

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, multicenter bewijs-van-concept en dosisbepalend fase II klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ADRECIZUMAB bij patiënten met septische shock en verhoogde adrenomedullinewaarden

Gepubliceerd: 24-08-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Patiënten zullen onderzocht worden om de veiligheid en verdraagbaarheid alsook de klinische werkzaamheid van de behandeling na te gaan. Tijdens het verblijf op de afdeling Intensive Care zullen er metingen uitgevoerd worden om de klinische symptomen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48885

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AdrenOSS-2

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging - sepsis

Aandoening

Orgaandisfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Adrenomed AG

Overige ondersteuning: Adrenomed AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adrecizumab, Adrenomedulline, Septische shock, Vroeg ziektestadium

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van deze studie is:

* Onderzoek van de veiligheid en verdraagbaarheid van ADRECIZUMAB bij patiënten met vroege septische shock en verhoogde bio-ADM (concentratie > 70 pg/mL) in behandelingsarm A (2mg/kg) en in behandelingsarm B (4 mg/kg) gedurende een onderzoeksperiode van 90 dagen.

Eindpunten voor primaire doelstelling (veiligheid en verdraagbaarheid):

- * Sterfte
- * Onderbreking van infusie
- * Ernst en frequentie van bijwerkingen

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstelling(en) van deze studie zijn

- * Verkrijgen van de eerste gegevens over de werkzaamheid van ADRECIZUMAB bij patiënten met vroege septische shock en een bio-ADM-concentratie van > 70 pg/ml in de behandelingsarmen vergeleken met placebo.
- * PK-onderzoek van vrije ADRECIZUMAB met een focus op plasma-accumulatie en eliminatie.

Eindpunten voor secundaire doelstellingen (werkzaamheid en PK)

Het primair eindpunt voor werkzaamheid van deze studie is:

- * Sepsis Support Index (SSI) gedefinieerd als: dagen met ondersteuning van organen of sterfte binnen 14 dagen follow-up.

Meer specifiek: elke dag ondersteuning met vasopressor en/of kunstmatige beademing (gedefinieerd als elke mechanische beademing die op deze dag wordt ontvangen, onafhankelijk van de duur van de mechanische beademing) en/of nierdisfunctie (gedefinieerd als renale SOFA = 4) of niet in leven, over een follow-upperiode van 14 dagen, wordt geteld als 1. De som over de gehele follow-periode wordt gedefinieerd als de SSI.

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid:

- * Sepsis Support index (SSI) op dag 28 van de follow-up
- * Penalized Sepsis Support Index (pSSI) na 14 en 28 dagen follow-up: definitie vergelijkbaar met SSI, behalve dat patiënten die sterven gepenaliseerd worden door toekenning van de maximale waarde, dus de pSSI is ingesteld op respectievelijk dag 14 of 28.
- * Aanhoudende orgaanfunctiestoornis of sterfte op dag 14 en 28 van de follow-up

- * Sterftecijfer op dag 28 en dag 90
- * SSI en pSSI exclusief de renale component
- * Individuele SSI-componenten (hemodynamisch falen, ademhalings- en nierfalen) met en zonder sterfte
- * Score voor sequentieel orgaanfalen (SOFA, Sequential Organ Failure Assessment)
 - Gemiddelde/maximale/totale dagelijkse SOFA-score tijdens verblijf op de afdeling Intensive Care
 - Verandering in SOFA-score binnen 48 uur
 - Delta SOFA-score, gedefinieerd als maximale t.o.v. minimale SOFA tijdens verblijf op de afdeling Intensive Care
 - SOFA-3 (score beperkt tot cardiovasculaire, ademhalings- en nierfunctie)
- * Verbetering in nierfunctie door verandering in penKid en creatinine (dag 3 * dag 1, dag 7 * dag 1)
- * Duur van verblijf op de afdeling Intensive Care/in het ziekenhuis
- * Veranderingen van functionele en andere parameters tijdens verblijf op de afdeling Intensive Care (MAP, creatinine, PaO₂/FiO₂, bloedlactaat, vochtbalans, MR-proADM, ontstekingsmarkers PCT, IL-6)
- * Vasopressorgebruik (geneesmiddel, hoogste/laagste dosis, duur)
- * Levenskwaliteit volgens Euro-QoL-5 (dag 28 en dag 90)
- * Vitale parameters (hartslag, bloeddruk)

