

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van reltecimod vergeleken met placebo in aanvulling op de standaardbehandeling bij patiënten met acute nierschade veroorzaakt door sepsis (SA-AKI)

Gepubliceerd: 30-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling:* Het vergelijken van de percentages van volledig herstel (in leven, vrij van dialyse en terugkeer van serumcreatinine naar < 150% van de referentiële uitgangswaarde; equivalent aan acute nierziekte (AKD) categorie 0) op dag...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48294

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REAKT

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

1 - Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2-onderzoek met parallel ... 2-05-2025

acute nierschade veroorzaakt door bloedvergiftiging, Acute nierschade veroorzaakt door sepsis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Atox Bio Ltd.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute nierschade, Fase 2, Reltecimod, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling:

- * Het vergelijken van de percentages van volledig herstel (in leven, vrij van dialyse en terugkeer van serumcreatinine naar $< 150\%$ van de referentiële uitgangswaarde; equivalent aan acute nierziekte (AKD) categorie 0) op dag 14 tussen de met reltecimod behandelde patiënten en de met placebo behandelde patiënten
- * Het aantonen van de veiligheid en verdraagbaarheid van reltecimod wanneer toegediend als enkelvoudige dosis van 0,50 mg/kg aan patiënten die gediagnosticeerd zijn met SA-AKI

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- * Het vergelijken van de percentages van volledig herstel (in leven, vrij van dialyse en terugkeer van serumcreatinine naar $< 150\%$ van de referentiële uitgangswaarde) op dag 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten

- * Het vergelijken van de percentages van totaal herstel gedefinieerd als volledig of gedeeltelijk herstel op respectievelijk dag 14 en 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de tijd tot volledig herstel van AKI tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de tijd tot volledig herstel van AKI tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de verdelingen van de fases van acute nierziekte (AKD) (AKD 0, 1, 2, 3 en 3F) op respectievelijk dag 14 en 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van AKI-vrije dagen gedurende 14 en 28 dagen tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de verdwijning van orgaandisfunctie (verdwijning van orgaandisfunctie wordt gedefinieerd als het verkrijgen van een Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-score van * 1 op dag 14, voor individuele organen en voor de totale SOFA-score) tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten in een bepaalde periode en op dag 14
- * Het beoordelen van het effect van reltecimod (ten opzichte van met placebo behandelde patiënten) in verband met de parameters kritieke zorg en ziekenhuisverblijf bij patiënten met sepsis en acute nierschade en gestratificeerd naar het type herstel (volledig, gedeeltelijk, geen herstel) van AKI:
 - o Duur van verblijf op de ICA
 - o Dagen buiten de ICA in 28 dagen

- o Dagen met beademing
- o Dagen zonder beademing in 28 dagen
- o Dagen met vasopressor
- o Dagen zonder vasopressor in 28 dagen
- o Duur van ziekenhuisopname
- o Dagen zonder niervervangende therapie (RRT) (dagen in leven en zonder RRT) in 28 dagen
- * Het vergelijken van de overlevingsstatus op dag 14 en 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het bepalen van de incidentie van AKI in stadium 1, 2 en 3 (via de KDIGO-criteria) bij patiënten met abdominale sepsis
- * Het aantonen van de veiligheid van reltecimod met betrekking tot gevoeligheid voor secundaire infecties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AKI is een veel voorkomende medische aandoening en resulteert in ziekenhuiscomplicaties bij kritisch zieke patiënten. De incidentie van patiënten op intensive care-afdelingen (intensive care unit (ICU)-patiënten) ligt tussen 16-67%, en komt in de VS voor bij ongeveer 20% van de opnames in een ziekenhuis. Volgens een Australisch onderzoek naar intensieve zorg neemt dit aantal elk jaar met 2,8% toe. AKI resulteert in een abrupte afname van de nierfunctie en wordt geassocieerd met een slechte prognose, uitgebreide morbiditeit, verhoogde mortaliteit op korte en lange termijn en aanzienlijke uitgaven voor de gezondheidszorg. AKI is een van de ernstigste en meest voorkomende gezondheidscomplicaties. In de omgeving voor kritieke zorg (zoals de IC), is AKI geassocieerd met een sterftcijfer van 60%. Ondanks de vooruitgang in ondersteunende zorg blijven sterftcijfers in verband met AKI hoog. Afhankelijk van de ernst van AKI, brengen patiënten een lange tijd door op de ICU en in het ziekenhuis, hebben patiënten mogelijk een

