

Gerandomiseerde Open-Label Studie van Vroege Therapie met Convalescent Plasma met Zeer Hoge Antistoftiters bij Klinisch Kwetsbare Personen met Milde COVID-19

Gepubliceerd: 02-08-2022 Laatste bijgewerkt: 24-08-2024

Om te bepalen of convalescent plasma, verzameld van donoren die hersteld zijn van COVID-19 en gevaccineerd zijn voor COVID-19 met een hoge titer SARS-CoV-2 neutraliserende antilichamen, het risico op hospitalisatie of overlijden door COVID-19...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51772

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COVIC-19

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

corona virus, COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, ZONMW, EU funding is aangevraagd maar nog niet toegezegd. Op dit moment worden de kosten door de nationale sponsor gedragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: convalescent, COVID-19, immuungecompromitteerd, plasma

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage deelnemers met (1) ten minste één overnachting in het ziekenhuis door progressieve COVID-19-symptomen, of (2) overlijden op dag 28 na randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Percentage patiënten met ziekenhuisopname door progressieve COVID-19-symptomen, of overlijden op dag 14 na randomisatie
- Percentage patiënten met ziekenhuisopname door progressieve COVID-19-symptomen die O2-suppletie* vereisen, of overlijden op dag 14 en 28 na randomisatie
- Mortaliteit door alle oorzaken op dag 28, 90 en 180 na randomisatie
- Percentage patiënten met zuurstofsuppletie op dag 14 en 28 na randomisatie
- Percentage patiënten met niet-invasieve beademing op dag 14 en 28 na randomisatie
- Percentage patiënten met intubatie en mechanische ventilatie op dag 14 en 28 na randomisatie
- Verandering in 10-punts WHO Clinical Progression Scale-score op dag 14 en 28

na randomisatie

- Duur van ziekenhuisopname gecensureerd op 28 dagen na randomisatie
 - Percentage patiënten met ITU-opname op dag 14 en 28 na randomisatie
 - Duur van ITU-toelating gecensureerd op 28 dagen na randomisatie
 - Percentage patiënten met langdurige COVID-19-symptomen en tijd tot herstel beoordeeld door een vragenlijst op dag 28 en 180 na randomisatie
 - Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven beoordeeld met behulp van de EQ-5D-5L op 28 en 180 dagen na randomisatie
 - Aantal ernstige bijwerkingen 72 uur na randomisatie (graad 3/4 bijwerkingen en onverwachte bijwerkingen op basis van hun begin, evolutie, ernst of frequentie)
 - Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen op dag 28, 90 en 180 na randomisatie
- * O₂-ondersteuningsvereiste op basis van O₂-verzadigingsniveau op kamerlucht ≤ 93 % en/of ademhalingsfrequentie > 30)

Verkenkende uitkomstmaten:

- Verandering in SARS-CoV-2 RNA-spiegel (Polymerasekettingreactie, Cycle Threshold-waarde) in orale of neus-keel uitstrijkjes op dag 3, 14, 28 en 180 na randomisatie (alleen cohort 2)
- Verandering in anti-SARS-CoV-2 spike-antilichaamspiegels in bloed op dag 14 en 28 na randomisatie
- SARS-CoV-2 sequentieanalyse van het hele genoom in monsters van orale of neus-keel uitstrijkjes op dag 1 en 28 na randomisatie

- Aandeel en klinische kenmerken van patiënten met kweekbaar virus op dag 28, ziekenhuisopname en dag 180
- Variatie in virussequentie en cultiveerbaarheid in de tijd, in het algemeen en bij individuen die wel of geen CP . krijgen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De SARS-CoV-2 pandemie heeft wereldwijd meer dan 5 miljoen doden veroorzaakt. Bij klinisch kwetsbare patiënten, die moeten worden opgenomen in het ziekenhuis vanwege een ernstige COVID-19 infectie, is de mortaliteit meer dan 40%. Daarom is er dringend een behandeling nodig om een ernstig beloop van de infectie en daarmee hospitalisatie te voorkomen bij klinisch kwetsbare patiënten met een hoog risico op hospitalisatie of overlijden door COVID-19.