Eindpunten voor farmacokinetisch subonderzoek (met slechts 80 patiënten):

bepalen van PK sleutelparameters, met inbegrip van:

- * Piekplasmaconcentraties (C_{max})
- * Systemische blootstelling (AUC)
- * Distributievolume (V)
- * Systemische klaring (CL)
- * Eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis wordt gedefinieerd als een levensbedreigende orgaandisfunctie die veroorzaakt wordt door een verstoorde reactie van het lichaam op een infectie. Orgaandisfunctie wordt gekenmerkt door een acute verandering van 2 totale SOFA scorepunten als reactie op een infectie. Septische shock is een bepaalde vorm van sepsis waarbij verstoringen in de circulatie en veranderingen op cellulair/metabool niveau kunnen leiden tot een substantiële verhoging van de mortaliteit. Patiënten met septische shock worden gekenmerkt door een aanhoudende hypotensie (verlaagde bloeddruk) waarbij er * ondanks adequate volumetoediening - nood is aan vasopressors om de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP = mean arterial pressure) boven 65 mmHg te houden en een serum lactaatsniveau van $> 2 \text{ mmol/L}$ (18 mg/dL) te verkrijgen. De mortaliteit in het ziekenhuis voor septische shock wordt geschat op 40%.

Een belangrijke factor in de pathogenese van sepsis en septic shock is Adrenomedulline (ADM). Er werd aangetoond dat ADM de stabiliteit van de bloedcirculatie direct en indirect kan beïnvloeden: ADM heeft directe chronotrofe en inotrofe effecten en het heeft een effect op de vasodilatatie. Verschillende in vitro en in vivo studies hebben aangetoond dat ADM een sleutel rol speelt bij de regulatie van de endotheliale permeabiliteit in sepsis.

Een mogelijk werkingsmechanisme voor het anti-ADM antilichaam ADRECIZUMAB wordt als volgt beschreven:

Omwille van zijn kleine grootte (ongeveer 6 kDa) is ADM in staat om vrij te bewegen tussen de bloedcirculatie en het interstitium. De binnenwand van de bloedvezels zijn bekleed met endotheel cellen. De gladde spiercellen daartegenover, maken geen direct contact met de bloedcirculatie, aangezien ze zich distaal bevinden aan de basale zijde van de endotheel laag. Er wordt verondersteld dat ADM, dat zich in de bloedcirculatie bevindt, een werking kan uitoefenen op de endotheelcellen om de permeabiliteit van de endotheelcellen te stabiliseren, maar dat het van hieruit geen direct vasodilaterend effect kan

uitoefenen op de gladde spiercellen. Enkel wanneer ADM zich in het interstitium bevindt, is ADM toegankelijk voor de gladde spiercellen.

Wanneer het anti-ADM antilichaam ADRECIZUMAB (HAM8101) in de bloedcirculatie wordt gebracht in een concentratie die veel hoger is dan dat van plasma ADM, dan zal de verdeling van ADM gewijzigd worden. ADRECIZUMAB, een IgG met een moleculair gewicht van meer dan 150 kDa, is te groot om vrij te bewegen tussen de bloedcirculatie en het interstitium.

Omwille van de snelle kinetica van ADRECIZUMAB bindt het snel aan ADM in de bloedcirculatie en **trekt** ADM, dat zich initieel in het interstitium bevindt, uit het compartiment naar de bloedcirculatie. Des te meer ADRECIZUMAB wordt toegediend, des te sterker het **trekkend** effect is en des te hoger de concentratie van het ADRECIZUMAB-ADM-complex in de bloedcirculatie. Omwille van deze herverdeling zal de ADM concentratie in het interstitium dalen en is er minder ADM aanwezig om een vasodilaterend effect uit te oefenen op de gladde spiercellen. Tijdens het ziekteproces van septische shock, bij sterke vasodilatatie en verlaagde bloeddruk, kan ADRECIZUMAB dus leiden tot een verlaging van de vasodilatatie door het teveel aan ADM uit het interstitium te trekken.

Tegelijkertijd neemt het niveau van het ADRECIZUMAB-ADM complex in de bloedcirculatie toe. Er wordt aangenomen dat dit functioneel relevant zou kunnen zijn. Omwille van de epitooop-specificiteit van ADRECIZUMAB voor het N-einde van ADM, is adrecizumab een speciaal anti-ADM antilichaam. Ondanks het feit dat het een antilichaam is met een hoge affiniteit, blokkeert zijn binding aan ADM niet de volledige functie van ADM. Het zorgt er enkel voor dat het gedeeltelijk de functie om een tweede boodschapper response uit te lokken, reduceert.