dialysebehandeling op lange termijn of een niertransplantatie nodig, kunnen patiënten een chronische nierziekte of nierfalen in het eindstadium ontwikkelen en vormen patiënten een belangrijke belasting in de klinische praktijk. Elke fase van AKI heeft implicaties voor zowel korte als lange termijn resultaten. Zoals gemeld door Lassnigg et al. 2004 bleken zelfs subtiele stijgingen van serumcreatinine bij chirurgische patiënten geassocieerd te zijn met een verhoogde sterfte. Zelfs patiënten met voorbijgaande AKI ondervinden slechter resultaten op de lange termijn. Een primaire aanjager van AKI is sepsis, vooral bij kritisch zieke patiënten, die 26% van de gevallen in ontwikkelde landen vertegenwoordigen. Klinische en elementaire wetenschappelijke gegevens wijzen erop dat sepsis-geassocieerde AKI (SA-AKI) zich onderscheidt van AKI zonder sepsis, op basis van karakteristieke pathofysiologische mechanismen, een uniek profiel van timing (begin en duur) en een associatie met verschillende korte en lange termijn uitkomsten. Sepsis triggert een systemische cytokine-chemokine-reactie, wat leidt tot beschadiging van het end-orgaan (wat zich uit in cellulaire en subcellulaire beschadiging: acute tubulaire necrose, tubulaire en mesenchymale apoptose, schade aan de glomerulus en ontsteking van het nefron). Orgaandisfunctie secundair aan sepsis levert een belangrijke bijdrage aan mortaliteit bij patiënten met kritieke zorg, ongeacht de onderliggende septische oorzaak. Bovendien kan AKI leiden tot ontsteking en apoptose in andere organen naast de nier, zoals de longen, het hart en de hersenen via organ cross-talk (orgaan signaleringen). Door het ontbreken van een specifieke therapie voor AKI die AKI kan voorkomen, het herstel van de nierfunctie kan versnellen of de schadelijke systemische effecten van AKI kan opheffen, blijven vroege detectie van letsel, gekoppeld aan het initiëren van passende ondersteunende zorg en het vermijden van schade de pijler van de therapie. Verschillende componenten zijn geassocieerd met de ontwikkeling van AKI: ontsteking, oxidatieve stress, apoptose en epitheliale disfunctie. Onder hen heeft ontsteking een belangrijke rol, ondersteund door bewijs van zowel experimentele modellen als klinische onderzoeken. Na weefselbeschadiging op de plaats van sepsis, maken cellen schade-geassocieerde moleculaire patronen (DAMPS) vrij, moleculen die resulteren in een verdere pro-inflammatoire reactie in verre organen, waaronder de nier door activering van immuuncellen (T-cellen en dendritische cellen).

De indicatie van de behandeling is acute nierschade veroorzaakt door sepsis (SA-AKI). Het Investigational Medicinal Product (IMP) reltecimod werkt als een immunomodulator om CD28-activering van Th1-lymfocyten te verzwakken. Reltecimod wordt ontwikkeld voor de behandeling van SA-AKI in combinatie met reguliere zorg (standard of care (SoC)), antibioticumtherapie en ondersteunende zorg. Het huidige onderzoek, ATB-203, is een fase 2-klinisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid van reltecimod versus placebo (beide in combinatie met SoC) voor de behandeling van SA-AKI zal vergelijken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

5 - Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2-onderzoek met parallel ... 2-05-2025

- * Het vergelijken van de percentages van volledig herstel (in leven, vrij van dialyse en terugkeer van serumcreatinine naar < 150% van de referentiële uitgangswaarde; equivalent aan acute nierziekte (AKD) categorie 0) op dag 14 tussen de met reltecimod behandelde patiënten en de met placebo behandelde patiënten
- * Het aantonen van de veiligheid en verdraagbaarheid van reltecimod wanneer toegediend als enkelvoudige dosis van 0,50 mg/kg aan patiënten die gediagnosticeerd zijn met SA-AKI

