

Een fase IIb/III operationeel naadloos, open-label, gerandomiseerd, opeenvolgend, parallel-groep aanpassend onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van dagelijkse intraveneuze Alteplase behandeling die tot 5 dagen bovenop de standaardzorg (SOC) wordt gegeven in vergelijking met SOC alleen, bij patiënten met het acute respiratoire distress syndroom (ARDS) dat door COVID-19 wordt veroorzaakt.

Gepubliceerd: 17-11-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het hoofddoel van het onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van twee verschillende doseringsschema's (deel 1) en van één doseringsschema (deel 2) van intraveneus alteplase dat gedurende maximaal 5 dagen bovenop de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52082

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Acute longschade, shocklong

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute respiratoire distress syndroom (ARDS), Alteplase, COVID-19, Effectiviteit en veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot klinische verbetering of ziekenhuisontslag tot dag 28, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot een verbetering van twee punten op de 11-punts WHO Clinical Progression Scale of ontslag uit het ziekenhuis, indien dit eerder is.

Secundaire uitkomstmaten

- Overlijden ongeacht de oorzaak op dag 28
- Aantal ventilatorvrije dagen vanaf het begin van de behandeling tot dag 28
- Verbetering van de sequentiële (sepsis-gerelateerde) score voor de beoordeling van orgaanfalen (SOFA) met ≥ 2 punten vanaf baseline tot einde dag 6
- Ernstige bloedingen (MBE) (volgens de definitie van International Society on

Trombosis and Haemostasis [ISTH] tot dag 6

- Dagelijks gemiddelde PaO₂/FiO₂-verhouding (of afgeleid van de SpO₂-verhouding van PaO₂/FiO₂) van baseline tot dag 6
- Overlijden ongeacht de oorzaak of mechanische ventilatie op dag 28
- Behandelingsfalen gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken of mechanische beademing op dag 28
- Aantal zuurstofvrije dagen tot dag 28
- Duur van ziekenhuisverblijf tot dag 28
- PaO₂/FiO₂-ratio (of afgeleide PaO₂/FiO₂-ratio van SpO₂) verandering van baseline tot dag 6

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het aantal COVID-19 besmettingen loopt wereldwijd nog altijd op.

Bij een aanzienlijk deel van de bevolking, met name bij ouderen, resulteert COVID-19 in ARDS. De ervaring wijst uit dat 5 tot 16% van de patiënten die met COVID-19 in het ziekenhuis worden opgenomen, langdurig intensieve zorg zal ondergaan en dat 50 tot 70% mechanische ventilatie nodig heeft. Met de huidige zorgstandaard is het sterftecijfer 25 tot 60% bij ernstig zieke patiënten met ARDS.

COVID-19 en andere infecties worden geassocieerd met ARDS. Het precieze mechanisme dat bijdraagt aan een snelle longverwonding bij patiënten met ARDS is niet volledig bekend, maar diffuse alveolaire schade markeert doorgaans het begin van ARDS. Uiteindelijk vormen zich microtrombi in de longen waardoor de gasuitwisseling verder wordt verstoord.

ARDS heeft geen effectieve specifieke behandeling, afgezien van ondersteunende zorg.

Als gevestigde trombolytische therapie kan alteplase een rol spelen bij het richten van stollings- en fibrinolytische systemen om de behandeling en

mogelijk de uitkomst van ARDS te verbeteren.

Zie protocol sectie 1.1.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van het onderzoek is de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van twee verschillende doseringsschema's (deel 1) en van één doseringsschema (deel 2) van intraveneus alteplase dat gedurende maximaal 5 dagen bovenop de standaardbehandeling (SOC) wordt gegeven in vergelijking met SOC alleen in ARDS geassocieerd met COVID-19. SOC omvat ondersteunende maatregelen, zoals het gebruik van niet-invasieve of invasieve ventilatie, hemodynamische ondersteuning, indien nodig, sedatie, alsmede medische behandelingen die gewoonlijk worden gebruikt bij patiënten die lijden aan ARDS of de complicaties daarvan. SOC volgt de standaard therapieën die lokaal zijn ingesteld.