Het netto-effect van een toename van het ADRECIZUMAB-ADM complex in de bloedcirculatie aan één kant en slechts een gedeeltelijke inhibitie van ADM door binding met ADRECIZUMAB aan de andere kant, is dat er meer ADM activiteit zal zijn in de bloedcirculatie na toediening van ADRECIZUMAB dan zonder deze administratie. Het toegenomen netto-effect in de bloedcirculatie kan leiden tot een verhoogde stabiliteit van de endotheliale permeabiliteit.

Een bijkomend -gedeeltelijk en/of tijdelijk - effect van het binden van ADRECIZUMAB aan ADM in de bloedcirculatie zou kunnen zijn dat ADM zo beschermd is tegen proteolytische afbraak. Proteolytische degradatie van ADM vindt plaats aan het N-einde. Het is juist op deze plaats dat ADRECIZUMAB aan ADM bindt.

In overeenstemming met het voorgestelde werkingsmechanisme, is het plan om ADRECIZUMAB in de volgende dosis te geven:

ADRECIZUMAB in septische shock zou voor tenminste 7 dagen na éénmalige toediening effectief blijven ($T/2 \sim 15$ dagen). Vandaar dat er een ADRECIZUMAB dosis moet gekozen worden die leidt tot:

- a) Verhoging (in vergelijking met baseline) van plasma ADM immunoreactiviteit, gemeten met behulp van de bio-ADM test, voor minstens 7 dagen en
- b) ADRECIZUMAB plasmaniveaus die voor minstens 7 dagen in overvloed aanwezig zijn in vergelijking met endogeen ADM.

Ondanks het feit dat na toediening van ADRECIZUMAB van een minimale dosis van 0.2-0.4 mg/kg (gezonde muizen; Studie Nr. Safety-06) een initiële toename van de plasma ADM immunoreactiviteit werd waargenomen, was er minstens 2 mg/kg nodig om een verhoging van plasma ADM immunoreactiviteit te bekomen in vergelijking met baseline na 7 dagen (Fase 1a studie). Met een dosis van 2 mg/kg was de concentratie vrij ADRECIZUMAB boven 10 µg/mL. In een CLP muismodel (Studie Nr. CLP-09/3) waarbij dezelfde dosis werd gebruikt (2mg/kg), was zowel plasma ADM immunoreactiviteit als het niveau van vrij ADRECIZUMAB 7 dagen na toediening verhoogd. Daarom kan er geconcludeerd worden dat 2mg/kg ADRECIZUMAB als minimum dosis gekozen moet worden voor de geplande Fase II studie.

Doel van het onderzoek

Patiënten zullen onderzocht worden om de veiligheid en verdraagbaarheid alsook de klinische werkzaamheid van de behandeling na te gaan. Tijdens het verblijf op de afdeling Intensive Care zullen er metingen uitgevoerd worden om de klinische symptomen en data van laboratoriumtesten te verzamelen. Op deze manier wordt de veiligheid nagegaan en wordt de SOFA score bepaald, zolang de arteriële lijn op zijn plaats is voor de bepaling van PaO₂ / FiO₂. Voor de start van de infusie (dag 1) en binnen het tijdsbestek van 24 uur (+/- 10 uur) na het einde van de infusie (dag 2), 48 uur, 96 uur en 144 uur na het einde van de infusie (+/- 10 uur) of tussen geplande testen, indien eerder ontslagen van de afdeling Intensive Care (afhankelijk van wat eerst voorkomt) zullen bijkomende bloedmonsters genomen worden voor laboratoriumtesten voor de bepaling van ADM (voor infusie) en de biomarker MR-proADM en inflammatoire biomarkers PCT, IL-6 en penKid.

Het primaire doel van deze fase II studie is om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ADRECIZUMAB in patiënten met septische shock na te gaan. De huidige fase II studie wordt uitgevoerd om een relevante daling van de 28-dagen mortaliteit door ADRECIZUMAB na te gaan. Aan de andere kant is er uit de studies in diermodellen ook gebleken dat ADRECIZUMAB de orgaanfunctie kan verbeteren. De verbetering in de orgaanfunctie is meetbaar op dagen met relevante orgaanondersteuning (hart, nier, ademhaling) op de afdeling Intensive Care.