Secundaire doelstellingen:

- * Het vergelijken van de percentages van volledig herstel (in leven, vrij van dialyse en terugkeer van serumcreatinine naar < 150% van de referentiële uitgangswaarde) op dag 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de percentages van totaal herstel gedefinieerd als volledig of gedeeltelijk herstel op respectievelijk dag 14 en 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de tijd tot volledig herstel van AKI tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de tijd tot volledig herstel van AKI tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de verdelingen van de fases van acute nierziekte (AKD) (AKD 0, 1, 2, 3 en 3F) op respectievelijk dag 14 en 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van AKI-vrije dagen gedurende 14 en 28 dagen tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het vergelijken van de verdwijning van orgaandisfunctie (verdwijning van orgaandisfunctie wordt gedefinieerd als het verkrijgen van een Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-score van ≥ 1 op dag 14, voor individuele organen en voor de totale SOFA-score) tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten in een bepaalde periode en op dag 14
- * Het beoordelen van het effect van reltecimod (ten opzichte van met placebo behandelde patiënten) in verband met de parameters kritieke zorg en ziekenhuisverblijf bij patiënten met sepsis en acute nierschade en gestratificeerd naar het type herstel (volledig, gedeeltelijk, geen herstel) van AKI:
 - o Duur van verblijf op de ICA
 - o Dagen buiten de ICA in 28 dagen
 - o Dagen met beademing
 - o Dagen zonder beademing in 28 dagen
 - o Dagen met vasopressor
 - o Dagen zonder vasopressor in 28 dagen
 - o Duur van ziekenhuisopname
 - o Dagen zonder niervervangende therapie (RRT) (dagen in leven en zonder RRT) in 28 dagen
- * Het vergelijken van de overlevingsstatus op dag 14 en 28 tussen de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten

- * Het bepalen van de incidentie van AKI in stadium 1, 2 en 3 (via de KDIGO-criteria) bij patiënten met abdominale sepsis
- * Het aantonen van de veiligheid van reltecimod met betrekking tot gevoeligheid voor secundaire infecties

Verkennde doelstellingen:

- * Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van de incidentie van chronische nierziekte in maand 3 zoals bepaald door detectie van albuminurie (met spoturine voor albumine-creatinineverhoudingen) en bepaling van geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) via de Chronic Kidney Disease (CKD)-EPI-vergelijking
- * Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van de overlevingsstatus in maand 3 bij de met reltecimod en de met placebo behandelde patiënten
- * Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van herstel van AKI (algemeen, compleet of geen) via de pathogeenuitgangswaarde
- * Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van gebruik van RRT
- * Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van biomarkers in plasma en urine bij patiënten met AKI
- * Het beoordelen van de immunogeniciteit van reltecimod
- * Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van de profielbepaling van het leukocytenant transcriptoom in bloed (RNA-expressie) bij patiënten met SA-AKI en het vergelijken van het genoomprofiel bij de patiënten die werden behandeld met reltecimod versus placebo
- * Het bepalen van mogelijke surrogaatbiomarkers (systemisch) die verandering tonen ten opzichte van de uitgangswaarde als gevolg van behandeling met reltecimod

Onderzoeksopzet

Titel van het protocol: Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 2-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van reltecimod vergeleken met placebo in aanvulling op de standaardbehandeling bij patiënten met acute nierschade veroorzaakt door sepsis (SA-AKI).

Locatie(s): Een multicenter onderzoek dat wordt uitgevoerd in maximaal 90 gekwalificeerde deelnemende centra wereldwijd.

