

Inhalatie van laagmoleculaire heparine als profylaxe om SARS-CoV-2 infectie te voorkomen

Gepubliceerd: 20-11-2020 Laatst bijgewerkt: 08-04-2024

Primair doel: Verschil in SARS-CoV-2 binding (uitgedrukt in pg/mL gebonden virus (gepseudotypeerd virus)) aan epitheelcellen geïsoleerd uit de neusholte tussen groepen behandeld met LMWH en die niet behandeld met LMWH. (Vrijwilligers vormen een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50776

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nasaal-LMWH tegen COVID-19

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

corona virus infectie, COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Enoxaparine, LMWH, Neus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de hoeveelheid gebonden virus (in pg/ml), ons virus is een gepseudotypeerd virus wat zeer sensitief te detecteren is. De SARS-CoV-2 binding aan geïsoleerde cellen wordt uitgevoerd door middel van onze SARS-CoV-2 binding assay om een proof of concept te verkrijgen dat in vivo applicatie van LMWHs virusblokkade geeft.

Secundaire uitkomstmaten

Een beschrijvende analyse van de immuunactivatie van epitheelcellen. We verwachten geen verschil in epitheelactivatie of vrijkomen van cytokinen tussen de LMWH en NaCl groepen.

Een andere secundaire uitkomstmaat is de hoeveelheid gebonden virus (in pg/ml) van het wildtype SARS-CoV-2 virus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige Corona (COVID-19) pandemie heeft een grote, en negatieve, impact op onze samenleving gehad, economisch, sociaal en medisch, in mensenlevens direct verloren aan COVID-19 als in een verhoogde belasting op zorgmedewerkers en verminderde beschikbaarheid van (electieve) zorg. Zodoende is er een noodzaak om profylactische middelen te ontdekken welk de verspreiding van het coronavirus (SARS-CoV-2) kunnen tegengaan. In eerder onderzoek in het AMC werden laagmoleculairgewicht heparinen (LMWH's) geïdentificeerd als een sterke remmer van infectie met SARS-CoV-2. Omdat de luchtwegen een (van de)

belangrijkste besmettingsroutes voor SARS-CoV-2 zijn zullen we in deze studie uitzoeken of intranasale applicatie van LMWH's de binding van SARS-CoV-2 aan menselijk epitheel ex-vivo kan blokkeren. Om dit te bewerkstelligen hebben we een studie opgezet waarin gezonde vrijwilligers intranasaal LMWH toegediend zullen krijgen, vervolgens zal neusepitheel worden geïsoleerd om vervolgens in een laboratorium dit epitheel bloot te stellen aan SARS-CoV-2 om de remming van virusbinding door LMWH's te objectiveren.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Verschil in SARS-CoV-2 binding (uitgedrukt in pg/mL gebonden virus (gepseudotypeerd virus)) aan epitheelcellen geïsoleerd uit de neusholte tussen groepen behandeld met LMWH en die niet behandeld met LMWH. (Vrijwilligers vormen een interne controle, waarbij eerst een brush zonder LMWH (enkel NaCl) wordt afgenomen, hierna met LMWH. Er zal een extra controlegroep worden geïncubeerd van patiënten welk subcutaan therapeutische doseringen LMWHs krijgen voor thrombotische events, waarbij tevens wordt gekeken naar verschil in virusbinding in pg/mL gebonden virus.

Tweede doel: Descriptieve analyse van immuunactivatie en cytokine productie van nasale epitheelcellen na blootstelling aan SARS-CoV-2 tussen LMWH en niet LMWH groepen.

Verschil in SARS-CoV-2 binding (uitgedrukt in pg/mL gebonden virus (Wild-type SARS-CoV-2)) aan epitheelcellen geïsoleerd uit de neusholte tussen groepen behandeld met LMWH en die niet behandeld met LMWH

Onderzoeksopzet

Een single-center, open label interventiestudie. 24 gezonde vrijwilligers zullen als primaire onderzoeksgroep dienen en dienen als hun eigen interne controle waarbij in een neusgat 370uL NaCl oplossing wordt aangebracht (in 3 dosissen van 100uL elke 10 minuten om verlies van medicatie door condensatie te voorkomen) via een neusspuit (MAD Nasal* Intranasal Mucosal Atomization Device), deze spuit heeft 70uL dode ruimte, wat als gevolg heeft dat 300uL NaCl aan het neusepitheel zal worden aangebracht. Hierna zal met een nasal brush epitheelcellen worden afgenomen.

Vervolgens wordt in het andere neusgat enoxaparine aangebracht met dezelfde spuit (370uL Clexane forte, enoxaparine in 150mg/ml concentratie, met 70uL dode ruimte in de spuit wordt 300uL (45mg enoxaparine, in 3 dosissen van 100uL elke tien minuten) aangebracht aan het neusepitheel). Na 30minuten incubatietijd opnieuw met een brush cellen worden afgenomen.

'Om het effect van LMWH's welk niet topicaal maar intraveneus/ subcutaan worden aangebracht in systemische dosering zal een extra controlegroep van 4 klinische vrijwilligers worden geïncubeerd. Deze zullen voor een medische reden (thrombotisch event) LMWH's krijgen. Hier zullen we met een neusbrush

epitheelcellen afnemen om deze vervolgens in het lab te analyseren. Cellen zullen worden afgenomen op Tmax van enoxaparine (4u na het toedienen van een subcutane dosis).'

- Amendement mei 2021: 5 maanden na starten met de trial is er geen succes geweest voor het includeren van klinische vrijwilligers. Zodoende wordt het protocol uitgebreid.

Deze onderzoeksgroep (cohort 2) wordt teruggebracht tot 4 personen, dit omdat er geen effect van subcutane heparinen wordt verwacht, zodoende is dezelfde mate van statistische power niet nodig. De vier personen zijn gezonde vrijwilligers, vergelijkbaar met de populatie van cohort 1, welk de studiemedicatie nasaal krijgt.

Alle epitheelcellen zullen worden geïncubeerd met SARS-CoV-2 en de binding van virus aan epitheelcellen zal worden onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

370uL enoxaparine (150mg/ml, dosis van 45mg met 70uL dode ruimte in de spuit), en 370uL fysiologisch zout (NaCl 0,9% in water). Aangebracht in linker en rechter neusgat in vrijwilligers van cohort 1. 100IE/kg enoxaparine subcutaan toegediend in de abdominale regio in vrijwilligers van cohort 2.

Inschatting van belasting en risico

Intranasale applicatie van LMWH's, en enoxaparine, in de dosis waarin wij dit voorstellen zien we als veilig omdat de voorgestelde dosis vele malen lager licht dan huidige therapeutische doseringen. De dosis is vergelijkbaar met subcutaan ingebrachte profylactische dosering. Het verwachte systemische effect van de neusdruppels zal verwaarloosbaar zijn, aangezien de LMWHs op het epitheel blijven en niet door de mucosa heen kunnen.

Bronchiale applicatie van LMWHs is reeds onderzocht in eerdere studies waarbij bij dosissen van 2mg/kg er geen verandering van de serum anti factor Xa werd gezien. Daarbij liet het de hemostase onveranderd.

Risico's van de neusbrush worden ook als minimaal geacht, gezien er geen invasieve handeling wordt verricht en enkel oppervlakkig epitheel wordt geïsoleerd.

Cohort 2 zal een enkele dosis therapeutische enoxaparine krijgen. Gerapporteerde risico's hiervan zijn verhoogd bleedingsrisico en tijdelijke stijging van leverenzymen (met name transaminasen). De meeste van deze risico's nemen toe na mate behandeling met bloedverdunners langer doorgaat, met een halfwaardetijd van 5uur is na 24uur vrijwel alle enoxaparine uit het lichaam verdwenen. Ook kan enoxaparine met protamine worden gecoupeerd. Er is in het AMC zeer veel ervaring met enoxaparine, aangezien dit op grote schaal als bloedverdunner wordt ingezet.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Gezonde mannen en vrouwen met leeftijd 18-65 jaar zonder immuundeficienties of chronische ziekten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

COVID-19 in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-01-2021
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2021
Soort:	Amendement
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	EUCTR2020-003992-16-NL
CCMO	NL75272.018.20