Onderzoekopzet

Het is een dubbelblind, placebogecontroleerd, dosisbepalend, multicentre, gerandomiseerd bewijs-van-concept fase II onderzoek waarbij er 2 dosissen ADRECIZUMAB onderzocht worden in patiënten met vroege septische shock en een

bio-ADM plasma concentratie > 70 pg/mL bij opname.

Vroege septische shock wordt gedefinieerd als een levensbedreigende orgaandysfunctie die veroorzaakt wordt door een verstoorde reactie van het lichaam op een gekende of verwachte infectie. Het gevolg is een daling van de gemiddelde arteriële bloeddruk <65 mmHg, waarbij men ongevoelig is voor volumetoediening en nood heeft aan vassopressors. Vroeg wordt gedefinieerd als een maximum van < 12 uur tussen het begin van het cardiovasculair orgaanfalen (start gebruik vasopressor) en de toediening van ADRECIZUMAB. De ongevoeligheid voor volumetoediening wordt gedefinieerd als een gebrek aan response bij een toediening van 30 mL vloeistof per kilogram lichaamsgewicht of volgens de evaluatie van de onderzoeker bij onvoldoende hemodynamische resultaten.

Driehonderd patiënten met vroege septische shock en een plasmaconcentratie van bio-ADM > 70 pg/mL uit chirurgische, medische en gemengde ICU's van verschillende Europese centra zullen worden gerandomiseerd in deze fase II studie. Het concept is gebaseerd op observaties uit de klinische observatiestudie AdrenOSS-1. In deze studie hadden 201 van de 291 patiënten met septische shock en een bio-ADM concentratie > 70 pg/mL een 28-dagen sterftcijfer van ongeveer 35% in vergelijking met 84 van de 291 patiënten met een bio-ADM concentratie < 70 pg/mL die een 28-dagen sterftcijfer van 23% vertoonden. Alle patiënten zullen worden behandeld volgens de ***International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock***.

Driehonderd patiënten met vroege septische shock zullen gerandomiseerd worden in 2 behandelingsgroepen en één controlegroep. Nadat het proefpersoneninformatie- en toestemmingsformulier wordt getekend door de patiënt of de wettelijk toegewezen vertegenwoordiger en het resultaat van de plasma-ADM concentratie (> 70 pg/mL) bekend is, zullen de in- en exclusiecriteria nagegaan worden via een gecentraliseerde procedure. Indien de patiënt voldoet aan de in- en exclusiecriteria, zal de patiënt willekeurig ingedeeld worden (randomisatie 1:1:2; 4-blokrandomisatie per centrum) in de behandelgroep (2 of 4 mg/kg) of de placebo controlegroep.

De patiënten die ingedeeld zijn in de behandelgroep krijgen een éénmalige dosis ADRECIZUMAB als een intraveneuze infusie gedurende ongeveer 1 uur. Patiënten die worden ingedeeld in de controlegroep krijgen een placebo als intraveneuze infusie gedurende ongeveer 1 uur.

Patiënten zullen onderzocht worden om de veiligheid en verdraagbaarheid alsook de klinische werkzaamheid van de behandeling na te gaan. Tijdens het verblijf op de afdeling Intensive Care zullen er metingen uitgevoerd worden om de klinische symptomen en data van laboratoriumtesten te verzamelen. Op deze manier wordt de veiligheid nagegaan en wordt de SOFA score bepaald, zolang de arteriële lijn op zijn plaats is voor de bepaling van PaO₂ / FiO₂. Voor de start van de infusie (dag 1) en binnen het tijdsbestek van 24 uur (+/- 10 uur) na het einde van de infusie (dag 2), 48 uur, 96 uur en 144 uur na het einde van

de infusie (+/- 10 uur) of tussen geplande testen, indien eerder ontslagen van de afdeling Intensive Care (afhankelijk van wat eerst voorkomt) zullen bijkomende bloedmonsters genomen worden voor laboratoriumtesten voor de bepaling van ADM (voor infusie) en de biomarker MR-proADM en inflammatoire biomarkers PCT, IL-6 en penKid.

Er wordt verwacht dat de rekrutering van de patiënten binnen 24 maanden zal afgerond zijn.

