

Een fase 2, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerde klinische studie om de veiligheid en de effecten van orale vitamine K2 suppletie in COVID-19 te onderzoeken.

Gepubliceerd: 15-02-2021 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling - Het evalueren van het effect van orale vitamine K2-suppletie op extrahepatische vitamine K status, bepaald aan de hand van circulerend dp-ucMGP, gedurende COVID-19 bij opgenomen patiënten.- Het evalueren van het effect van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55080

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KOVIT

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

coronavirus infectie; COVID-19; SARS-CoV-2 infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Kappa Biosciences AS, onderzoek wordt gefinancierd door CWZ in combinatie met Kappa Biosciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Fase 2 studie, Vitamine K2 suppletie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofdonderzoeksparemeter / eindpunt

- Plasma dp-uc MGP niveaus voorafgaande aan en gedurende vitamine K2-suppletie in interventie versus controle patiënten.
- Plasma desmosine niveaus voorafgaande aan en gedurende vitamine K2-suppletie in interventie versus controle patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameter/eindpunt

- Het verschil tussen graad 3 en graad 4 ongewenste effecten bij patiënten in de interventie en controle groep gedurende de behandeling met speciale aandacht voor progressie van respiratoire insufficiëntie, trombo-embolische effecten, longembolieën, diep veneuze trombose, bloeding, nierinsufficiëntie, hartfalen, leverenzym afwijkingen, leverfalen.
- Serum PIVKA-II niveaus voorafgaande aan en gedurende vitamine K2-suppletie in interventie versus controle patiënten.

Parameters voor verkennend onderzoek

- Serum (ondergecarboxyleerd) proteïne S-spiegels voor en na vitamine

K-suppletie

- Incidentie van respiratoir falen gedefinieerd als ofwel intubatie en mechanische beademing of overlijden (met respiratoir falen als waarschijnlijke directe of indirecte doodsoorzaak) in de interventie- versus controlegroep - Verandering in ernst van de ziekte zoals gemeten door middel van een lage dosis CT op de borst op dag 5 en 10 versus basislijn in interventie versus controlegroepen
- Plasmaspiegels van actief MGP voor en na vitamine K-suppletie
- Normatieve APC-gevoeligheidsratio en protrombine (Echis Carinato-test) en TFPI-concentratie voor en na vitamine K-suppletie
- Ontstekingsparameters waaronder CRP, d-dimeer, ferritine, IL-6, TNF-*, IFN-* en s-IL-2r zoals gemeten met ELISA of Multiplex in zowel interventie- als controlegroepen
- Andere markers gerelateerd aan de pathogenese, gevoeligheid en ernst van COVID-19 in zowel interventie- als controlegroepen.
- Vitamine K-epoxide-reductase-complex subeenheid 1 (VKORC-1) genpolymorfismen en vitamine D-receptorgenpolymorfismen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COVID-19

Coronavirus 2019-ziekte (COVID-19) is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door het ernstige acute respiratoire syndroom (SARS) coronavirus (CoV) -2. De meerderheid van de mensen die SARS-CoV-2 oplopen, hebben slechts milde symptomen, maar een aanzienlijk deel ontwikkelt ademhalingsfalen als gevolg van ernstige longontsteking en / of acuut respiratory distress syndrome (ARDS) [1].

COVID-19 kan ook extrapulmonale manifestaties hebben, waaronder coagulopathie en veneuze trombo-embolie, geassocieerd met verminderde overleving [2]. De pathogenese van deze coagulopathie en de verbanden tussen pulmonale en trombo-embolische manifestaties van COVID-19 zijn onvolledig begrepen.

Vitamine K bij coagulatie en elastische vezelstofwisseling

Coagulatie is een ingewikkelde balans tussen stolselbevorderende en oplossende processen waarin vitamine K een bekende rol speelt. Verreweg het grootste deel van het onderzoek naar vitamine K is gericht op de rol ervan bij het activeren van door de lever gesynthetiseerde pro-stollingsfactoren II (d.w.z. trombine), VII, IX en X. Deze eiwitten zijn voor carboxylering afhankelijk van vitamine K om hun biologische functie te vervullen. Het tegengaan van de activiteit van vitamine K met behulp van zogenaamde vitamine K-antagonisten (VKA's), zoals acenocoumarol, resulteert dus in een verminderde stolling.