Fase van ontwikkeling: Fase 2

Onderzoekshypothese: De primaire hypothese van dit onderzoek is dat naast standaardzorg (SoC) de waarschijnlijkheid van volledig herstel (in leven, vrij van dialyse en terugkeer van serumcreatinine naar < 150% van de referentiële uitgangswaarde) op dag 14 groter zal zijn bij met reltecimod behandelde patiënten dan bij met placebo behandelde patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Reltecimod is het natriumacetaatzout van een synthetische peptide met 10 aminozuren dat homoloog is aan specifieke aminozuurresten van de T-lymfocytreceptor CD28. Reltecimod wordt geleverd in glazen flacons als gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie met 10,5 ml steriel water voor injectie (WFI) tot een concentratie van 1 mg/ml. Elke flacon bevat 10,5 mg reltecimod met een hulpstof om de peptide te beschermen tijdens het lyofilisatieproces. Steriel WFI moet door de apotheek van het centrum worden verkregen. De dosis reltecimod zal 0,50 mg/kg zijn, toegediend als eenmalige dosis, en de toediening van het geneesmiddel gaat van start binnen het tijds kader van 6 uur vanaf de bevestiging van de diagnose van SA-AKI. De medicatie wordt gereconstitueerd op de dag van toediening, vlak vóór de tijd van infusie, en er worden meerdere flacons samengevoegd om de gevraagde dosis samen te stellen. De medicatie wordt toegediend als intraveneuze infusie, gescheiden van andere geneesmiddelen, gedurende 10 minuten via een spuitpomp (kan met de hand worden geduwd indien goedgekeurd door de medisch monitor). Het volume van toediening is afhankelijk van het feitelijk gewicht van de patiënten plus het juiste vulvolume van de i.v.-lijn. De placebo voor reltecimod is een pyrogeenvrije en conserveermiddelvrije steriele 0,9% natriumchlorideoplossing, USP. Deze moet door de plaatselijke apotheek worden verkregen. Het volume van de geblindeerde placebo moet berekend worden op dezelfde wijze als voor de actieve groep overeenkomstig het gewicht van de patiënt (0,5 ml/kg), plus het juiste vulvolume van de i.v.-lijn.

Inschatting van belasting en risico

Voor de patient:

WAT MEEDOEN INHOUDT

Als u aan dit onderzoek wilt meedoen, en de onderzoeker bevestigt dat u mee kunt doen, dan bent u maximaal 3 maanden in het onderzoek.

Geschiktheidsonderzoek

Voordat de behandeling begint, neemt u deel aan een *keuringsperiode*, waarin de onderzoeker zal bepalen of u in staat bent om aan het onderzoek deel te nemen. Er worden geen onderzoeksprocedures uitgevoerd voordat u dit formulier heeft gelezen en ondertekend. Eerst bepalen we of u kunt meedoen. De onderzoeker of een lid van het onderzoeksteam zal alle voorwaarden met u bekijken die bepalen of u wel of niet mee kunt doen aan dit onderzoek.

Tijdens dit bezoek worden de volgende procedures uitgevoerd:

- Demografische vragen
- Vragen over uw gezondheid en medicatie
- Lichamelijk onderzoek
- Vitale functies
- Bloedonderzoek
- Urineonderzoek

- Zwangerschapstest
- Renale echocardiogram (echocardiogram van de nier) (indien nodig)

Meer informatie over alle procedures en testen die tijdens het geschiktheidsonderzoek zijn uitgevoerd kunt u vinden in bijlagen C en D.

Behandeling

Nadat is vastgesteld door de artsen dat u lijdt aan acute nierschade, krijgt u een eenmalige intraveneuze (via een plastic buisje of katheter ingebracht in een van uw aderen) toediening van de onderzoeksmedicatie gedurende 10 minuten binnen 6 uur. De onderzoeksmedicatie wordt u gegeven naast de standaardbehandeling.

De helft van de mensen in dit onderzoek krijgt Reltecimod, de andere helft krijgt placebo. U wordt toevallig ingedeeld (zoals een munt gooien) naar een van de volgende studiegroepen:

- Groep 1: Reltecimod, met een dosering van 0,50 mg/kg
- Groep 2: Placebo, steriele normale zoutoplossing

Dit onderzoek is geblindeerd, wat betekent dat niemand die betrokken is bij uw behandeling - noch u en noch een van de artsen in het onderzoekscentrum - weet tot welke studiegroep u behoort. De onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel kan achterhalen tot welke groep u behoort, indien nodig om redenen die verband houden met uw gezondheid. Als dit echter gebeurt, kan het zijn dat de onderzoeksarts en het onderzoekspersoneel het niet tegen u mogen vertellen totdat iedereen het onderzoek heeft afgerond.