Zie protocol section 2.1.1.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, opeenvolgend, parallel-groep aanpassend onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van dagelijkse intraveneuze Alteplase behandeling die tot 5 dagen bovenop de standaard van zorg (SOC) wordt gegeven in vergelijking met SOC alleen, bij patiënten met het acute respiratoire distress syndroom (ARDS) dat door COVID-19 wordt veroorzaakt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met alteplase IV. Deel 1 van het onderzoek (1:1:1 ratio): Groep 1 - Doseringsschema A (gebaseerd op gewicht) • Infuus met Alteplase (0,3 mg/kg lichaamsgewicht). Dit infuus duurt twee uur. • Gedurende vijf dagen (dag 1 t/m 5) een infuus met Alteplase (0,02 mg/kg/uur over 12 uur). • Afhankelijk van de gezondheid kan de onderzoeksarts besluiten om één extra infuus met Alteplase (0,3 mg/kg lichaamsgewicht) te geven op dag 2, 3, 4 of 5. Dit infuus duurt twee uur. Groep 2 - Doseringsschema A (gebaseerd op gewicht) • Infuus met Alteplase (0,6 mg/kg lichaamsgewicht). Dit infuus duurt twee uur. • Gedurende vijf dagen (dag 1 t/m 5) een infuus met Alteplase (0,04 mg/kg/uur over 12 uur). • Afhankelijk van de gezondheid kan de onderzoeksarts besluiten om u één extra infuus met Alteplase (0,6 mg/kg lichaamsgewicht) te geven op dag 2, 3, 4 of 5. Dit infuus duurt twee uur. Groep 3 - Standaardbehandeling • Standaardbehandeling voor ARDS. Deel 2 van het onderzoek: Er zal één doseringsschema worden doorgevoerd op basis van de resultaten van deel 1 en de aanbeveling van de DMC voor deel 2. Doseringsschema voor deel 2: • Infuus met Alteplase (0,6 mg/kg lichaamsgewicht). Dit infuus duurt twee uur. • Gedurende vijf dagen (dag 1 t/m 5*) een infuus met Alteplase (0,04 mg/kg/uur over 12 uur). • Afhankelijk van de gezondheid kan de onderzoeksarts besluiten om u één extra infuus met Alteplase (0,6 mg/kg lichaamsgewicht) te geven op dag 2, 3, 4 of 5. Dit infuus duurt twee

uur. *Uitzondering: De behandelingsperiode kan meer dan 5 dagen duren, in geval van onvermijdelijke onderbrekingen van de behandeling. Zie protocol 1.4.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Het onderzoek duurt in totaal ongeveer 3 maanden. Als patiënten voor het einde van het onderzoek ontslagen worden uit het ziekenhuis zullen zij nog een aantal bezoeken aan het ziekenhuis moeten brengen.

Tijdens de bezoeken wordt het volgende gedaan:

Lichamelijk onderzoek: 3x

ECG: 7x

Vitale functies: 9x

Bloedgas of saturatiemeting: 9x

Bloedafname: 9x

COVID-19 test: 1x

Zwangerschapstest: 2x

Extra (optionele) bloedafname voor PK (3 buises): 1x

Risico's:

Risico's op bijwerkingen of een allergische reactie op de onderzoeksmedicatie.