Vitamine K is echter ook een cofactor van anticoagulant proteïne C en proteïne S. In tegenstelling tot de pro-coagulerende factoren en proteïne C wordt een aanzienlijk deel van proteïne S extrahepatisch gesynthetiseerd in endotheelcellen. Dit endotheliale proteïne S speelt een lokale onderdrukkende rol tegen trombose [3].

Matrix Gla-eiwit (MGP) is ook afhankelijk van vitamine K, maar is niet betrokken bij de stolling [4]. MGP is uitgebreid bestudeerd als een remmer van vasculaire mineralisatie [5], en zijn rol in het longcompartiment lijkt vergelijkbaar te zijn [6, 7]. Naast het voorkomen van verkalking van zacht weefsel, beschermt MGP ook tegen afbraak van elastische vezels. Elastische vezels zijn essentiële matrixcomponenten in de longen en hebben een hoge calciumaffiniteit [8]. Afbraak en mineralisatie van elastische vezels zijn onderling verbonden processen [9, 10].

De opslagcapaciteit van vitamine K is beperkt en daarom moet het metabolisme zeer efficiënt zijn. Vitamine K wordt na oxidatie tijdens de carboxyleringsreactie herhaaldelijk gereactiveerd door het enzym vitamine K epoxidereductase (VKOR) in de vitamine K-cyclus [11]. Desalniettemin kan insufficiëntie optreden binnen enkele dagen na een slechte inname, vooral in pathologische toestanden van een verhoogd vitamine K-gebruik [7, 12, 13].

Triage theorie met betrekking tot vitamine K

In tijden van schaarste worden micronutriënten gereserveerd voor gebruik in processen die de grootste bedreiging vormen voor de overleving op korte termijn als ze niet goed worden uitgevoerd [14]. Met betrekking tot vitamine K-insufficiëntie lijkt het bij voorkeur naar de lever te worden getransporteerd voor de activering (via carboxylering) van procoagulerende factoren ten koste van extrahepatische vitamine K-afhankelijke eiwitten zoals MGP en proteïne S (figuur 1) [15].

Dit werd aangetoond bij vrouwen tussen 60 en 80 jaar die gedurende 28 dagen een vitamine K1-deficiënt dieet gebruikten. Ondergecarboxyleerd osteocalcine, een vitamine K-afhankelijk bot-eiwit, nam vrijwel onmiddellijk toe, terwijl ondergecarboxyleerde factor II langzamer toenam [15]. Bovendien, wanneer patiënten die vitamine K-antagonisten (VKA) als anticoagulantia gebruikten, hun

inname van vitamine K1 via de voeding gestaag verhoogden, werd een significante afname van ondergecarboxyleerde factor II waargenomen bij 150 µg / dag, terwijl een significante afname van ondergecarboxyleerde osteocalcine alleen werd waargenomen bij inname. 300 µg / dag [16].

Net als bij osteocalcine en MGP, zou vitamine K-insufficiëntie resulteren in een gebrekkige activering van endotheel proteïne S voordat een afname van gecarboxyleerd protrombine wordt veroorzaakt [17]. Dit zou de schijnbaar paradoxale toename van het risico op trombose in de eerste week van behandeling met VKA's kunnen verklaren [18].

Beoordeling van de vitamine K-status

Het meten van de circulerende niveaus van de twee natuurlijk voorkomende vormen van vitamine K - vitamine K1 (phylloquinone) en K2 (de groep van menaquinonen) - is technisch haalbaar. De waarde van dergelijke metingen is echter beperkt.

Kwantificering van vitamine K-afhankelijke eiwitten die niet gecarboxyleerd zijn, is daarentegen een waardevolle methode die het gecombineerde functionele tekort van vitamine K1 en K2 weerspiegelt. Bepaling van gedesfosforyleerde niet-gecarboxyleerde (dp-uc; d.w.z. inactieve) MGP-niveaus evenals de verhouding tussen niet-gecarboxyleerde en gecarboxyleerde osteocalcine zijn gevalideerde testen van de extrahepatische vitamine K-status [19].

Dp-ucMGP is een robuuste biomarker van extrahepatische vitamine K-status. Hoge dp-ucMGP weerspiegelt een lage vitamine K-status en vice versa. Hoewel een toenemende vitamine K-consumptie dp-ucMGP [20-22] verlaagt, zijn de niveaus ervan niet alleen een weerspiegeling van de vitamine K-inname, maar zijn ze ook afhankelijk van andere factoren. De circulerende dp-ucMGP-concentratie kan het best worden beschouwd als een weerspiegeling van het totale extrahepatische vitamine K-tekort, dat wil zeggen de hoeveelheid vitamine K die nodig is om alle niet-gecarboxyleerde vitamine K-afhankelijke eiwitten in het lichaam te carboxyleren [23].

De vitamine K-status in de lever wordt gewoonlijk gekwantificeerd door de eiwitniveaus te meten die worden geïnduceerd door vitamine K-afwezigheid (PIVKA) -II (d.w.z. niet-gecarboxyleerd protrombine) [15].

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Het evalueren van het effect van orale vitamine K2-suppletie op extrahepatische vitamine K status, bepaald aan de hand van circulerend dp-ucMGP, gedurende COVID-19 bij opgenomen patiënten.
- Het evalueren van het effect van orale vitamine K2-suppletie op elastische vezel degeneratie, bepaald door plasma desmosine bepalingen, gedurende COVID-19 bij opgenomen patiënten.

Secundaire doelstellingen

- Het evalueren van de effecten van orale vitamine K2-suppletie op ongewenste events en ziekte progressie gedurende COVID-19 bij opgenomen patiënten.

- Het evalueren van de effecten van suppletie van orale vitamine K2 op circulerend dp-ucMGP, PIVKA-II en desmosine tijdens COVID-19 waarvoor ziekenhuisopname vereist is

Verkennde doelstellingen

Evaluatie van het effect van vitamine K2-suppletie op circulerend (ondergecarboxyleerd) proteïne S - Evaluatie van het effect van vitamine K2-suppletie op respiratoire insufficiëntie die intubatie en mechanische beademing vereist of tot de dood leidt - Evaluatie van de effecten van suppletie van vitamine K2 op ernst van de ziekte op long-CT-scan - Om het effect van vitamine K2-suppletie op actieve MGP-concentraties te evalueren - Om het effect van vitamine K2-suppletie op TFPI en normatieve APC-gevoeligheidsratio en protrombine te evalueren (Echis Carinato-test) - Om het effect van vitamine K2 te evalueren over circulerend MMP9 - Om het effect van vitamine K2 op systemische ontsteking te evalueren door cytokines en ontstekingsmediatoren zoals interleukine-6 ^{**}(IL6) te meten - Om de pathofysiologie en biomarkers voor de gevoeligheid, ernst en ziekteprogressie van COVID-19 verder te onderzoeken, inclusief de vitamine K epoxide reductase complex subeenheid 1 (VKORC-1) genpolymorfisme en vitamine Polymorfisme van het D-receptoren

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase 2a-interventiestudie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten ouder dan 18 jaar met COVID-19 die aanvullende zuurstof en ziekenhuisopname nodig hebben. Patiënten worden vanaf dag 1 tot ontslag behandeld met orale vitamine K2 of placebo, met een verwachte gemiddelde opnameduur van 6 dagen. Nadat schriftelijke geïnformeerde toestemming is verkregen van de patiënten of een wettelijke vertegenwoordiger, zullen in aanmerking komende patiënten worden gerandomiseerd tussen de interventie- (vitamine K2, in de vorm van menioquine-7) en de controlegroep (placebo). Randomisatie wordt gestratificeerd naar studiecentrum en geslacht.

Patiënten die naar de interventiegroep zijn gerandomiseerd, nemen drie tabletten vitamine K2 menaquinon-7 333 mcg per dag (voor een totale dosis van 999 mcg per dag), van dag 1 tot dag 14 of ontslag, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet, figuur 3. Patiënten in de controle groep krijgt een aangepaste placebo. Bijwerkingen zullen dagelijks worden verzameld en er zal driemaal per week bloed worden afgenomen totdat de behandeling wordt stopgezet. Bij opname en op dag 5 wordt een lage dosis CT-scan gemaakt. Als een patiënt vóór dag 5 na de behandeling wordt ontslagen, wordt vóór ontslag een CT-scan gemaakt. Sterfte en ernstige bijwerkingen worden op dag 28 opgevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

vitamine K2 MK-7 3 tabletten van 333mcg 1dd / placebo

Inschatting van belasting en risico

De European Food Safety Association heeft de richtlijnen voor de inname van vitamine K in 2017 herzien. Gezien het gebrek aan informatie werd er door het Wetenschappelijk Comité voor de Voeding (SCF) [27] geen aanvaardbare bovengrens voor de inname van vitamine K vastgesteld. Bij hun beoordeling van de beschikbare literatuur werden bij geen enkele bestudeerde dosis bij personen die geen VKA's gebruikten, geen bijwerkingen gevonden waarvan wordt aangenomen dat ze verband houden met vitamine K-toxiciteit. Dierproeven hebben geen nadelig effect gevonden na dagelijkse toediening van vitamine K van 2.000 mg / kg lichaamsgewicht gedurende 30 dagen. Pasgeborenen krijgen routinematig parenteraal suprafysiologische doses vitamine K toegediend (variërend van 0,2 mg / kg lichaamsgewicht tot een bolusdosis van 1 mg), waarvan is aangetoond dat ze gemiddelde / mediane serum-vitamine K-concentraties induceren in de eerste levensweek tot 1000- maal hoger dan de 'normale' waarden van niet-nuchtere volwassenen. Bovendien keken studies naar verschillende doses parenterale vitamine K-profylaxe bij zuigelingen naar de productie van vitamine K-metaboliëten, vitamine K-recycling en vitamine K-katabole routes en ontdekten dat ze in staat waren om grote vitamine K-doses te metaboliseren [27]. Hoewel deze onderzoeken over het algemeen zijn uitgevoerd met vitamine K1, is er geen bewijs voor toxiciteit van vitamine K2 MK-7 bij doseringen van 900 *g / dag of 2000 *g driemaal per week, zie rubriek 6.3. Gezien de slechte eetlust die over het algemeen wordt gezien bij COVID-19-patiënten en het feit dat voedingssuppletie in Nederlandse ziekenhuizen geen significante hoeveelheden vitamine K bevat, is er weinig risico dat patiënten per ongeluk hogere doseringen vitamine K krijgen dan bedoeld.

Contactpersonen

Publiek

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100
Nijmegen 6532 SZ
NL

Wetenschappelijk

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100
Nijmegen 6532 SZ
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)

COVID-19 patiënten die zijn opgenomen in het CWZ met COVID-19 als hoofdrede van opname, bevestigd aan de hand van positieve SARS-CoV-2 laboratorium test in de afgelopen 14 dagen.

Ademhalingsfalen waarvoor aanvullende zuurstof nodig is, gedefinieerd als de noodzaak van aanvullende zuurstof om een arteriële PO₂ van *70 mmHg te behouden (gemeten door arterieel bloedgas) of een zuurstofsaturatie van *94% (gemeten met een pulsoxymeter).

Minstens 18 jaar oud.

In staat om de studiemedicatie veilig door te slikken of de mogelijkheid om deze veilig toe te dienen via een nasogastrische sonde.

Gebruik van profylactische heparine of LWMH volgens ziekenhuisprotocollen, of gebruik van therapeutische doseringen als hiervoor een medische indicatie bestaat.

Geïnformeerde toestemming ondertekend door de patiënt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van orale antistollingsmiddelen; patiënten kunnen worden opgenomen wanneer ze zijn overgezet op LMWH.

Patiënten op vitamine K-antagonisten met een supratherapeutische antistolling

bij opname die vitamine K-suppletie nodig hebben om dit te corrigeren, of die om deze reden in de voorafgaande 5 dagen vitamine K kregen toegediend.
Patiënten die bij opname al vitamine K-supplementen gebruiken.
Deelname aan een ander interventiestudie.
Directe opname op een intensive care-afdeling (ICU) voor invasieve beademing bij presentatie.
Bevestigde actieve longembolie of diepe veneuze trombose voorafgaand aan opname.
Bekende allergie voor een van de componenten van de studiemedicatie of placebo.
Patiënten die bij opname afhankelijk zijn van hemodialyse.
Zwangerschap op het moment van opname.
Gediagnostiseerde actieve maligniteit op het moment van inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-02-2021
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CCMO	NL74583.091.20
Ander register	volgt

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-07-2021
Datum resultaten gemeld:	19-05-2022
Totaal aantal deelnemers:	40

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900