Bezoeken en metingen

Naar verwachting verblijft u ten minste 7 dagen in het onderzoeksziekenhuis voor behandeling van uw intra-abdominale infectie. Terwijl u in het ziekenhuis bent, wordt uw nierfunctie constant gevolgd en zullen de artsen u goed in de gaten houden om er zeker van te zijn dat het goed met u gaat en om te zien of u reageert op de onderzoeksmedicatie. Dit is ook de plaats waar u de procedures en testen beschreven in dit toestemmingsformulier zult laten uitvoeren. Als u wordt overgebracht naar een andere behandelingsfaciliteit of wordt ontslagen, verzamelt de onderzoeksarts of het personeel informatie tot 28 dagen na uw operatie

Onderzoeksdagen 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21, 29 en maand 3

Dit onderzoek vereist dat u de onderzoeksinstelling op deze onderzoeksdagen bezoekt. Tijdens deze bezoeken zullen enkele van dezelfde procedures worden uitgevoerd als tijdens het geschiktheidsonderzoek. De onderzoeker registreert of u nieuwe ziekenhuisopnamen nodig heeft sinds het oorspronkelijke ontslag voor uw behandeling van uw intra-abdominale infectie en acute nierschade.

Vanwege het plan om bloedmateriaal te verkrijgen en uw algemene gezondheid te controleren tijdens de bezoeken van Dag 7, 14, 21, 29 en Maand 3, zal het

onderzoekspersoneel ervoor zorgen dat u terugkeert naar het onderzoeksziekenhuis en deze bezoeken daar laat doen.

Meer informatie over alle procedures en testen die tijdens de bezoeken zijn uitgevoerd kunt u vinden in bijlage C en D.

MOGELIJKE BIJWERKINGEN EN ANDERE ONGEMAKKEN

De onderzoeksmedicatie kan bijwerkingen en andere ongemakken veroorzaken. Reltecimod werd eerder gegeven aan gezonde vrijwilligers en in een ander onderzoek aan 40 patiënten met een weefsel infectie waarvan 15 patiënten dezelfde dosering Reltecimod kregen als in dit onderzoek, waarvan 15 patiënten een lagere dosering kregen en waarvan 10 patiënten placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen (meer dan 10% van de patiënten die Rectecomid kregen in vergelijking met placebo) waren koorts, lage fosfaat (een stof die betrokken is bij bot- en nierfunctie) en kalium (een lichaamszout) waarden in het bloed en obstipatie (verstopping). Geen van deze veel voorkomende bijwerkingen werd veroorzaakt door Reltecimod.

Echter, alle medicijnen brengen een risico van bijwerkingen met zich mee. U moet onmiddellijk de onderzoeker of het onderzoekspersoneel op de hoogte brengen als u problemen met uw gezondheid ervaart of de manier waarop u zich tijdens het onderzoek voelt, ongedacht of u denkt dat deze problemen verband houden met de onderzoeksmedicatie.

Meer risico's verbonden aan de onderzoeksmedicatie en de onderzoeksprocedures zijn te vinden in bijlage E.

Contactpersonen

Publiek

Atox Bio Ltd.

Pinhas Sapir St. 8
Ness Ziona 7403631
IL

Wetenschappelijk

Atox Bio Ltd.

Pinhas Sapir St. 8
Ness Ziona 7403631

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)

1. Leeftijd: 18 tot en met 85 jaar
 2. Heeft vermoedelijke of bevestigde diagnose van abdominale sepsis die behandeling met parenterale antibiotica vereist, en geplande of gedane chirurgische (laparotomie of laparoscopie) of interventionele radiologische procedures binnen 24 uur na beoordeling door medisch personeel. Aanbevolen dat chirurgische of interventionele radiologische procedures worden uitgevoerd na 12 uur beoordeling door medisch personeel.
- * Vermoedelijke klinische diagnose van abdominale infectie, beoordeeld door de behandelend chirurg en die elk willekeurig van de volgende klinische criteria omvat:
- buikpijn en/of gevoeligheid
 - gelokaliseerde of diffuse stijfheid van buikwand
 - massa
 - ileus
- EN
- welke van de volgende radiologische bevindingen dan ook
- * vrije lucht (gewone film, CT- of MRI-scans)
- * intra-abdominaal abces (echografie, CT- of MRI-scans)
- * vrije peritoneale vloeistof (echografie, CT- of MRI-scans)
- * Bevestigde diagnose van abdominale infectie door welk van de volgende criteria dan ook:
- geperforeerde en/of necrotische darm met chirurgische bevestiging van peritonitis
 - aanwezigheid van intra-abdominaal abces door chirurgische bevestiging of drainage van purulente vloeistof van interventionele radiologische procedure