Een interim analyse zal worden uitgevoerd wanneer 50% van de patiënten (n= 150) de studie na dag 28 afgerond hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen behandeld worden volgens de >International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock>. Patiënten die in aanmerking komen (bevestigd door centrale controle) zullen gerandomiseerd worden (1:1:2) naar ADRECIZUMAB behandelingsarm (2 mg/kg), ADRECIZUMAB behandelingsarm B (4 mg/kg) of naar placebo als controlegroep. Patiënten toegewezen aan de behandelingsgroep A of B zullen een eenmalige dosis ADRECIZUMAB toegediend krijgen via intraveneuze infusie van ongeveer 1 uur. Patiënten toegewezen aan de controlegroep zullen placebo toegediend krijgen via intraveneuze infusie van ongeveer 1 uur. Zolang de patiënten op de afdeling Intensive Care bevinden, zullen metingen van klinische symptomen plaatsvinden en laboratoriumresultaten verzameld worden om veiligheidsredenen en voor bepaling van de SOFA-score. Aanvullende bloedmonstering voor centrale laboratoriumanalyses zullen uitgevoerd worden voor de start van de infusie (dag 1) en 24 uur, 48 uur, 96 uur en 144 uur na het einde van de infusie (+/- 10 uur) of tussen geplande testen, indien eerder ontslagen van de afdeling Intensive Care (afhankelijk van wat eerst komt) na het einde van de infusie voor meting van biomarkers. De SOFA-score en de componenten daarvan zullen dagelijks worden bepaald voor alle patiënten gedurende het hele verblijf op de afdeling Intensive Care (28 dagen of tot ontslag, afhankelijk van wat eerst komt). Aan twee voorwaarden moet worden voldaan: dagelijkse meting van bloedplaatjes en dagelijkse beoordeling van bloedgasanalyse (BGA) uit arterieel bloed. De follow-up van de veiligheid van elke patiënt zal beginnen op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier en voortgezet worden gedurende 90 dagen na toediening van de kortstondige infusie van het onderzoeksmiddel. In geselecteerde onderzoekscentra zal een PK subonderzoek worden uitgevoerd om het profiel van ADRECIZUMAB te bepalen bij 80 gerandomiseerde patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Studiegerelateerde testen zullen plaatsvinden bij screening, toediening van studiemedicatie en om de veiligheid en verdraagbaarheid van het onderzoeksmiddel na te gaan zoals beschreven in het onderzoeksschema (protocol pagina 14 figuur 1, pagina 16 figuur 2, pagina 17 figuur 3).

Meer details over de specifieke studieprocedures zijn terug te vinden in het protocol vanaf pagina 40.

Gedurende het verblijf van de patiënten op de afdeling Intensive Care, zullen metingen van klinische symptomen plaatsvinden en laboratoriumresultaten verzameld worden om veiligheidsredenen en voor bepaling van de SOFA-score, zolang de arteriële lijn op zijn plaats is voor de bepaling van PaO₂ / FiO₂. Aanvullende bloedmonstering voor centrale laboratoriumanalyses zal uitgevoerd worden voor de start van de infusie (dag 1) en binnen een tijdsbestek van 24 uur (+/- 10 uur) na het einde van de infusie (dag 2). Verdere tijdstippen voor bloedafname volgen op 48 uur, 96 uur en 144 uur na het einde van de infusie (+/- 10 uur) of tussen geplande testen, indien eerder ontslagen van de afdeling Intensive Care (afhankelijk van wat eerst komt) voor de meting van ADRECIZUMAB, inflammatoire biomarkers en cardiale biomarkers. De SOFA-score en de verschillende componenten zal dagelijks gemeten worden voor alle patiënten gedurende het verblijf op de afdeling Intensive Care tot dag 28 of ontslag (afhankelijk wat eerst voorvalt). De follow-up van de veiligheid van elke patiënt zal beginnen op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier en voorgezet worden gedurende 90 dagen na toediening van de kortstondige infusie van het onderzoeksmiddel.

