

Hebben angiotensine receptor blokkers een gunstig effect op een COVID-19 infectie in de vroege fase van de ziekte bij hoog risico patiënten en ouderen.

Gepubliceerd: 03-11-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Doelstelling: het voorkomen van een ernstige COVID-19 infectie bij kwetsbare (oudere) patiënten, met als gevolg minder ziekenhuisopnames en overlijden
Hypothese: Behandeling met Telmisartan in de vroege fase van een COVID-19 infectie voorkomt...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50002

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOCK-COVID-19

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

SARS-CoV-2; COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: overige zorg verzekeraars

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angiotensine receptor blokkers, COVID-19, Ouderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomst maat:

* Primaire: combinatie van ziekenhuis opname en overlijden voor 30 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

* Secundair: tijd tot resolutie van klachten (koorts, hoesten, dyspnoe, algehele malaise ect), voor 30 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment is er nog geen behandeling voor patiënten die een COVID-19 infectie hebben. De meeste (experimentele) behandelingen vinden hun toepassing bij patiënten die vanwege een ernstige infectie worden opgenomen in het ziekenhuis. Veel ouderen en met name diegene in verpleeg en verzorgingstehuizen worden vaak überhaupt niet meer opgenomen in het ziekenhuis en komen derhalve al helemaal niet in aanmerking voor behandeling. Wij stellen voor om kwetsbare (oudere) patiënten die een hoog risico hebben op een ernstige COVID-19 infectie in de vroege fase van de ziekte te behandelen met een angiotensine receptor blokker (ARB), omdat aannemelijk is dat dit een goedkope en veilige behandeling kan zijn.

Er is een goed theoretisch kader, waarom behandeling met een ARB gunstig kan zijn bij een COVID-19 infectie. Het SARS-CoV-2 virus dringt de cellen van het longepitheel binnen, door te binden aan angiotensin convertende enzyme 2 (ACE2), wat zich op de celmembraan bevindt. Via endocytose wordt dit complex vervolgens opgenomen in de cel (1) en voordat het endosoom versmelt met het lysosoom, ontsnapt het virus en replicateert het in het cytosol (2, 3), waarbij ACE2 wordt afgebroken. Bij deze virale luchtweg infectie, wordt het renine angiotensine systeem gestimuleerd en wordt er angiotensine II (AngII) gevormd. AngII is pro-inflammatoir en zorgt voor vasoconstrictie en een verhoogde vasculaire permeabiliteit en cytokine release, waardoor longoedeem en het acute respiratoire distress syndroom (ARDS) en uiteindelijk longfibrose kan ontstaan

(4). Door het te kort aan ACE2, stijgt de AngII concentratie verder, wat op zijn beurt apoptose van het longepitheel induceert en zorgt voor verdere inflammatie en stimulatie tot meer AngII (5). Normaal antagoneert ACE2 de werking van AngII, door het om te zetten naar Ang1-7, wat juist een tegenovergestelde werking aan AngII heeft, namelijk het geeft vasodilatatie en is anti-inflammatoir. Dit verlies van ACE2 ten tijde van een COVID-19 infectie veroorzaakt derhalve een verstoring van de normale RAAS balans, in het voordeel van vasoconstrictie en ongoing inflammatie (6, 7). Dit proces loopt via de angiotensine 1 receptor (AT1R) en door deze met een angiotensine receptor blokker (ARB) te blokkeren, kan het AngII zijn werking niet meer uitvoeren en wordt longoedeem en fibrose voorkomen (8).

Meerdere onderzoekers wereldwijd ondersteunen deze theorie en vele studies om een COVID-19 infecties te behandelen met een ARB zijn inmiddels gestart. Echter, de meeste van deze studies includeren patiënten die reeds opgenomen zijn in het ziekenhuis vanwege een ernstige COVID-19 infectie. Aangezien een COVID-19 infectie, ongeveer 1 week na het ontstaan van klachten plotseling kan verergeren (8, 9), lijkt het van belang om al vroeg na het ontstaan van klachten te starten met de behandeling. Wanneer de behandeling pas start wanneer de klachten dusdanig zijn verergerd dat patiënten moeten worden opgenomen, ben je mogelijk te laat en kan irreversibele schade reeds zijn ontstaan. Daarnaast worden verreweg de meeste van deze studies uitgevoerd met laag gedoseerd Losartan, waarbij het de vraag is of deze ARB wel in staat is om voldoende AT1R blokkade te geven. Het doel van de behandeling is namelijk maximale AT1R blokkade en daarvoor heb je een ARB nodig die een voldoende hoge weefsel concentratie geeft en belangrijke affiniteit voor de AT1R heeft. Losartan is kortwerkend, is het minst lipofiel en heeft de laagste AT1R affiniteit. Daarnaast wordt het in de meeste studies ook nog eens te laag gedoseerd. Telmisartan daar en tegen heeft de hoogste affiniteit voor de AT1R van alle ARBs en is ook nog de meest lipofiele en heeft derhalve de hoogste weefsel penetratie en is daarom de ARB van keuze (10). Samenvattend betekent dit dat de beste kans om ernstige ziekte te voorkomen is om vroeg in het ontstaan van de infectie met de juiste ARB (Telmisartan) in voldoende hoge dosering te behandelen, zodat long oedeem, structurele longschade, opname in het ziekenhuis en overlijden kunnen worden voorkomen, met zo min mogelijk kosten (totale kosten van 1 behandeling van 14 dagen voor 1 persoon, bedraagt $\approx 1,-$ a $\approx 2,-$).