3. Leeftijd: 18 tot en met 85 jaar

4. Heeft vermoedelijke of bevestigde diagnose van abdominale sepsis die behandeling met parenterale antibiotica vereist, en geplande of gedane chirurgische (laparotomie of laparoscopie) of interventionele radiologische procedures binnen 24 uur na beoordeling door medisch personeel. Aanbevolen dat chirurgische of interventionele radiologische procedures worden uitgevoerd na 12 uur beoordeling door medisch personeel.

* Vermoedelijke klinische diagnose van abdominale infectie, beoordeeld door de behandelend chirurg en die elk willekeurig van de volgende klinische criteria omvat:

- buikpijn en/of gevoeligheid
- gelokaliseerde of diffuse stijfheid van buikwand
- massa
- ileus

EN

- welke van de volgende radiologische bevindingen dan ook

* vrije lucht (gewone film, CT- of MRI-scans)

* intra-abdominaal abces (echografie, CT- of MRI-scans)

* vrije peritoneale vloeistof (echografie, CT- of MRI-scans)

* Bevestigde diagnose van abdominale infectie door welk van de volgende criteria dan ook:

- geperforeerde en/of necrotische darm met chirurgische bevestiging van peritonitis
- aanwezigheid van intra-abdominaal abces door chirurgische bevestiging of drainage van purulente vloeistof van interventionele radiologische procedure

5. Geplande of huidige opname op een ziekenafdeling (bij voorkeur op de ICA maar patiënten die zijn opgenomen op een step down unit (of equivalent) of algemene afdeling worden ook als geschikt beschouwd).

6. Initiële diagnose van AKI vastgesteld ofwel bij consult voor medische zorg in het onderzoekscentrum bij patiënten met vermoedelijke abdominale sepsis ofwel bij patiënten bij wie de initiële diagnose van AKI wordt vastgesteld tijdens de 48-uursperiode vanaf de vermoedelijke diagnose van abdominale sepsis.

AKI fase 2 of 3 volgens de volgende KDIGO AKI-criteria:

* AKI fase 2

- Toename van serumcreatinine tot $> 200\%$ (* 2,0-voudig) vanaf een referentiële creatininewaarde (zie hieronder) bij afwezigheid van primaire onderliggende nierziekte (eGFR > 30 ml/min)

OF

* Urineproductie $< 0,5$ ml/kg/u x 12 uur na voldoende vochtvervanging [het aggregaat in elke 12-uurs periode kan worden gebruikt als de snelheid per uur redelijk constant blijft in de 12-uurs periode]

- Urineproductie moet worden berekend via ideaal lichaamsgewicht (IBW; met behulp van de Miller-formule⁵²)

* AKI fase 3

- Toename van serumcreatinine tot $> 300\%$ (2 3,0-voudig) vanaf een referentiële creatininewaarde bij afwezigheid van primaire onderliggende nierziekte

OF

- Serumcreatinine 24 mg/dl

OF

- Geplande RRT of aanvang met RRT bij acute AKI

* Opdracht tot RRT moet gegeven zijn

* RRT kan worden gestart voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel zolang de patiënt geen behandeling meer krijgt vanaf het moment van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en tot ten minste één uur na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

OF

- Urineproductie < 0,3 ml/kg/u x 24 uur of anurie x 12 uur na voldoende vochtvervanging

* Urineproductie moet worden berekend via IBW (met behulp van de Miller-formule)

De referentiële creatininewaarde is de serumcreatininewaarde volgens de onderstaande volgorde:

- Waarde binnen 3 maanden na de ziekenhuisopname

- Indien één enkele waarde beschikbaar, gebruik dan de enkele waarde als referentie

- Indien twee waarden beschikbaar, gebruik dan het gemiddelde van de twee waarden als referentie

- Indien drie of meer waarden beschikbaar, gebruik dan de mediaan van de drie meest recente waarden als referentie