Risico's op bijwerkingen van studieprocedures, zoals een blauwe plek na venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10

Amsterdam 1043 AP

NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10

Amsterdam 1043 AP

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar (of ouder dan wettelijke leeftijd)
2. ARDS met $\text{PaO}_2^*/\text{FiO}_2$ -verhouding >100 en ≤ 300 , hetzij op niet-invasieve ventilatorondersteuning, hetzij op mechanische ventilatie (<48 uur na intubatie);
 - met bilaterale opaciteiten in röntgenfoto's of CT-scan van de borst
 - met ademhalingsinsufficiëntie

*of schatting van $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ uit pulsoximetrie ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$)
3. SARS-CoV-2-positief (door laboratoriumonderzoek bevestigde RT-PCR-test)
4. Fibrinogeen gehalte $\geq$ ondergrens van normaal
5. D-Dimer $\geq$ de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) volgens plaatselijk laboratorium
6. Ondertekende en gedateerde schriftelijke geïnformeerde toestemming overeenkomstig de ICH GCP en de plaatselijke wetgeving vóór toelating tot het onderzoek.

Zie protocol sectie 3.3.2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Massief bevestigd longembolie met hemodynamische instabiliteit bij aanvang van het onderzoek, of elke (vermoede of bevestigde) longembolie waarvan verwacht wordt dat deze therapeutische doseringen van anticoagulantia nodig heeft tijdens de behandelingsperiode.

2. Indicatie voor therapeutische dosering van anticoagulantia bij deelname aan het onderzoek
3. Patiënten met mechanische ventilatie gedurende meer dan 48 uur
4. Chronische pulmonale ziekte, d.w.z. met een bekend gedwongen expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) < 50% waarbij thuiszuurstof of orale steroïdtherapie of ziekenhuisopname nodig is voor exacerbatie binnen 12 maanden, of significante chronische longziekte volgens de onderzoeker, of primaire pulmonale arteriële hypertensie.
5. Heeft een Do-not-Intubate (DNI) of niet-Resuscitate (DNR) verklaring
6. Volgens de onderzoeker, is de verwachting niet dat de patiënt langer dan 48 uur na keuring zal overleven
7. Geplande interventies gedurende de eerste 5 dagen na randomisatie, zoals chirurgie, het inbrengen van een centrale katheter of arteriële lijn, drain's, etc.
8. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel alteplase, gentamicine (een spoorresidu van het productieproces) of voor één van de hulpstoffen
9. Ernstige bloedingsstoornis op dit moment of in de afgelopen 3 maanden, bekende hemorragische diathese
10. Patiënten die in de afgelopen 48 uur een effectieve orale anticoagulantia behandeling krijgen, bv. vitamine K-antagonisten met INR >1.3 of een direct orale anticoagulans
11. Elke voorgeschiedenis van beschadiging van het centrale zenuwstelsel (d.w.z. neoplasmata, aneurysma, intracraniale of spinale chirurgie)
12. Geschiedenis of bewijs of vermoeden van intracraniële bloeding inclusief subarachnoïde bloeding
13. Ernstige ongecontroleerde arteriële hypertensie (volgens het oordeel van de onderzoeker)
14. Ernstige chirurgie of ernstig trauma in de afgelopen 10 dagen, recent trauma aan het hoofd of cranium
15. Hartstilstand en/of cardiopulmonaire reanimatie tijdens het huidige ziekenhuisverblijf
16. Obstetrische levering in de afgelopen tien dagen
17. Ernstige leverdysfunctie i.e. Child-Pugh B en C, inclusief door biopsie bevestigde levercirrose, poorthypertensie, hepatische encefalopathie of actieve hepatitis
18. Bacteriële endocarditis, pericarditis
19. Acute pancreatitis
20. Gedocumenteerde ulceratieve gastro-intestinale ziekte in de laatste 3 maanden
21. Ernstig hartfalen (New York Heart Association Class IV)
22. Arteriële aneurysma's, arteriële/veneuze misvormingen
23. Maligniteit (fase IV) met verhoogd bloedingsrisico
24. Hemorragische beroerte of beroerte van onbekende oorsprong op elk moment
25. Ischemische beroerte of TIA (transient ischaemic attack) in de voorafgaande 6 maanden

Verdere criteria zijn van toepassing, zie punt 3.3.3 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-03-2021
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2020-002913-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04640194
CCMO	NL75709.100.20