

Een gerandomiseerde dubbelblind klinische studie naar herstellend plasma vergeleken met standaard plasma voor behandeling van in het ziekenhuis opgenomen niet-IC-patiënten met COVID-19 infecties

Gepubliceerd: 11-05-2020 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

1. Het evalueren of convalescent plasma ten opzichte van gewoon plasma een set van uitkomsten in patiënten met COVID-19 verbetert. Deze set van effectiviteits uitkomsten wordt als primair eindpunt bekeken 14 dagen na het plasmainfuus en bestaat uit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49946

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COV-PLAS

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVIC-19 pandemie, herstellend plasma, virus inactiverende en neutraliserende antistoffen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoogde resultaat van het geven van convalescent plasma (het primaire eindpunt) is een verschuiving in een aggregaat van gewenste uitkomsten nl. naar lagere mortaliteit, minder mechanisch beademing, minder opnames op de IC en een korter dan gemiddeld verblijf (7 dagen) in het ziekenhuis. Het beoogde primaire eindpunt zal geanalyseerd worden op 14 dagen na het plasmainfuus aan de hand van het Bayesiaanse proportionele kansmodel. Posterieure waarschijnlijkheden zullen gedurende de studie periodiek worden berekend vanaf het moment dat er twintig patiënten hun follow-up achter de rug hebben. Er wordt dus gedurende de studie door de trial statisticus gemonitored of er sprake van superioriteit van de behandelarm of inferioriteit van de standaard arm ontstaat. Dit maakt het mogelijk voor de PI en de DSMB om de trial eerder te kunnen stoppen.

Secundaire uitkomstmaten

Andere effectiviteitsparameters die als zgn. secundaire eindpunten worden bekeken zijn:

- Het aggregaat van de primaire uitkomsten op dag 28 en 56.
- De gecombineerde mortaliteit en opname duur op de IC op dag 14, 28, 56

- Het aantal ligdagen in het ziekenhuis,

Veiligheidsparameters die als secundaire eindpunten worden bekeken zijn mn.

mogelijk met plasmatransfusies samenhangende bijwerkingen: verslechterde

ademhaling op basis van acute transfusie gemedieerde longschade (TRALI),

overvulling door het plasmainfuus (TACO), met de transfusie overgedragen

infecties, en allergische reacties door plasmaeiwitten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het COVID-19 virus bedreigt de wereld gezondheid met hoge morbiditeit en mortaliteit. Er is op dit moment geen vaccin of effectieve therapie beschikbaar en herstel van de ziekte is voor een groot deel afhankelijk van het eigen immuunsysteem van de patiënt. Dergelijke virale infecties leiden nl. meestal tot een afweerreactie die bestaat uit de aanmaak van antistoffen. Deze geven bescherming door het neutraliseren en inactiveren van het virus. Zo hebben ook genezen COVID-19 patiënten een aantoonbare hoeveelheid antilichamen tegen het virus in hun plasma. Het bepalen van het therapeutisch potentieel van dit zgn. convalescente plasma van ex-COVID-19 patienten door het te transfunderen aan patienten met actieve ziekte is derhalve een logische stap en het doel van dit onderzoek.

Doel van het onderzoek

1. Het evalueren of convalescent plasma ten opzichte van gewoon plasma een set van uitkomsten in patienten met COVID-19 verbetert. Deze set van effectiviteits uitkomsten wordt als primair eindpunt bekeken 14 dagen na het plasmainfuus en bestaat uit: overleving, het niet beademd en / of op een IC opgenomen zijn, en een korter dan gemiddeld (6 dagen) verblijf in het ziekenhuis.
2. Tevens worden andere aanwijzingen voor effectiviteit bekeken, zoals de genoemde uitkomsten op 21, 28 en 56 dagen.
3. Er wordt gekeken naar de correlatie van comorbiditeiten en ontstekingsparameters tav. de effectiviteit van convalescent plasma tov standaard plasma.
4. Er wordt gekeken naar de correlatie tussen de in het convalescent plasma voorkomende antistoffen (type en titer) en de uitkomsten
5. Er wordt op verschillende tijdstippen (dag 1,2,3,7,14,21,28,56) gekeken of

en hoe convalescent plasma vs. gewoon plasma de afweer gemeten in de patient verandert.

