργιο φάρμακο. Μεγάλες μελέτες τέτοιων φαρμάκων, με πολλά νοσοκομεία, είναι σπουδαίες για τους μελλοντικούς ασθενείς αλλά είναι πρακτικά εφικτές μόνο αν αυτοί που συμμετέχουν το κάνουν χωρίς αμοιβή (εκτός από την αποζημίωση μικρών τοπικών εξόδων που ίσως να εμφανιστούν).

4. Βιβλιογραφία

1. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health, Boston: Harvard University Press, 1996.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore E, Moser K, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-193.
3. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hypotension. *J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):591-5.
4. Lawson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004;41:55-64.
5. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193-211.
6. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Aylward GW, Dunlop IS, Little BC. Meta-analysis of systemic antifibrinolytics in traumatic hyphema. *Eye* 1994;8:440-442.
9. Kiwanuka N, Gray RH, Serwadda D, et al. The incidence of HIV-1 associated with injections and transfusions in a prospective cohort, Raki, Uganda. *AIDS* 2004;18:342-343.
10. Heymann SJ, Brewer TF. The problem of transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome in Africa: a quantitative approach. *Am J Infection Control* 1992;20:256-62.
11. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161-9.
12. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y; Sujirattanawimol N, Oliver WC Jr, Sarpal RS, Oyen LJ, Ereth MH. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2001; 92(5): 1131-6
13. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995;82:383-92.
14. WWW.CRASH.LSHTM.AC.UK



ΣΥΝΗΜΜΕΝΑ

Συνημμένο 1α

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ (σελίδα 1)

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ

Η Κλινική μας συμμετέχει σε ερευνητική μελέτη για να βρει τρόπους να ελαττώσει τη μεγάλη αιμορραγία μετά από σοβαρή κάκωση. Είστε υποψήφιος/-α να συμπεριληφθείτε στη μελέτη.

ΤΙ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΕΡΕΤΕ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:

Το ενημερωτικό αυτό περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη συμπεριλαμβανομένων του σκοπού, των κινδύνων και του κέρδους από τη συμμετοχή σας.

Σε αυτό το νοσοκομείο, στους ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία δίνεται η συνήθης επείγουσα θεραπεία για αιμορραγία. Ο σκοπός της ερευνητικής αυτής μελέτης είναι να βρούμε μία καλύτερη θεραπεία. Ελπίζουμε ότι η θεραπεία της μελέτης (tranexamic acid) θα βοηθήσει στο σχηματισμό θρόμβων και έτσι θα ελαττώσει την απώλεια αίματος και θα ελαττώσει την ανάγκη για μεταγγιση. Εντούτοις η θεραπεία αυτή μπορεί να σχηματίσει και θρόμβους εκεί που δεν χρειάζεται. Ελπίζουμε να βρούμε ότι η θεραπεία αυτή θα κάνει περισσότερο καλό από κακό αλλά αυτό δεν το ξέρουμε ακόμα. Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις παρακάτω πληροφορίες και ρωτήστε το γιατρό σας όποιες απορίες έχετε.

1) Γιατί γίνεται αυτή η έρευνα?

Η βαρεία αιμορραγία είναι μία συχνή αιτία θανάτου μετά από κάκωση και είναι σημαντικό να βρούμε καλύτερους τρόπους για να ελαττώσουμε την ποσότητα του αίματος που χάνεται.

2) Ποιός είναι ο σκοπός αυτής της μελέτης?

Το tranexamic acid χρησιμοποιείται συχνά για να ελατώσει την αιμορραγία μετά από μεγάλες επεμβάσεις όπως αυτές της καρδιάς. Αυτή η μελέτη γίνεται για να δούμε αν μπορεί να ελαττώσει επίσης την αιμορραγία μετά από σοβαρό τραυματισμό. Το tranexamic acid δεν είναι καινούργιο φάρμακο και είναι εγκεκριμένο για πολλές συνήθεις καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται αιμορραγία.

3) Ποιός κάνει αυτή τη μελέτη?

Ο ιατρός _____ είναι υπεύθυνος για τη μελέτη σε αυτή την κλινική. Η μελέτη συντονίζεται από ιατρούς από το Πανεπιστήμιο του Λονδίνου.

4) Ένας ασθενής δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στη μελέτη αν:

- Αυτός/Αυτή είναι κάτω από 16 ετών
- Αυτός/Αυτή τραυματίστηκαν περισσότερες από 8 ώρες από τη στιγμή που έφτασαν στο νοσοκομείο
- Ο ιατρός νομίζει ότι υπάρχει συγκεκριμένος λόγος για τον οποίο το tranexamic acid **δεν θα πρέπει** να δοθεί
- Ο ιατρός νομίζει ότι υπάρχει συγκεκριμένος λόγος για τον οποίο το tranexamic acid **θα πρέπει** να δοθεί οπωσδήποτε

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ (σελίδα 2)

5) Τι συνέβη αν συμπεριληφθείτε στη μελέτη?

