

Een dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde klinische studie met valsartan voor de preventie van het acute respiratoir distress syndroom bij patiënten opgenomen in het ziekenhuis met een SARS-CoV-2 infectie

Gepubliceerd: 30-03-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het onderzoeken van het effect van de ARB valsartan in vergelijking met placebo op het optreden van IC opname, mechanische beademing of dood.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49095

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRAETORIAN-COVID

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

COVID-19; infectie met het coronavirus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Wetenschappelijke verenigingen worden benaderd, Novartis, Novartis BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute respiratoire distress syndroom, COVID-19, Valsartan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het optreden binnen 14 dagen van randomisatie van of

1) IC opname; 2) mechanische ventilatie; 3) dood. Het optreden van het primaire eindpunt wordt dagelijks beoordeeld.

Secundaire uitkomstmaten

* Dood binnen 14 dagen, 30 dagen, 90 dagen en na 1 jaar, gedefinieerd als *all-cause-mortality*

* Mechanische ventilatie en IC opname binnen 14 dagen

* Tijd tot IC opname, mechanische ventilatie en dood

* Acute nierschade binnen 14 dagen gedefinieerd als een 50% afname van eGFR ten opzichte van baseline, of een afname van $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ met een waarde $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige COVID-19 pandemie leidt tot veel ziekte en overlijdens ten gevolge

2 - Een dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde klinische studie met v ... 2-05-2025

van de ontwikkeling van acute longschade, het zogenaamde *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Het renine-angiotensine-systeem (RAS) speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van ARDS, zoals ook al bekend is uit de SARS en MERS epidemieën en longinfecties met influenza en het RS-virus. ACE2 is één van de enzymen in de RAS-cascade.

Bij patiënten met SARS bindt een eiwit van het virus aan ACE2 om een complex te vormen voor internalisatie in de cel. De daaropvolgende afname in ACE2 concentraties zijn gerelateerd aan het mechanisme tot het ontstaan van longschade. De vermindering van ACE2 resulteert in een overvloedige ophoping van angiotensine II, en de stimulatie van de angiotensine II type 1a receptor verhoogt de pulmonale vaatpermeabiliteit, en dat biedt mogelijk een verklaring voor de toegenomen longschade bij verminderde ACE2 activiteit.

In een muismodel is aangetoond dat angiotensine receptor blokkers (ARBs) beschermen tegen longschade. Daarom zijn de beschikbare ARBs, zoals valsartan, potentieel in staat om het door angiotensine II gemedieerde ziekteproces te blokkeren. Op dit moment zijn er twee elkaar aanvullende mechanismen gesuggereerd waarop deze blokkade plaatsvindt: ARBs blokkeren de overvloedige angiotensine-gemedieerde AT1R activatie; en 2) ze verhogen ACE2, waardoor angiotensine II concentraties dalen en de productie van het beschermende vasodilerende angiotensine 1-7. In het kader van bovenstaande, zijn ARBs mogelijk in staat om de ontwikkeling van longschade te voorkomen en daarmee ziekte (m.a.w. IC opnames en beademing) en mortaliteit af te wenden.

Er is dringend behoefte aan een effectieve behandeling die snel voor veel mensen beschikbaar kan zijn. Er is inmiddels >20 jaar ervaring met valsartan, het bijwerkingenprofiel is bekend. Daarnaast is het goedkoop en per direct wereldwijd beschikbaar.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van de ARB valsartan in vergelijking met placebo op het optreden van IC opname, mechanische beademing of dood.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind, placebo-gecontroleerd 1:1 gerandomiseerde klinisch onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De active-treatment groep ontvangt valsartan in een dosering getitreerd op geleide van bloeddruk tot een maximum van 2 maal daags 160mg. De placebo groep ontvangt een placebo ook getitreerd op bloeddruk. Deelnemers worden maximaal 14 dagen behandeld, of korter in geval van ontslag uit het ziekenhuis of het optreden van het primaire eindpunt binnen 14 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers worden gevraagd studiemedicatie in te nemen (valsartan of placebo) voor een duur van 14 dagen of tot aan ziekenhuisontslag of tot aan het bereiken van het primaire eindpunt.

Er is veel ervaring met valsartan bij patiënten met hart- en vaatziekten. In die setting is het veiligheidsprofiel bekend. Bijwerkingen zijn zeldzaam (ongeveer 2%). Bekende voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, hyperkaliëmie en hypotensie; meer zeldzaam zijn misselijkheid, braken en hoesten. Lever- en nierfalen, leucopenie, angio-oedeem zijn ernstig, maar zeldzame bijwerkingen. Geregistreerde interacties zijn fluconazol, rifampycine en andere kalium-verhogende medicatie.

Met betrekking tot hypotensie, we verwachten bij een maximale dosering van valsartan een respectievelijke daling in systolische en diastolische bloeddruk van 16 en 12 mmHg. Met inachtneming van de exclusiecriteria en het titratieschema verwachten we dat een gemiddelde bloeddruk gewaarborgd is om adequate orgaanperfusie te behouden.