Bloedmonsters zullen gecollecteerd worden om de volgende biomarkers te bepalen voor de start van de infusie (dag 1) en binnen het tijdsbestek van 24 uur (+/- 10 uur) na het einde van de infusie (dag 2), als ook op 48 uur, 96 uur en 144 uur na het einde van de infusie (+/- 10 uur) of tussen geplande testen, indien eerder ontslagen van de afdeling Intensive Care (afhankelijk van wat eerst komt): bio-ADM, MR-pro-ADM, inflammatoire biomarkes PCT, IL-6 en penKid. EDTA bloed, 2 monsters van 7 mL inhoud (dit resulteert in ongeveer de helft plasmavolume) zal op elk tijdstip gecollecteerd worden.

In geselecteerde onderzoekscentra zal een PK subonderzoek worden uitgevoerd om het profiel van ADRECIZUMAB te bepalen bij 80 gerandomiseerde patiënten. Bloedmonsters (elke keer 2mL EDTA bloed) zullen genomen worden voor ADRECIZUMAB toediening en tijdens dag 1 na 30 minuten en na 24 uur, 48 uur, 96 uur, 144 uur en 648 uur na het einde van de infusie (+/- 10 uur) of tussen geplande testen, indien eerder ontslagen van de afdeling Intensive Care (afhankelijk van wat eerst komt) (tijdens het verblijf op de afdeling Intensive Care of op dag 28, in geval de patiënt voor dag 28 werd ontslagen uit de afdeling Intensive Care).

Er zullen geen patiëntendagboekjes moeten ingevuld worden.

De *Euro-QoL-5 Quality of Life Short Form* moet ingevuld worden op de dag van ontslag van de Intensive Care (dag 2 tot dag 28 of ontslag, afhankelijk wat het eerst komt), en op follow-up dag 28. Patiënten zullen opgebeld worden door het centrum van de onderzoeker op follow-up dag 90 na het einde van de infusie met de studiemedicatie voor het invullen van de Quality of Life vragenlijst tijdens het telefooncontact.

Contactpersonen

Publiek

Adrenomed AG

Neuendorfstraße 15A
Hennigsdorf b. Berlin 16761
DE

Wetenschappelijk

Adrenomed AG

Neuendorfstraße 15A
Hennigsdorf b. Berlin 16761
DE

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)

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming door patiënt of wettelijke aangewezen vertegenwoordiger (volgens landspecifieke regelgeving)
2. Mannelijke en vrouwelijke patiënt, leeftijd $\geq$ 18 jaar.
3. Lichaamsgewicht 50 kg - 120 kg
4. Bio-ADM-concentratie > 70 pg/ml
5. Patiënt met vroege septische shock (begin van vasopressorthapie < 12 uur)
6. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve

- zwangerschapsserum of urine zwangerschapstest afleggen voor randomisatie
7. Een zeer effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt gedurende 6 maanden na de start van het onderzoek door vrouwen in de vruchtbare leeftijd en seksueel actieve mannen.
8. Geen zorgbeperking

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Moribund
2. Bestaande instabiele toestand (bv. een recente hersenbloeding of -infarct, een recent acuut instabiel myocardiinfarct (allemaal < 3 maanden), congestief hartfalen * NYHA-klasse IV)
3. Patiënten die cardiopulmonale resuscitatie nodig hadden in de laatste 4 weken vóór evaluatie voor rekrutering
4. Ernstige COPD met chronische zuurstofbehoefte thuis (GOLD IV)
5. Orgaan- of beenmergtransplantatie gedurende de afgelopen 24 weken
6. Ongecontroleerde ernstige bloeding (* 2 eenheden bloed / bloedplaatjes in de afgelopen 24 uur). De rekrutering kan overwogen worden als de bloeding gestopt is en de patiënt voor het overige in aanmerking komt
7. Ongecontroleerde hematologische / oncologische maligniteiten
8. Absolute neutropenie < 500 per μ l
9. Ernstige chronische leveraandoening (Child-Pugh C)
10. Systemische schimmelinfectie of actieve tuberculose
11. Neuromusculaire stoornissen die een weerslag hebben op de ademhaling/spontane ventilatie
12. Brandwonden > 30% van het lichaamsoppervlak
13. Plasmaferese
14. Vrouwen die borstvoeding geven
15. Deelname aan een klinisch onderzoek met een ander experimenteel geneesmiddel tot 4 weken voorafgaand aan de inclusie
16. Niet bereid of in staat om volledig geëvalueerd te worden voor alle follow-upbezoeken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-03-2018
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HAM8101
Generieke naam:	Adrecizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2019
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
EudraCT	EUCTR2016-003883-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03085758
CCMO	NL61059.091.17