

Pre-emptief tocilizumab bij hypoxische COVID-19-patiënten, een prospectieve gerandomiseerde studie

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

Het doel van het onderzoek is het beoordelen of het vroeg toedienen van het geneesmiddel tocilizumab bij SARS-CoV-2 infectie (COVID19 * coronavirus), de kans op sterfte en mechanische beademing (ondersteuning van de ademhaling door een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49824

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pre-emptief tocilizumab bij hypoxische COVID-19-patiënten

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

Corona, COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Hypoxisch, Pre-emptief, Tocilizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om in een gerandomiseerde vergelijking het effect van preventief tocilizumab te beoordelen bij patiënten met hypoxie als gevolg van COVID-19 op 30-dagen mortaliteit (vanaf randomisatie)

Secundaire uitkomstmaten

- Het bepalen van het aantal dagen in het ziekenhuis (berekend vanaf randomisatie) in een gerandomiseerd onderzoek
- Het bepalen van het percentage patiënten dat ICU-zorg nodig heeft in een gerandomiseerd onderzoek
- Het bepalen van het percentage patiënten dat ademhalingsfalen ontwikkelt en mechanische ventilatie nodig heeft in een gerandomiseerd onderzoek
- Het bepalen van het aantal dagen op een ventilator in een gerandomiseerd onderzoek
- Het bepalen van de normalisatie van hoge resolutie CT na het verdwijnen van de ziekte in een gerandomiseerd onderzoek
- Het bepalen van seroconversie 14 dagen na randomisatie in een gerandomiseerd onderzoek
- Identificatie van potentiële biomarkers die de respons voorspellen (cytokines (inclusief IL-6 en IL-18), lymfopenie, CRP, ferritine, LDH, sCD25; nasale epitheelborstels: epitheliale transcriptoom immuunrespons door bulk en eencellige RNA-sequentie; faeces: microbiom, virale lading), geslacht,

leeftijd, comorbiditeit en plasmaspiegels tocilizumab door verkennende analyse

- Het bepalen van de veiligheid en haalbaarheid van preventief gebruik van

tocilizumab (AE graad 4, toename van dyspneu volgens CRS-schaal)

- Het bepalen van OS na 3 maanden (na randomisatie) in een gerandomiseerd onderzoek

- Het bepalen van kwaliteit van leven en longfunctie na 3 maanden (na randomisatie) in een gerandomiseerd onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten die respiratoire insufficiëntie ontwikkelen bij COVID-19 hebben een kleine kans (20%; bij 8x overvraging IC capaciteit) om in aanmerking te komen voor invasieve beademing (capaciteitsprobleem). Deze groep patiënten met respiratoire insufficiëntie, die niet invasief wordt beademd, zal waarschijnlijk een zeer hoge (> 95%) mortaliteit hebben. Echter ook de mortaliteit van patiënten die invasief worden beademd is hoog (ongeveer 50-60%) [Weiss et al. Lancet 2020, March 17].

Mensen die respiratoir in de problemen komen, komen niet in de problemen omdat ze het virus niet kunnen klaren, maar komen in de problemen door de (ongecontroleerde) inflammatoire respons (zie figuur) [Mehta et al. Lancet 2020 March 13; Hasan et al. J Heart & Lung transpl. 2020 March].

De recent gepubliceerde klinische studie die geen effect van anti-virale therapie (Lopinavir*Ritonavir) laat zien bij opgenomen patiënten met ernstige COVID-19, is in lijn met de gedachte dat in het latere stadium van de ziekte niet het virus, maar hyper-inflammatie het probleem is [A Trial of Lopinavir*Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. Bin Cao, M.D., et al. NEJM 2020]. Dit klinisch beeld heeft grote gelijkenis met het cytokine release syndroom (CRS) zoals gezien kan worden bij immunotherapie bij kanker (bv in het kader van chimeer antigen receptor (CAR) T-cel therapie en bi-specifieke antilichaam therapie).

NB Ervaringen met UMCG patiënten met status na long en lever transplantatie die het SARS-CoV-2 virus klaarden en mild klinisch beeld hadden passen bij deze observatie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het beoordelen of het vroeg toedienen van het geneesmiddel tocilizumab bij SARS-CoV-2 infectie (COVID19 * coronavirus), de kans op sterfte en mechanische beademing (ondersteuning van de ademhaling door een beademingsapparaat) kan voorkomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde open label fase II-studie.

Patiënten die in aanmerking komen, worden gerandomiseerd (na schriftelijke geïnformeerde toestemming) naar standaardzorg of intraveneuze tocilizumab. In aanmerking komende patiënten die gerandomiseerd zijn, krijgen intraveneuze tocilizumab 8 mg / kg (maximale dosis 800 mg) toegediend gedurende 1 uur. Deze dosis kan na 8 uur worden herhaald als de hypoxie niet is verdwenen (nog steeds op dyspneu-graad II volgens CRS-schaal).

De niet voor tocilizumab in aanmerking komende patiënten krijgen alleen de standaardbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in dit onderzoek worden behandeld met intraveneuze tocilizumab: 8 mg / kg (maximale dosis 800 mg), die na 8 uur met dezelfde dosis kan worden herhaald als de hypoxie niet is verbeterd

Inschatting van belasting en risico

Allergische reacties tijdens of na infusie kunnen voorkomen

Zeer vaak (incidentie > 10%)

* infecties van de bovenste luchtwegen met typische symptomen zoals hoesten, verstopte neus, loopneus, keelpijn en hoofdpijn * hoog vetgehalte in het bloed (cholesterol).

Vaak (incidentie 1-10%)

* longinfectie (longontsteking) * gordelroos (herpes zoster) * koortsblaasjes (orale herpes simplex), blaren * huidinfectie (cellulitis) soms met koorts en koude rillingen * uitslag en jeuk, netelroos * allergische (overgevoeligheids-) reacties * ooginfectie (conjunctivitis) * hoofdpijn, duizeligheid, hoge bloeddruk * aften, maagpijn * vochtretentie (oedeem) in de onderbenen, gewichtstoename * hoesten, kortademigheid * laag aantal witte bloedcellen, aangetoond door bloedonderzoek (neutropenie, leukopenie) * abnormale leverfunctietesten (verhoogde transaminasen) * verhoogd bilirubine aangetoond door bloedonderzoek * lage fibrinogeenspiegels in het bloed (een eiwit dat betrokken is bij de bloedstolling).

Soms (<1%)

* diverticulitis (koorts, misselijkheid, diarree, obstipatie, maagpijn) * rood
gezwollen gebieden in de mond * hoog bloedvet (triglyceriden) * maagzweer *
nierstenen * traag werkende schildklier.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

* Patiënten van 18 jaar en ouder

- * Patiënten met een diagnose van COVID-19 op basis van een compatibele klinische presentatie EN een positieve SARS-CoV-2 PCR op een ademhalingsmonster zoals een nasofaryngeaal uitstrijkje, sputum of BAL-vloeistof
- * Klinische kenmerken die compatibel zijn met hyperontsteking:
 - Hypoxie, zonder andere verklaring voor hypoxie dan COVID-19 OR
 - ferritine > 2000 µg / l of verdubbeling van serumferritine in 20-48 uur.
 Hypoxie wordt gedefinieerd volgens ASTCT CRS Consensus-classificatie: graad II. [Lee DW, et al. BBMT 2019; 25 (4): 625-638] Inclusie van patiënten die al zuurstof moeten toedienen voorafgaand aan COVID-19 moet met het onderzoeksteam worden besproken.
- * Niet zwanger zijn
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming
- * Patiënt kan geïnformeerde toestemming geven.
- * Geen bekende allergie voor tocilizumab.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-04-2020
Aantal proefpersonen:	354
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2020-001375-32-NL
CCMO	NL73560.042.20