Doel van het onderzoek

Doelstelling: het voorkomen van een ernstige COVID-19 infectie bij kwetsbare (oudere) patiënten, met als gevolg minder ziekenhuisopnames en overlijden

Hypothese: Behandeling met Telmisartan in de vroege fase van een COVID-19 infectie voorkomt ziekenhuisopname en overlijden bij kwetsbare (oudere) patiënten.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet:

Patiënten die zich vanwege klachten melden bij de specialist ouderengeneeskunde of zelf via de website van de GGD aanmelden om getest te worden, worden via de specialist ouderengeneeskunde of via de GGD website attent gemaakt op de studie. Door een link op de website van de GGD of via de specialist ouderengeneeskunde kunnen de patiënten een website over de studie bezoeken. Op de website kan de patient alle informatie over de studie vinden om een goede afweging te maken of hij/zij mee wil doen. vervolgens worden zij gevraagd een korte checklist in te vullen of zij inderdaad voldoen en voldoen zij aan de eerste voorwaarden, dan kan de patient zich via een telefoonnummer of email aanmelden bij het Amsterdam UMC, locatie AMC. Tijdens het telefoongesprek worden voorlopig inclusie criteria gecheckt en gegevens mbt de patient en de huisarts/specialist ouderen geneeskunde en apotheek geregistreerd. voldoet patient aan de voorlopige inclusie criteria en zijn er geen voor de hand liggende exclusiecriteria, dan wordt de patient ingeschreven in het AUMC, locatie AMC en wordt de huisarts/specialist ouderengeneeskunde als mede de apotheek benaderd voor nadere informatie mbt medische gegevens en medicatie gebruik. Vervolgens wordt een video consult ingepland met de arts onderzoeker om in- en exclusiecriteria definitief te checken en de patient te includeren en randomiseren naar Telmisartan 1 x dd 160 mg of standard of care voor 14 dagen.en wordt tijdens het video consult het informed consent getekend en per post verstuurd. Vervolgens zal ook door de arts onderzoeker het recept worden geschreven en naar de apotheek van het AUMC worden gebracht, waar deze per koerier naar de patient wordt gebracht. Vervolgens melden de patienten zich dagelijks aan op een beveiligde web-portal om online hun vragen mbt klachten in te vullen. Wat betreft de veiligheid, is aangetoond dat het bijwerkingen profiel van Telmisartan vergelijkbaar is aan placebo. Daarnaast hebben meta-analyses laten zien dat het gebruik van angiotensine receptor blokkers geen nadelige effecten heeft op een SARS-CoV-2 infectie en mogelijk zelfs voordelig zouden kunnen zijn. Verder zal de huisarts en specialist ouderengeneeskunde worden betrokken bij het eventueel aanpassen van overige antihypertensiva, om eventuele overbehandeling te voorkomen. Dagelijks voor 14 dagen en na 30 dagen en 6 maanden, zal de patient patiënt heeft aangemeld via email worden uitgenodigd een korte vragenlijst op de web-portal in te vullen. Informatie mbt ziekenhuisopname en/of overlijden van de deelnemende patiënt zal via de huisarts en specialist ouderen geneeskunde worden verkregen. Indien na 2 dagen geen gehoor aan is gegeven aan de oproep om de vragenlijst in te vullen, zal de betreffende huisarts/verpleeghuisarts gebeld worden voor verdere informatie. Patiënten zullen tot 6 maanden na start van de studie vervolgd worden voor klachten m.b.t. algemeen welbevinden, conditie en pulmonale klachten, middels een gevalideerde vragenlijst (clinical COPD questionnaire (CCQ)).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Telmisartan 1 x dd 160 mg voor 14 dagen versus standard of care. Voorafgegaan door 2 test dosissen van 80 mg met 12 uur tussen pozen.

Inschatting van belasting en risico

16 x invullen korte vragenlijst (ca 15 min)

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
Amsterdam 1102 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
Amsterdam 1102 AZ
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)

- leeftijd * 70 jaar oud of comorbiditeiten zoals longziekte, cardiovasculaire ziekte, solide of hematologische maligniteit, diabetes, hypertensie, reumatische ziekte, immuun-deficiëncies vanwege ziekte of door medicatie gebruik of ernstige obesitas (BMI * 35).
- Koorts (temperatuur van * 38,0 °C) of last van hoesten met of zonder dyspneu
- EN een van de volgende symptomen typisch bij een SARS-CoV-2 infectie:
 - o Vermoeidheid
 - o Spierpijn
 - o Hoofdpijn
 - o misselijkheid, braken of diarree.
 - o Verlies van smaak en/of reuk.
- Positieve PCR test of hoge verdenking van een SARS-COV-2 infectie vanwege typische symptomen en de mogelijkheid dat een individu geïnfecteerd is geraakt.
- Mogelijkheid tot geven van geschreven of verbaal consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Symptomatische hypotensie
- Geregistreerde allergie voor Telmisartan
- Kalium suppletie
- Nierfalen waarvoor dialyse of transplantatie
- Bekende leverziekte of falen
- Onvermogen de patiënten informatie te begrijpen en/of dementie
- Levensverwachting van minder dan 3 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	642
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	02-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-002343-32-NL
CCMO	NL74029.018.20