Θα σας δοθεί η συνήθης επείγουσα θεραπεία για αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων υγρών για την αντικατάσταση του αίματος που χάσατε. Θα σας δοθεί επίσης μία δόση είτε του φαρμάκου tranexamic acid είτε ενός ανενεργού φαρμάκου που ονομάζεται ορός. Η δόση θα σας δοθεί σε διάστημα 8 ωρών. Η επιλογή του τι θα σας χορηγηθεί (ενεργό φάρμακο ή ανενεργό φάρμακο) θα γίνει τυχαία από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης στην Αγγλία. Οι ιατροί που σας προσέχουν επίσης δεν θα ξέρουν αν έχετε πάρει το ενεργό ή το ανενεργό φάρμακο. Η πληροφορία αυτή κρατιέται μυστική σε άλλο νοσοκομείο. Η μελέτη δεν συμπεριλαμβάνει επιπλέον εξετάσεις αλλά ο ιατρός σας θα στείλει σύντομες πληροφορίες για την κατάστασή σας στο συντονιστικό κέντρο στο Λονδίνο. Οι πληροφορίες αυτές θα αναλυθούν με εμπιστευτικό τρόπο από ανθρώπους που δουλεύουν για τη μελέτη και δεν θα δημοσιοποιηθούν με κανένα τρόπο.

6) Ποιοί είναι οι πιθανοί κίνδυνοι από τη συμμετοχή στη μελέτη?

Το tranexamic acid χρησιμοποιείται ευρέως και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν στοιχεία για σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση του για μικρό χρονικό διάστημα. Το tranexamic acid **ΔΕΝ** είναι καινούργιο φάρμακο.

7) Ποιά είναι τα πιθανά κέρδη από τη συμμετοχή στη μελέτη?

Ελπίζουμε ότι το tranexamic acid θα βοηθήσει να ελαττωθεί το αίμα που χάνετε ή πιθανόν να χάσετε. Η γνώση που θα κερδίσουμε από αυτή τη μελέτη θα βοηθήσει στο μέλλον ανθρώπους με παρόμοιες κακώσεις.

8) Αν έχετε κάποιες απορίες σε ποιόν μπορείτε να απευθυνθείτε?

Αν έχετε κάποιες απορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον ιατρό _____ παίρνοντάς τον στο τηλέφωνο _____

9) Ποιές πληροφορίες κρατούνται μυστικές?

Ολες οι πληροφορίες σχετικές με εσάς και την κάκωση κρατούνται μυστικές. Οι μόνοι άνθρωποι που επιτρέπεται να δούνε τις πληροφορίες θα είναι οι ιατροί που συμμετέχουν στη μελέτη, το προσωπικό του συντονιστικού κέντρου και οι αρχές που ελέγχουν αν η μελέτη γίνεται σωστά. Θα δημοσιεύσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης σε ιατρικό περιοδικό ώστε και άλλοι ιατροί να βοηθηθούν από τη γνώση αυτή αλλά οι προσωπικές πληροφορίες δεν θα συμπεριλαμβάνονται και δεν θα υπάρχει κανένας τρόπος να σας αναγνωρίσουν.

10) Μπορεί η μελέτη να τελειώσει πρόωρα για αυτόν που συμμετέχει?

Η θεραπεία της μελέτης δόθηκε σε επείγουσα κατάσταση. Ελπίζουμε ότι θα μας επιτρέψετε να χρησιμοποιήσουμε τις πληροφορίες πως πήγατε αλλά αν δεν το θέλετε παρακαλούμε ενημερώστε τον ιατρό σας.

11) Τι άλλο πρέπει να ξέρετε?

- Η μελέτη χρηματοδοτείται από το Πανεπιστήμιο του Λονδίνου και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και όχι από αυτούς που φτιάχνουν το φάρμακο tranexamic acid.
- Η London School of Hygiene and Tropical Medicine (Πανεπιστήμιο του Λονδίνου) ως συντονιστής της μελέτης αποδέχεται την ευθύνη που συνεπάγεται η χορηγία της μελέτης και έτσι θα είναι υπεύθυνη για τυχόν ευθύνες που θα ζητηθούν για βλάβη που υπέφερε από αμέλεια οποιοσδήποτε ως αποτέλεσμα της συμμετοχής στη μελέτη.
- Θα σας ζητήσουμε να υπογράψετε ξεχωριστή φόρμα συγκατάθεσης και θα σας δώσουμε ένα αντίγραφο.

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ:

International Study of Bleeding After Injury, Room 180
London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT
Tel 020 7299 4684
WWW.CRASH2.LSHTM.AC.UK

ΕΚΔΟΣΗ 2: 09/12/04

Αριθμός EudraCT # 2004-002955-14
Κωδικός Πρωτ # ISRCTN86750102

ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Όνομα Νοσοκομείου	
ΑΜ Ασθενούς Νοσοκομείου	
Αριθμός Τυχαιοποίησης	
Όνομα Κύριου Ερευνητού	

ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ

1. Βεβαιώνω ότι έχω διαβάσει και έχω καταλάβει τις πληροφορίες από το ενημερωτικό φυλλάδιο της έκδοσης 2, με ημερομηνία 9 Δεκεμβρίου 2004 για την παραπάνω μελέτη και ότι είχα την ευκαιρία να ρωτήσω ερωτήσεις.
2. Καταλαβαίνω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και ότι είμαι ελεύθερος να αποσυρθώ οποιαδήποτε στιγμή χωρίς να δώσω κάποιο λόγο, χωρίς να επηρεαστεί η ιατρική μου θεραπεία ή τα νόμιμα δικαιώματά μου.
3. Καταλαβαίνω ότι τμήματα του ιατρικού μου φακέλλου σχετικά με τη συμμετοχή μου στη μελέτη θα εξεταστούν από υπεύθυνα άτομα από τη Σχολή Υγιεινής και Τροπικών Νόσων του Λονδίνου ή από αρμόδιες αρχές. Δίνω την άδειά μου σε αυτά τα άτομα να έχουν πρόσβαση στο φάκελλό μου.
4. Συμφωνώ να λάβω μέρος στην παραπάνω μελέτη / να χρησιμοποιηθούν οι πληροφορίες μου σε αυτή τη μελέτη
5. Καταλαβαίνω ότι μπορώ να αποσύρω τη συγκατάθεσή μου οποιαδήποτε στιγμή και η ιατρική μου νοσηλεία δεν θα επηρεαστεί με οποιοδήποτε τρόπο από την απόφασή μου αυτή

Όνομα Ασθενούς

Ημερομηνία

Υπογραφή

Όνομα ατόμου που παίρνει τη Συγκατάθεση (αν διαφορετικός από τον ερευνητή)

Ημερομηνία

Υπογραφή

Ερευνητής

Ημερομηνία

Υπογραφή

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ
ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ
ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΦΑΚΕΛΛΟ

Έκδοση 3 : 22/12/04
EUDRACT #2004-002955-14
Κωδικός Πρωτ # ISRCTN86750102

Συνημμένο 1β

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΝΟΜΙΜΟ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟ (σελίδα 1)

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΝΟΜΙΜΟ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟ (ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ/ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ) ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ

Η Κλινική μας συμμετέχει σε ερευνητική μελέτη για να βρει τρόπους να ελαττώσει τη μεγάλη αιμορραγία μετά από σοβαρή κάκωση. Σας ζητάμε να δώσετε την άδεια να συμπεριλάβουμε τον /την _____ (όνομα ασθενούς) στη μελέτη ή να συνεχίσουμε τη θεραπεία της μελέτης. Σας ζητάμε την άδεια αυτή επειδή ο ασθενής δεν είναι σε θέση να δώσει τη συγκατάθεσή του.

ΤΙ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΕΡΕΤΕ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:

Το ενημερωτικό αυτό περιέχει πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη συμπεριλαμβανομένων του σκοπού, των κινδύνων και του κέρδους από τη συμμετοχή σας.

Σε αυτό το νοσοκομείο, στους ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία δίνεται η συνήθης επείγουσα θεραπεία για αιμορραγία. Ο σκοπός της ερευνητικής αυτής μελέτης είναι να βρούμε μία καλύτερη θεραπεία. Ελπίζουμε ότι η θεραπεία της μελέτης (tranexamic acid) θα βοηθήσει στο σχηματισμό θρόμβων και έτσι θα ελαττώσει την απώλεια αίματος και θα ελαττώσει την ανάγκη για μεταγγιση. Εντούτοις η θεραπεία αυτή μπορεί να σχηματίσει και θρόμβους εκεί που δεν χρειάζεται. Ελπίζουμε να βρούμε ότι η θεραπεία αυτή θα κάνει περισσότερο καλό από κακό αλλά αυτό δεν το ξέρουμε ακόμα. Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις παρακάτω πληροφορίες και ρωτήστε το γιατρό σας όποιες απορίες έχετε.

1) Γιατί γίνεται αυτή η έρευνα?

Η βαρεία αιμορραγία είναι μία συχνή αιτία θανάτου μετά από κάκωση και είναι σημαντικό να βρούμε καλύτερους τρόπους για να ελαττώσουμε την ποσότητα του αίματος που χάνεται.

2) Ποιός είναι ο σκοπός αυτής της μελέτης?

Το tranexamic acid χρησιμοποιείται συχνά για να ελατώσει την αιμορραγία μετά από μεγάλες επεμβάσεις όπως αυτές της καρδιάς. Αυτή η μελέτη γίνεται για να δούμε αν μπορεί να ελαττώσει επίσης την αιμορραγία μετά από σοβαρό τραυματισμό. Το tranexamic acid δεν είναι καινούργιο φάρμακο και είναι εγκεκριμένο για πολλές συνήθεις καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται αιμορραγία.

3) Ποιός κάνει αυτή τη μελέτη?

Ο ιατρός _____ είναι υπεύθυνος για τη μελέτη σε αυτή την κλινική. Η μελέτη συντονίζεται από ιατρούς από το Πανεπιστήμιο του Λονδίνου.

4) Ένας ασθενής δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στη μελέτη αν:

- Αυτός/Αυτή είναι κάτω από 16 ετών
- Αυτός/Αυτή τραυματίστηκαν περισσότερες από 8 ώρες από τη στιγμή που έφτασαν στο νοσοκομείο
- Ο ιατρός νομίζει ότι υπάρχει συγκεκριμένος λόγος για τον οποίο το tranexamic acid **δεν θα πρέπει** να δοθεί
- Ο ιατρός νομίζει ότι υπάρχει συγκεκριμένος λόγος για τον οποίο το tranexamic acid **θα πρέπει** να δοθεί οπωσδήποτε

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΝΟΜΙΜΟ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟ (σελίδα 2)

5) Τι θα συμβεί στον ασθενή αν αποφασίσετε να επιτρέψετε σε αυτόν/σε αυτήν να συμπεριληφθεί στη μελέτη?

Στον ασθενή δόθηκε η συνήθης επείγουσα θεραπεία για αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων υγρών για την αντικατάσταση του αίματος που έχασε. Του/της δόθηκε επίσης μία δόση είτε του φαρμάκου tranexamic acid είτε ενός ανενεργού φαρμάκου που ονομάζεται ορός. Η δόση δόθηκε σε διάστημα 8 ωρών. Η επιλογή του τι θα χορηγηθεί (ενεργό φάρμακο ή ανενεργό φάρμακο) έγινε τυχαία από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης στην Αγγλία. Οι θεράποντες ιατροί που προσέχουν τον ασθενή επίσης δεν ξέρουν αν έχει πάρει το ενεργό ή το ανενεργό φάρμακο. Η πληροφορία αυτή κρατιέται μυστική σε άλλο νοσοκομείο. Η μελέτη δεν συμπεριλαμβάνει επιπλέον εξετάσεις αλλά ο θεράπων ιατρός θα στείλει σύντομες πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς στο συντονιστικό κέντρο στο Λονδίνο. Οι πληροφορίες αυτές θα αναλυθούν με εμπιστευτικό τρόπο από ανθρώπους που δουλεύουν για τη μελέτη και δεν θα δημοσιοποιηθούν με κανένα τρόπο.

6) Ποιοί είναι οι πιθανοί κίνδυνοι από τη συμμετοχή στη μελέτη?

Το tranexamic acid χρησιμοποιείται ευρέως και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν στοιχεία για σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση του για μικρό χρονικό διάστημα. Το tranexamic acid **ΔΕΝ** είναι καινούργιο φάρμακο.

7) Ποιά είναι τα πιθανά κέρδη από τη συμμετοχή στη μελέτη?

Ελπίζουμε ότι το tranexamic acid θα βοηθήσει να ελαττωθεί το αίμα που χάνετε. Η γνώση που θα κερδίσουμε από αυτή τη μελέτη θα βοηθήσει στο μέλλον ανθρώπους με παρόμοιες κακώσεις.

8) Αν έχετε κάποιες απορίες σε ποιόν μπορείτε να απευθυνθείτε?

Αν έχετε κάποιες απορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον ιατρό _____ παίρνοντάς τον στο τηλέφωνο _____.

9) Ποιές πληροφορίες κρατούνται μυστικές?

Όλες οι πληροφορίες σχετικές με εσάς και την κάκωση κρατούνται μυστικές. Οι μόνοι άνθρωποι που επιτρέπεται να δούνε τις πληροφορίες θα είναι οι ιατροί που συμμετέχουν στη μελέτη, το προσωπικό του συντονιστικού κέντρου και οι αρχές που ελέγχουν αν η μελέτη γίνεται σωστά. Θα δημοσιεύσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης σε ιατρικό περιοδικό ώστε και άλλοι ιατροί να βοηθηθούν από τη γνώση αυτή αλλά οι προσωπικές πληροφορίες δεν θα συμπεριλαμβάνονται και δεν θα υπάρχει κανένας τρόπος να αναγνωριστεί ο ασθενής.

10) Μπορεί η μελέτη να τελειώσει πρόωρα για αυτόν που συμμετέχει?

Η θεραπεία της μελέτης δόθηκε σε επείγουσα κατάσταση. Ελπίζουμε ότι θα μας επιτρέψετε να χρησιμοποιήσουμε τις πληροφορίες πως πήγε ο ασθενής αλλά αν δεν το θέλετε παρακαλούμε ενημερώστε τον θεράποντα ιατρό.

11) Τι άλλο πρέπει να ξέρετε?

- Η μελέτη χρηματοδοτείται από το Πανεπιστήμιο του Λονδίνου και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και όχι από αυτούς που φτιάχνουν το φάρμακο tranexamic acid.
- Η London School of Hygiene and Tropical Medicine (Πανεπιστήμιο του Λονδίνου) ως συντονιστής της μελέτης αποδέχεται την ευθύνη που συνεπάγεται η χορηγία της μελέτης και έτσι θα είναι υπεύθυνη για τυχόν ευθύνες που θα ζητηθούν για βλάβη που υπέφερε από αμέλεια οποιοσδήποτε ως αποτέλεσμα της συμμετοχής στη μελέτη.
- Θα σας ζητήσουμε να υπογράψετε ξεχωριστή φόρμα συγκατάθεσης και θα σας δώσουμε ένα αντίγραφο.

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ:

International Study of Bleeding After Injury, Room 180
London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT
Tel 020 7299 4684
WWW.CRASH2.LSHTM.AC.UK

ΕΚΔΟΣΗ 2: 9/12/04

Αριθμός EudraCT number 2004-002955-14
Κωδικός Πρωτ ISRCTN86750102

ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΝΟΜΙΜΟΥ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟΥ

Όνομα Νοσοκομείου:	
ΑΜ Ασθενούς Νοσοκομείου:	
Αριθμός Τυχαιοποίησης:	
Όνομα Κύριου Ερευνητού:	

ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΝΟΜΙΜΟΥ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟΥ

ΔΙΕΘΝΗΣ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΚΩΣΗ

- Βεβαιώνω ότι έχω διαβάσει και έχω καταλάβει τις πληροφορίες από το ενημερωτικό φυλλάδιο της έκδοσης 2, με ημερομηνία 9 Δεκεμβρίου 2004 για την παραπάνω μελέτη και ότι είχα την ευκαιρία να ρωτήσω ερωτήσεις.
- Η ερευνητική μελέτη που περιγράφηκε, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων και του κέρδους και όλες μου οι ερωτήσεις απαντήθηκαν ικανοποιητικά. Δίνω τη συγκατάθεσή μου για να συμπεριληφθεί ο _____ στην ερευνητική αυτή μελέτη. Από ότι γνωρίζω δεν έρχεται σε αντίθεση με τα προσωπικά ή θρησκευτικά του/της πιστεύω.
- Καταλαβαίνω ότι μπορώ να αποσύρω τη συγκατάθεσή μου οποιαδήποτε στιγμή.

Όνομα Νόμιμου Εκπροσώπου _____ Ημερομηνία _____ Υπογραφή _____

Όνομα ατόμου που παίρνει τη Συγκατάθεση (αν διαφορετικός από τον ερευνητή) _____ Ημερομηνία _____ Υπογραφή _____

Ερευνητής _____ Ημερομηνία _____ Υπογραφή _____

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ
ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ
ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΝΟΜΙΜΟ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟ
ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΦΑΚΕΛΛΟ

Έκδοση 2: 09/12/04
EUDRACT # 2004-002955-14
ΚΩΔΙΚΟΣ ΠΡΩΤ # ISRCTN86750102

Συνημμένο 2

ΦΟΡΜΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

CRASH2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΕΛΛΑΔΑ
 Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage
ΌΛΕΣ ΟΙ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΑΝΤΗΘΟΥΝ ΠΡΙΝ ΤΗΛΕΦΩΝΗΣΕΤΕ ΣΤΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

1. Χώρα	
2. Ονομα Νοσοκομείου (ή κωδικό του νοσοκομείου)	
3. Ονομα Καλούντος	

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

4. Φύλο ασθ	Αρρεν	Θήλυ	5. Αρχικά Ασθ	
6. ΑΜ Νοσοκομείου				
7. Ξέρετε την ημερομηνία γεννήσεως του ασθενούς?				
a. Ναι – Ημερ. Γεννήσεως	ΕΤΟΣ	ΜΗΝΑΣ	ΗΜΕΡΑ	b. Όχι – Περίπου

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΚΩΣΗ

8.	Υπολογιζόμενες ώρες από την κάκωση	ΩΡΕΣ	
9.	Τύπος κάκωσης (βάλτε σε κύκλο)	1 Αμβλεία	2 Διαπιτραίνουσα
			3 Και τα δύο

ΠΡΩΤΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΑΤΩ (ΑΝ ΑΓΝΩΣΤΑ ΔΩΣΤΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΣΤΗΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ)

10.	Συστολική Πίεση (mmHg)		11.	Αναπνευστική Συχνότητα (ανα λεπτο)	
12.	νος Πλήρωσης Τριχ (δευτ)		13.	Ποσοστο Καρδιων (ανα λεπτο)	
14.	Κλίμακα Γλασκώβης (max 15)		ΑΝΟΙΓΜΑ ΟΦΘΑΛΜΩΝ	ΚΙΝΗΤ. ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ	ΟΜΙΛΙΑ
			4 Αυτόματα	6 Υπακούει εντολές	5 Προσανατολισμένος
			3 Στον ήχο	5 Εντοπίζει	4 Συγκεκριμένη ομιλία
			2 Στον πόνο	4 Φυσιολογική κάμψη	3 Λέξεις
		1 Γίγιστα	3 Ανώμαλη κάμψη	2 Ήχοι	
			2 Εκταση	1 Καμία	
			1 Καμία		

Τώρα καλέστε την **Υπηρεσία Τυχαίωσης** με αυτές τις απαντήσεις και γράψτε τον αριθμό της συσκευασίας που θα σας δώσουν στο τέλος της συνομιλίας.

Κουτί **Πακέτο**

Πάρτε αυτό το πακέτο και ακολουθείστε τις οδηγίες προσεκτικά

Η τυχαιοποιείστε με το χαρτί σύμφωνα με τις οδηγίες του φακέλου μελέτης

ΦΟΡΜΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (οπίσθια πλευρά)

ΤΙ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΑΝ ΤΟ
ΠΑΚΕΤΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΧΑΘΗΚΕ Η ΕΙΝΑΙ
ΚΑΤΕΣΤΡΑΜΜΕΝΟ**

**Τηλεφωνείτε
στην Υπηρεσία
Τυχαιοποίησης**

- Ζητείστε για το τμήμα της **"CRASH2 LOST OR DAMAGED TREATMENT PACK"**
- Δώστε το όνομα του νοσοκομείου ή τον κωδικό του και τον αριθμό κουτιού/πακέτου

ΓΙΑ ΝΑ ΑΝΑΦΕΡΕΤΕ

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ**

**Τηλεφωνείτε
στην Υπηρεσία
Τυχαιοποίησης**

- Ζητείστε για το τμήμα της **"CRASH2 ADVERSE EVENTS"**
- Δώστε το όνομα του νοσοκομείου ή τον κωδικό του και τον αριθμό κουτιού/πακέτου
- Δώστε το **όνομα** του προσώπου που ανέφερε το σύμβαμα

- Δώστε τον **αριθμό τηλεφώνου** του προσώπου που ανέφερε το σύμβαμα

ΓΙΑ ΝΑ
ΑΠΟΚΑΛΥΨΕΤΕ
ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙΣΑ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Γενικά δεν θα πρέπει να υπάρξει ανάγκη να αποκαλύψετε τη θεραπεία που χορηγήθηκε.

Η αποκάλυψη θα πρέπει να γίνεται μόνο σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες η θεραπεία του ασθενούς εξαρτάται σοβαρά από τη γνώση του αν χορηγήθηκε στον ασθενή τραπεζαμικό οξύ ή αδρανής ουσία

**Τηλεφωνείτε
στην Υπηρεσία
Τυχαιοποίησης**


- Ζητείστε για το τμήμα της **"CRASH2 UNBLINDING"**
- Δώστε το όνομα του νοσοκομείου ή τον κωδικό του και τον αριθμό
- Ένα μέλος της ομάδας του Συντονιστικού Κέντρου θα ειδοποιηθεί και θα βοηθήσει

ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΔΩΣΤΕ ΑΥΤΗ ΤΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΕΝΗ ΦΟΡΜΑ ΣΤΟ ΠΡΟΣΩΠΟΥ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΦΟΡΜΑΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΣΑΣ

NON-TELEPHONE

Συνημμένο 3

ΦΟΡΜΑ ΤΕΛΙΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ

	<h2>ΦΟΡΜΑ ΕΚΒΑΣΗΣ</h2>		Επικολέιστε εδώ το αυτοκόλλητο από το πακέτο θεραπείας	
	ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΕ ΜΕ ΤΟ ΕΞΙΤΗΡΙΟ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ, ΜΕ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Η 28 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΑΚΩΣΗ, ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΣΥΜΒΕΙ ΠΡΩΤΟ			
1. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ (Όνομα και κωδικός)				
2. ΑΣΘΕΝΗΣ				
Αρχικά ασθ.		ΑΜ Νοσοκ.	Φύλο	<input type="radio"/> Α <input type="radio"/> Θ
Ημερ. Γεν.	ΕΤΟΣ / ΜΗΝΑΣ / ΗΜΕΡΑ			
3. ΕΚΒΑΣΗ				
3.1 ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ Ημερ. Θανάτου ΕΤΟΣ / ΜΗΝΑΣ / ΗΜΕΡΑ Αιτία Θανάτου <input type="checkbox"/> Αιμορραγία <input type="checkbox"/> ΚΕΚ <input type="checkbox"/> Εμφραγμα <input type="checkbox"/> Εγκεφαλικό <input type="checkbox"/> Πνευμονική εμβολή <input type="checkbox"/> Πολυοργανική Ανεπ. <input type="checkbox"/> Άλλο – Περιγράψτε		3.2 ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΝ ΖΩΗ <input type="checkbox"/> Εξιτήριο – Ημερ. Εξιτηρίου ΕΤΟΣ / ΜΗΝΑΣ / ΗΜΕΡΑ <input type="checkbox"/> Ακόμα νοσηλεύεται (28 ημέρες μετά την κάκωση) – Ημερομηνία ΕΤΟΣ / ΜΗΝΑΣ / ΗΜΕΡΑ		
3.3 ΑΝ ΕΝ ΖΩΗ ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΟ ΚΟΥΤΑΚΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΚΑΛΥΤΕΡΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (28 ημέρες μετά την κάκωση)				
<input type="checkbox"/> Κανένα σύμπτωμα <input type="checkbox"/> Εξαρτώμενος, αλλά δεν χρειάζεται συνεχή παρακολούθηση <input type="checkbox"/> Ελάχιστα συμπτώματα <input type="checkbox"/> Πλήρως εξαρτώμενος, απαιτεί συνεχή παρακολούθηση μέρα και νύχτα <input type="checkbox"/> Κάποιοι περιορισμοί στο τρόπο ζωής αλλά ανεξάρτητος				
4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ				
α) Ημέρες στη ΜΕΘ (αν δεν εισήχθη σημειώστε «0»)				
β) Σοβαρή ΚΕΚ		<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ		
γ) Περιοχή Επέμβασης - Σημειώστε σε κάθε σειρά				
• Νευροχειρουργική	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Θώρακας	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Κοιλία	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Πύελος	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ				
Σημειώστε σε κάθε σειρά				
• Πνευμονική Εμβολή	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Εν τω βάθει φλεβ. Θρομβ.	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Εγκεφαλικό	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Επέμβαση για αιμορραγία	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Εμφραγμα	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
• Αιμορραγία Γαστρεντερικού	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ				
α) Δόθηκε όλη η δόση εφόδου	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
β) Δόθηκε όλη η δόση συντήρησης	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
7. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ				
α) Εγινε μεταγγιση παραγώνων αίματος		<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ		
β) Μονάδες που μεταγγίστηκαν σε 28 ημέρες				
• Ερυθρά				Μονάδες
• FFP				Μονάδες
• Αιμοπετάλια				Μονάδες
• Cryoprecipitate				Μονάδες
• Ανασυντ. Παράγοντας VIIa	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ			
8. ΠΡΟΣΩΠΟ ΠΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΕ ΤΗ ΦΟΡΜΑ				
ΟΝΟΜΑ				
ΘΕΣΗ				
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ				
ΤΩΡΑ ΣΤΕΙΛΤΕ ΑΥΤΗ ΤΗ ΦΟΡΜΑ ΣΤΟ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΜΕ ΕΝΑΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΤΡΟΠΟΥΣ:				
<ul style="list-style-type: none"> • ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΔΙΚΤΥΑΚΗΣ ΘΕΣΗΣ • ΜΕΣΩ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΦΟΡΜΑΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ / EMAIL • ΜΕ FAX +44 (0)20 7299 4663 				
ΔΕΙΤΕ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΟ ΦΑΚΕΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΣΑΣ				
ISRCTN86750102				