- Waarde tussen de 3 en 12 maanden vóór opname in het ziekenhuis

- Indien één enkele waarde beschikbaar, gebruik dan de enkele waarde als referentie

- Indien twee waarden beschikbaar, gebruik dan het gemiddelde van de twee waarden als referentie

- Indien drie of meer waarden beschikbaar, gebruik dan de mediaan van de drie meest recente waarden als referentie

- Bij ziekenhuisopname

* Van patiënten zonder referentiële creatininewaarde wordt ook beschouwd dat ze AKI fase 2 of 3 hebben als ze een serumcreatinine > 200% (*2,0-voudig) hebben van de normale creatininewaarde voor hun leeftijd, ras, en geslacht (Bijlage F) en een echografie van de nieren (VS) of computertomografie (CT) waaruit normale nieromvang blijkt binnen de afgelopen 90 dagen. Normale nieromvang wordt gedefinieerd als:

- echografie van de nieren

- < 60 jaar indien een van beide nieren > 10 cm lang is

- > 60 jaar indien een van beide nieren > 9,5 cm lang is

- CT-scan

- indien een van beide nieren > 9 cm lang is

7. De onderzoeksmedicatie moet worden toegediend binnen 6 uur na na bevestiging van optreden van AKI fase 2 of 3 zoals bepaald in het onderzoekscentrum, onder de volgende criteria:

* Nadat door de behandelend chirurg in het onderzoekscentrum besloten is tot een chirurgische of interventionele radiologische procedure voor de abdominale infectie

OF

- * Nadat bevestigde diagnose van abdominale infectie is vastgesteld door een chirurgische of interventionele radiologische procedure
- 8. Vruchtbare vrouwen moeten consequent een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken vanaf de uitgangswaarde tot en met dag 28. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve *-subunit hCG-zwangerschapstest hebben (urine of bloed, afhankelijk van wat sneller is; alleen bloed in Frankrijk) onmiddellijk voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek.
- * Onvruchtbaar is gedefinieerd als huidige afbinding van de eileiders, hysterectomie of ovariëctomy of post-menopauzaal (1 jaar geen menstruatie met een passend klinisch profiel op de juiste leeftijd bv. > 45 jaar).
- * Aanvaardbare methoden van anticonceptie voor dit onderzoek zijn gedefinieerd als onthouding, hormonale behandeling (bv. orale anticonceptiemiddelen, hormoonimplantaten), spiraaltje, pessarium met zaaddodend middel, condoom met zaaddodend middel.
- 9. Als de sekspartner van een mannelijke patiënt vruchtbaar is, moet de mannelijke patiënt bevestigen dat ze consequent een aanvaardbare anticonceptiemethode (hierboven gedefinieerd) zal gebruiken vanaf de uitgangswaarde tot en met dag 28.
- 10. Ondertekening en datering van het informatie- en toestemmingsformulier (ICF) zoals gedefinieerd door de institutionele beoordelingscommissie (IRB) of ethische commissie (EC) en, indien van toepassing, de California Bill of Rights. Door ondertekening van het ICF gaat de patiënt ermee akkoord om alle medische dossiers vrij te geven volgens de huidige richtlijnen van de Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) of de lokale privacyregelgeving. Als de patiënt niet in staat is om het ICF te begrijpen of te ondertekenen, kan een wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger van de patiënt (of een onafhankelijke arts, indien toegestaan door de lokale regels en regelgevingen) het ICF ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een gekende voorgeschiedenis van CKD met een gedocumenteerde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min volgens een vaak gebruikte formule zoals de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), of een gekende glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min.
- * Uitzondering: Patiënten met een voorgeschiedenis van CKD maar geen beschikbare eerdere eGFR die een gedocumenteerde normale nieromvang hebben na beoordeling via een echografie of CT (normale omvang hierboven gedefinieerd) (uitgevoerd binnen 90 dagen voor de screening), zullen in aanmerking komen
2. Patiënten die RRT krijgen voor chronische nierziekte: ofwel hemodialyse, peritoneale dialyse, hemofiltratie zoals continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH), ofwel hemodiafiltratie.
3. Verwijderd.