6. Er wordt gekeken of COVID-19 gemeten in de neuswat mogelijk sneller verdwijnt na behandeling met convalescent plasma (metingen op dag 1,2,3,7,14,21,28 en 56).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, prospectieve, dubbelgeblindeerde fase 2/3 trial die het effect van anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma ten opzichte van standaardplasma onderzoekt in COVID-19 patiënten die maximaal drie dagen in het ziekenhuis zijn opgenomen en niet op de IC liggen of op weg daar naartoe zijn. In de beschreven context dat convalescent weliswaar therapeutisch kan werken maar ook conceptueel risicovol zou kunnen zijn, kiezen wij met opzet de dubbel geblindeerd opzet en om de veiligheid en effectiviteit van convalescent plasma juist in een vroeger stadium van de ziekte te onderzoeken. De geïncludeerde patiënten zijn in dit laatste opzicht weliswaar ziek genoeg dat ze opgenomen zijn, maar zijn daarentegen nog niet in een zo vergevorderd stadium dat er sprake is van een multi-orgaanfalen, sepsis en/of ARDS en dat beademing en/of IC of (eminente) verwijzing naar de IC nodig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemende patiënten krijgen ofwel een unit ontdooid convalescent vers ingevroren plasma (250-325 ml) (de behandelgroep) of een unit standaard ontdooid vers ingevroren plasma (250-325 ml) (contrôlegroep)

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten krijgen 1 unit plasma infuus. Plasma toediening heeft los van het convalescent zijn of niet, een aantal maar over het algemeen weinig voorkomende bijwerkingen. Daarbij kunnen de meeste van deze plasma-gerelateerde bijwerkingen vermeden worden. Door aanvullende maatregelen en uitsluiting van patiënten met risicofactoren kan zo bv. transfusie-gerelateerde overvulling (TACO) enorm worden beperkt. De behandeling met de convalescente plasma transfusies heeft evident hetzelfde risicoprofiel als standaard plasma-infusies. Theoretisch heeft het convalescente plasma echter het voordeel dat de antistoffen erin, de zieke patient kunnen helpen om zijn COVID-19 virus te klaren. Aan de andere echter is gesuggereerd dat deze extra antilichamen ook mogelijke verergering van de ziektesymptomen kunnen veroorzaken. Daarom is een geblindeerde en gerandomiseerde vergelijking van het convalescente plasma en standaard plasma aangewezen. Dit garandeert nl. een onbevooroordeelde beoordeling van de eindpunten. Behalve een minimale extra bloedafname voor de studie: 27 ml op dag=1 (voor plasmatransfusie), 28 en 56 dagen en 8x6ml op dag=1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 56 dagen = 48 ml, totaal 129 ml, wordt er ook 7 keer extra een neus-keelwat afgenomen om middels RT-PCR de

aanwezigheid van het COVID-19 virus te kunnen kwantificeren. Als laatste zal de patient voor de latere uitkomstevaluaties (op dag 14,28, 56) gemiddeld nog 3 x extra de poli terug moeten komen. Voor de meeste andere gegevens voor de studie kunnen het normaal afgenomen bloed en de aanwezige informatie gebruikt worden. Dit zijn bv. datavelden die voor alle COVID-19 patienten standaard volgens WHO/ISARIC richtlijnen worden vastgelegd.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

1. Minder dan 3 dagen ziekenhuispatient
2. leeftijd * 18 jaar en * 85 jaar
3. SARS-CoV-2 infectie: bevestigd door PCR (BAL, sputum, nasale en/of pharyngeale swap)
4. Symptomen waarvan niet wordt verwacht te leiden naar IC opname binnen 6 uren van eerste plasma toediening
5. Schriftelijke geïnformeerde toestemming inclusief opslag van lichaamsmateriaal voor toekomstige tests

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Begeleidende ziekten anders dan COVID-19 met een verwachte overlevingsduur van minder dan 12 maanden
2. Chronische obstructieve longziekte (COPD), stadium 4
3. Longfibrose met UIP-patroon bij CT en ernstig emfyseem
4. Chronisch hartfalen NYHA > = 3 en / of reeds bestaande reductie van de linker ventriculaire ejectiefractie tot * 30%
5. Cardiovasculair falen dat diuretica vereist
6. Tekenen van ernstige coagulopathie: trombocytopenie en/of verlenging van de PT / INR, PTT en/of verhoging van D-dimeer, en/of verlaagd fibrinogeengehalte waardes?
7. Levercirrose Child C
8. Leverfalen: Bilirubine > 5x ULN en verhoging van ALT / AST (minstens één > 10z ULN).
9. Elke voorgeschiedenis van ernstige bijwerkingen van plasma-eiwitten
10. Bekend tekort aan immunoglobuline A
11. Zwangerschap
12. Vrouwen die borstvoeding geven
13. Volume-overbelasting tot voldoende behandeld
14. Longoedeem
15. Deelname aan een ander klinisch onderzoek voor de behandeling van COVID-19
16. Psychiatrische of cognitieve ziekte of recreatief drugs- / alcoholgebruik dat naar de mening van de hoofdonderzoeker de veiligheid en / of naleving van het onderwerp zou beïnvloeden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2020
Aantal proefpersonen:	430
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23835

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL73791.058.20
OMON	NL-OMON23835