Omdat SARS-CoV-2 een relatief nieuw virus is, moeten we nog ontdekken hoe het virus precies werkt. Daarom zijn specifieke interactie of bijwerkingen bij SARS-CoV-2 geïnfecteerde patiënten niet te voorspellen.

Er is opgeroepen tot voorzichtigheid met ARBs en ACE-remmers bij patiënten met SARS-CoV-2, vanwege de bevinding dat deze middelen ACE2 verhogen en dat ACE2 kan dienen als toegangsweg tot de cel voor het virus. Echter, zoals de Europese Vereniging van Cardiologie heeft daarover het volgende gezegd: *There is a lack of any evidence supporting harmful effect of ACE-I and ARB in the context of the pandemic SARS-CoV-2 outbreak*. Ook de Amerikaanse cardiologische verenigingen hebben daarover het volgende gezegd: : "The continued highest standard of care for cardiovascular disease patients diagnosed with COVID-19 is top priority, but there are no experimental or clinical data demonstrating beneficial or adverse outcomes among COVID-19 patients using ACE-I or ARB medications. We urge urgent, additional research that can guide us to optimal care for the millions of people worldwide with cardiovascular disease and who may contract COVID-19. These recommendations will be adjusted as needed to correspond with the latest research."

Daarnaast heeft Kuster in een recente publicatie in het European Heart Journal bondig de controverse beschreven en naar voren gebracht dat ARBs wellicht een protectief effect hebben.

Daarbovenop zijn er een aantal andere argumenten die ondersteuning bieden aan de opvatting dat een verhoogd ACE2 juist goed is voor patiënten met SARS-CoV-2 infectie:

- 1) Een belangrijke risicofactor voor een ernstige SARS-CoV-2 infectie is het mannelijke geslacht. Het ACE2-gen zit op het X-chromosoom, en inderdaad, vrouwen met 2 X-chromosomen hebben 30% meer ACE2 expressie dan mannen.
- 2) ARBs leiden tot hogere ACE2 concentraties. Als hoge ACE2 concentraties inderdaad zouden leiden tot een nadelig effect, dan zou je verwachten dat het gebruik van ARBs zou leiden tot ernstigere SARS-CoV-infecties. Echter, uit zeer voorlopige data, zien we het tegenovergestelde: 1) In Italië is er een (niet-significante) negatieve correlatie tussen het gebruik van ARBs en aantal

doden ten gevolge van SARS-CoV-2 (persoonlijke communicatie, professor Zwinderman, AMC), terwijl ook uit data van het JBZ Den Bosch toen dat patiënten met ARDS meer medicatie gebruiken die resulteren in RAS activatie dan RAS inhibitie (persoonlijke communicatie professor Pinto, AMC).

Onze studie is statistisch gepowered om een 28% relatieve reductie aan te tonen op het risico op IC opname, mechanische ventilatie en dood. Naast het effect op morbiditeit en mortaliteit zou een dussdanig effect ook een belangrijke invloed op het gebruik van schaarse medische middelen en personeel.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Volwassen leeftijd (*18 jaar oud)
- Opgenomen in het ziekenhuis van een deelnemend centrum
- SARS-CoV-2 infectie bevestigd door of een positieve laboratoriumtest voor SARS-CoV-2*; of een positieve CT thorax scan volgens de geldende criteria.

*In geval van een gebrek aan laboratoriumtesten voor SARS-CoV-2 in het desbetreffende centrum van potentieel geschikte patiënt, is een positieve laboratoriumtest niet langer nodig voor de diagnose. In dat geval, moet de potentiële deelnemer voldoen aan de dan geldende criteria voor de diagnose, zoals bijvoorbeeld afwijkingen op CT in samenspraak met een hoge klinische verdenking op een SARS-CoV-2 infectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Opgenomen op een IC voorafgaand aan randomisatie
- Gebruik van een ARB of ARNI
- Gebruik van een ander onderzoeksmedicament
- Eerdere reactie of intolerantie op een ARB of ARNI; of een ernstige intolerantie voor een ACE-remmer, gedefinieerd als angio-oedeem leidend tot een medische behandeling.
- Bloeddruk lager dan 105/65mmHg
- Kalium >5.5.mEq/l in de 4 weken voorafgaand aan deelname
- Een GFR <30 in de 4 weken voorafgaand aan deelname of vergevorderde nierziekte
- Bekend met nier arterie stenose
- ASAT en/of ALAT >3x de bovengrens van normaal in de 4 voorgaande weken
- Ernstige leverfunctiestoornis, gal cirrhose of cholestase
- Ernstige volumedepletie of ernstige acute nierschade die in de mening van de onderzoeker een reden is om geen valsartan te geven
- Behandeling met aliskiren
- Niet in staat written informed consent te krijgen
- Zwangerschap of borstvoeding
- Bij vrouwen van vruchtbare leeftijd, niet gemotiveerd voor sexuele onthouding of om anticonceptie te gebruiken gedurende de duur van de onderzoeksbehandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-04-2020
Aantal proefpersonen:	651
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diovan
Generieke naam:	Valsartan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR2020-001320-34-NL
CCMO	NL73547.091.20