Συνημμένο 4

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

ΤΡΑΥΜΑ ΚΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

ΣΚΕΦΤΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ CRASH 2 - ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΡΑΥΜΑ



ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

- Ολοί οι τραυματίες ασθενείς (τουλάχιστον 16 ετών) με σημαντική αιμορραγία (συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg και/ή σφύξεις >110/λεπτό) ή αυτοί που θεωρείται ότι βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο να αναπτύξουν σημαντική αιμορραγία και βρίσκονται το πολύ 8 ώρες από την ώρα της κάκωσης.
- Δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη ή αντένδειξη για χορήγηση αντι-ινωδολυτικής θεραπείας, κατά τη γνώμη του θεράποντος

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

ΜΕΣΩ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

Τηλεφωνήστε χωρίς χρέωση την υπηρεσία τυχαιοποίησης και δώστε:

- Αρχικά ασθενούς και φύλο
 - Ημερομηνία γέννησης (αν είναι γνωστή) ή την ηλικία περίπου
 - Είδος και Ωρες από την κάκωση
 - Κλίμακα Γλασκώβης, συστολική πίεση, αναπνοές, χρόνος επαναιμάτωσης τριχοειδών, σφύξεις
- Θα δοθεί αριθμός πακέτου θεραπείας - Πάρτε το πακέτο και ακολουθείστε τις εσώκλειστες οδηγίες

ΧΩΡΙΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Συμπληρώστε τη φόρμα στοιχείων του ασθενούς με:

- Αρχικά ασθενούς και φύλο
- Ημερομηνία γέννησης (αν είναι γνωστή) ή την ηλικία περίπου
- Είδος και Ωρες από την κάκωση
- Κλίμακα Γλασκώβης, συστολική πίεση, αναπνοές, χρόνος επαναιμάτωσης τριχοειδών, σφύξεις

Πάρτε το μικρότερο διαθέσιμο αριθμό πακέτου θεραπείας και ακολουθείστε τις εσώκλειστες οδηγίες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Εγχυση σε 10 λεπτά των 100 ml διαλύματος εφόδου (1gr tranexamin acid ή εικονικό φάρμακο)
- Εγχυση σε 8 ώρες διαλύματος με 60mL/ώρα (120mg/ώρα tranexamin acid ή εικονικό φάρμακο για περίπου 8 ώρες)

ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Συμπλήρωση της μίας όψεως φόρμας αποτελέσματος από το φάκελλο με το εξιτήριο, με το θάνατο στο νοσοκομείο ή σε 4 εβδομάδες από την κάκωση, όποιο συμβεί πρώτο

ΓΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΟΛΟ ΤΟ 24-ΩΡΟ

ΜΕΣΩ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ

ΧΩΡΙΣ ΧΡΕΩΣΗ

(Δείτε τον αριθμό στο φάκελλο του κέντρου σας)

ΧΩΡΙΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΜΕΣΩ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΔΙΚΤΥΑΚΟΥ ΤΟΠΟΥ, ΦΟΡΜΑ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, EMAIL Η FAX

(Δείτε οδηγίες στο φάκελλο του κέντρου σας)

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

CRASH Trials Co-ordinating Centre, LSHTM, Keppel Street, London WC1E 7HT
Tel ++44 20 7299 4684, Fax ++44 20 7299 4663, email CRASH@Lshmt.ac.uk
WWW.CRASH2.LSHTM.AC.UK

GREEK

ISRCTN86750102

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ (Management Group)

Καθηγητής Tim Coats (Τραυματιολόγος)

Dr Beverly Hunt (Αιμοατολογία και Ινωδόλυση)

Καθηγητής Ian Roberts (Κλινικές Μελέτες)

Ms Haleema Shakur (Γραμματέας Μελέτης)

Ms Barbara Farrell (Κλινικές Μελέτες)

Dr Phil Edwards (Στατιστικός)

Ms Maria Ramos (Γραμματεία)



CRASH TRIALS CO-ORDINATING CENTRE

London School of Hygiene & Tropical Medicine

Keppel Street, London WC1E 7HT

Tel +44(0)20 7299 4684

Fax +44(0)20 7299 4663

Email CRASH@LSHTM.AC.UK

WWW.CRASH2.LSHTM.AC.UK

ISRCTN86750102