4. Eerder gediagnosticeerd met gedocumenteerde AKI in de afgelopen 30 dagen.
5. Gedocumenteerde primaire glomerulaire ziekte of toxische tubulo-interstitiële nefritis of andere onderliggende nierziekten die de nierfunctie in belangrijke mate aantasten (bv. nieramyloïdose, polycysteuze nierziekte, nierkanker, nierabces) op het moment van de diagnose van AKI.
6. Huidige situatie van: (a) Onvermogen om een gemiddelde arteriële druk > 50 mmHg en/of een systolische bloeddruk > 70 mmHg te handhaven gedurende ten minste 1 uur vóór toediening ondanks de aanwezigheid van vasopressoren en i.v. vloeistoffen of (b) een patiënt met zodanig respiratoir falen dat geen SaO₂ van 80% kan worden bereikt gedurende ten minste 1 uur vóór toediening, of (c) een patiënt met refractaire coagulopathie (INR > 5) of trombocytopenie (aantal bloedplaatjes < 20.000) die niet gedeeltelijk gecorrigeerd wordt gedurende ten minste 1 uur vóór toediening van de juiste factoren of bloedproducten.
7. Ernstige neurologische beperking vanwege cerebrovasculair accident of hartstilstand.
8. Recent cerebrovasculair accident in de afgelopen 3 maanden.
9. Patiënten met een hartstilstand die cardiopulmonale reanimatie nodig hadden in de afgelopen 30 dagen.
10. De patiënt zal naar verwachting niet meer in leven zijn aan het eind van de 28 dagen onderzoek vanwege een onderliggende medische aandoening, zoals slecht gecontroleerd neoplasme (bv. kanker in stadium III of IV).
11. Geclassificeerd als "Niet reanimeren*" of "Niet behandelen*", of de familie van de patiënt kiest niet voor agressief beheer van de situatie van de patiënt. Een opdracht tot "geen cardiopulmonale reanimatie (CPR)" is aanvaardbaar als de patiënt en/of de familie toch kiest/kiezen voor agressieve zorg die geen CPR inhoudt
12. Een gelijktijdige medische aandoening die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt of de doelstellingen van het onderzoek in gevaar kan brengen, of waardoor de patiënt niet zal profiteren van de behandeling, zoals:
 - * Congestief hartfalen (CHF) {New York Heart Association (NYHA) klasse III-IV}
 - * Zeer ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) {GOLD stadium IV of continu gebruik van zuurstof thuis vóór ziekenhuisopname (slaapapneu behandeld met zuurstof via continue positieve luchtwegdruk of tweefasige positieve luchtwegdruk tijdens de slaap is aanvaardbaar)}
 - * Leverdisfunctie {Child-Pugh klasse C}
 - * Primaire of verworven immuundeficiëntie of immunosuppressie als gevolg van behandeling met immunosuppressiva (zie bijlage G voor een lijst van uitgesloten immunosuppressiva)
 - * Gekende hiv-infectie met aantal CD4 < 200 cellen/mm³ of $< 14\%$ van alle lymfocyten
 - * Neutropenie < 1.000 cellen/mm³ niet vanwege de onderliggende infectie
 - * Ontvangt nu of zeer binnenkort chemotherapie of biologische kankerbehandeling, maar hormonale manipulatiebehandelingen voor borst- en prostaatmaligniteiten zijn toegestaan
 - * Hematologische en lymfatische maligniteiten in de afgelopen 5 jaar
13. Patiënt met brandwonden op $> 20\%$ van het lichaamsoppervlak.

14. Patiënt heeft acute pancreatitis zonder vastgestelde bron van infectie, ongecompliceerde appendicitis, of cholangitis of cholecystitis zonder peritonitis.
15. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.
16. Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of een medisch apparaat binnen 30 dagen vóór het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming voor het onderzoek of binnen vijf halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat het langste is.
17. Eerdere deelname aan een protocol met reltecimod (ATB-001, ATB-201, ATB-202 of ATB-203) of gelijktijdige deelname aan ATB-202.
18. Patiënten onder voogdij of curatele (alleen Frankrijk).
19. Heeft geen sociale verzekering (alleen Frankrijk).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Reltecimod
Generieke naam:	Reltecimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2018-002547-29-NL

NCT03403751

NL69266.091.19