Verder zijn patiënten met immunosuppressiva gebruik of een immuundeficiëntie onevenredig zwaar getroffen door de COVID-19 pandemie. Vaak presenteren zij zich met aanhoudende COVID-19 en ze kunnen mogelijk nog maandenlang levensvatbaar SARS-CoV-2 virusmateriaal verspreiden. Ook behoren deze patiënten mogelijk tot de subgroep die minder goed reageert op vaccinatie.

We zullen in deze studie beoordelen of convalescent plasma, verzameld van donoren met een hoge titer SARS-CoV-2 neutraliserende antilichamen, het risico op hospitalisatie verminderd bij patiënten met een acute COVID-19 infectie in vergelijking met standaard zorg. We zullen dit doen middels een gerandomiseerde, open-label tweearmige studie bij klinisch kwetsbare patiënten om te kunnen beoordelen welke groepen het meeste baat hebben bij een vroege behandeling. We zullen virologische parameters beoordelen door achtereenvolgens SARS-CoV-2 RNA en de levensvatbaarheid van het virus virussen in neus-keel uitstrijkjes, antilichaamniveaus en variatie in virale sequenties te meten.

Doel van het onderzoek

Om te bepalen of convalescent plasma, verzameld van donoren die hersteld zijn van COVID-19 en gevaccineerd zijn voor COVID-19 met een hoge titer SARS-CoV-2 neutraliserende antilichamen, het risico op hospitalisatie of overlijden door COVID-19 verminderd bij klinisch kwetsbare patiënten met een acute COVID-19 infectie in vergelijking met standaard zorg.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, open-label, adaptieve superioriteitsstudie: standaard zorg + convalescent plasma met zeer hoge titer SARS-CoV-2 neutraliserende antilichamen versus enkel standaard zorg in 2 cohorten van kwetsbare patiënten (cohort 1: ouderen ≥ 70 jaar en <70 jaar met comorbiditeiten, cohort 2: immuungecompromiteerde patiënten).

Studiefase: fase 3

Randomisatie: 1:1 (standaard zorg + convalescent plasma vs. standaard zorg) gestratificeerd per centrum en per patiëntencohort

Steekproefomvang: minimaal 340 per cohort en maximaal 1020 per cohort, afhankelijk van de tussentijdse analyse

Studieduur: stap 1: 18 maanden; stap 2: 18 tot 30 maanden

Studiesetting: poliklinische setting met werving en opname in de studie in het ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het toedienen van twee eenheden convalescent plasma (van twee verschillende donoren) aan patiënten die gerandomiseerd zijn in de interventiegroep, bij voorkeur op de dag van randomisatie.

Inschatting van belasting en risico

De risico's voor de proefpersonen bestaan uit de bijwerkingen van de toediening van plasma. Deze omvatten maar zijn niet gelimiteerd tot transfusiereacties, transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI), transfusiegerelateerde circulatoire overload (TACO) en overdracht van (onbekende) overdraagbare ziekten. Tegen deze risico's zullen voorzorgsmaatregelen genomen worden.

Studies laten zien dat convalescent plasma goed verdragen wordt. In een Cochrane review, waarin 20.000 patiënten met COVID-19 convalescent plasma kregen, werd de kans op overlijden gerelateerd aan de transfusie op 0.06% en de kans op ernstige bijwerkingen op 6.4% geschat. Vier andere recente studies laten een kans van 0 tot 1.3% zien op ernstige transfusiegerelateerde bijwerkingen na toediening van convalescent plasma. Studies gericht op het vroegtijdig toedienen van convalescent plasma in kwetsbare patiënten met milde COVID-19 lieten geen bijwerkingen zien of bijwerkingen gelijk aan de controlegroep. Vier andere RCT's observeerden ernstige of ernstige transfusiegerelateerde bijwerkingen bij 0 tot 1,3% van de patiënten, die convalescent plasma kregen, waaronder ernstige transfusiegerelateerde dyspneu en waarschijnlijk transfusiegerelateerde sterfgevallen. De gerapporteerde onderzoeken met betrekking tot vroege toediening van convalescent plasma bij kwetsbare patiënten met milde COVID-19 melden geen bijwerkingen, of bijwerkingen die met vergelijkbare frequentie optraden in de controlegroepen.

Verder loopt een proef persoon risico op een pijnlijke of onprettige ervaring

bij het inbrengen van het infuus dat nodig is voor het toedienen van het plasma; en het afnemen van de neus-keel uitstrijkjes en bloed. Bij dergelijke handelingen is er altijd een klein risico op het ontstaan van een infectie of hematoom.

Vroegtijdige transfusie van convalescent plasma met hoge titer SARS-CoV-2 neutraliserende antilichamen bij kwetsbare patiënten kan het risico op verergering van de ziekte en hospitalisatie mogelijk aanzienlijk verminderen. Ernstige COVID-19 bij kwetsbare patiënten zoals oudere patiënten, jongere patiënten met comorbiditeiten of immuungecompromiteerde patiënten blijft geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit. Bovendien lopen patiënten met immunosuppressiva gebruik, die waarschijnlijk het minst baat zullen hebben bij een SARS-CoV-2 vaccinatie, het risico op langdurige (>2 maanden) verspreiding van het virus; en op aanhoudende verdere overdracht of selectie van varianten. Zij kunnen dus juist extra voordeel halen uit vroege therapeutische interventie. Bovendien zal het verminderen van de noodzaak van hospitalisatie ook de zorgdruk in tijden van crisis verminderen. In tegenstelling tot monoklonale anti-SARS-CoV-2 antilichamen, is convalescent plasma gemakkelijk beschikbaar en het kan worden aangepast in de aanwezigheid van een opkomende immuunresistente SARS-CoV-2-variant of in het geval van een pandemie waarbij een nieuwe ziekteverwekker betrokken is. Het polyklonale antilichaamgehalte van convalescent plasma zou dit een ideale passieve immunotherapie kunnen maken voor de behandeling van patiënten die zijn geïnfecteerd door nieuwe varianten.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemeen:

- SARS-CoV-2 aangetoond in een afname, ≤ 7 dagen na start symptomen
- Symptomen van COVID-19
- Geen noodzaak tot hospitalisatie en zuurstofsuppletie door COVID-19
- Mogelijkheid tot transfusie (per randomisatie) binnen 7 dagen na start symptomen
- Schriftelijk informed consent

Aanvullend voor cohort 1:

Mannen of vrouwen, 70 jaar of ouder OF jonger dan 70 jaar met significante comorbiditeiten, welke resulteren in een " COVID-leeftijd" van 70 jaar of ouder volgens de ALAMA risico berekening.

Aanvullend voor cohort 2:

Mannen of vrouwen, 18 jaar of ouder, hoog-risico immuungecompromitteerd met verworven immuundeficiënties OF met primaire lymfoïde immuundeficiënties OF zonder detecteerbare seroconversie na 3 of meer weken na volledige vaccinatie met een goedgekeurd COVID-19 vaccin.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemeen:

- Jonger dan 16 jaar
- Eerdere of gelijktijdende behandeling voor COVID-19 (tenzij beschreven als

goedgekeurde behandeling in het protocol)

- Eerder beschreven SARS-CoV-2 infectie in de afgelopen 90 dagen voorafgaand aan inclusie
- Contraindicatie voor behandeling middels convalescent plasma inclusief een voorgeschiedenis van transfusiegerelateerde acute longbeschadiging (TRALI) of matig tot ernstige allergische reactie op bloedproducten
- Gekend bezwaar van patiënt om plasma te ontvangen
- Weigering tot deelname door patiënt of wettelijk vertegenwoordiger van patiënt
- Zwangerschap

Aanvullend voor cohort 1:

- Eerdere anti-SARS-CoV-2 immunisatie
- Primaire of verworven immuundeficiëntie zoals beschreven bij cohort 2

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-10-2022
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Eerste indiening

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
ClinicalTrials.gov	NCT05271929
CCMO	NL81485.078.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-06-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely