

Continu lage dosis subcutane lidocaïne voor de behandeling van symptomen van COVID-19. Een gerandomiseerd gecontroleerd open-label fase III-onderzoek.

Gepubliceerd: 14-05-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Om het effect van lidocaïne op de belangrijkste symptomen van COVID-19 te bepalen.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet van toepassing

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

ARDS, corona virus, COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Julius Clinical

Overige ondersteuning: Dutch Covid-19 Lungdisease Action foundation (DCLA foundation)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ARDS, COVID-19, Lidocaïne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepalen van de klinische verbetering van de patiënten binnen 5 dagen na de randomisatie in de behandelgroep vergeleken met de controlegroep.

Secundaire uitkomstmaten

- Vermindering van de mediane tijd tot klinische verbetering.
- Reductie van het aantal patiënten met progressie naar ARDS in de behandelingsgroep in vergelijking met de controlegroep.
- Indien van toepassing, vermindering van de opnameduur in de behandelgroep in vergelijking met de controlegroep.
- Indien van toepassing, vermindering van de duur van mechanische beademing en vermindering van de duur van ICU-verblijf in de behandelingsgroep in vergelijking met de controlegroep. Sterftecijfer bij 28 dagen en 3 maanden na opname.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De COVID19-pandemie is een grote uitdaging geworden voor landen en mondiale instellingen om te beheersen. Patiënten worden met ademhalings symptomen opgenomen op de algemene afdeling en op de IC, waardoor de maximale capaciteit van ziekenhuizen binnen enkele weken wordt overschreden. De belangrijkste complicatie van een COVID-19-infectie is ademhalingsfalen en acute respiratory distress syndrome (ARDS). Binnenvallende virale pathogenen in de luchtwegen veroorzaken cellulaire stress. Dit veroorzaakt een enorme exocytose van ATP, wat resulteert

in hoge extracellulaire ATP-concentraties. Aanvankelijk stimuleert dit de purinerge P2Y2- en P2X4-receptoren, wat resulteert in een korte periode van exocytose van oppervlakte actieve stoffen, maar naarmate de ATP-niveaus blijven stijgen, worden

de P2X4- en P2Y2-receptoren ongevoelig voor het voorkomen van normale afgifte van oppervlakteactieve stoffen. Op een bepaald moment overschrijden de extracellulaire niveaus van ATP de onderste drempel voor de activering van de P2X7 extracellulaire ATP-receptoren (P2X7R's) die zich op het celoppervlak van de aangeboren immuuncellen bevinden. Dit veroorzaakt een pro-inflammatoire respons van

de aangeboren immuniteit, gevolgd door een massale afgifte van inflammatoire mediators en cytokine-storm. De resulterende vasculaire lekkage en longoedeem veroorzaken de desaggregatie en inactivering van longsurfactant, een sleutelement in de pathogenese van ARDS, eindigend in alveolaire collaps en verminderde gasuitwisseling. De omzetting van extracellulair ATP door ectonucleotidasen in adenosine activeert de verschillende adenosinereceptoren (d.w.z. adenosinereceptor A1 - AdoRA1, AdoRA2A, AdoRA2b en AdoR3). Dit leidt tot secundaire immuunonderdrukking, de basis van het compensatoire anti-inflammatoire respons-syndroom (CARS), soms gevolgd door longfibrose. Hier stellen we voor om de P2X7R te richten bij COVID-19 ARDS-patiënten met lidocaïne. Lidocaïne is algemeen bekend en wordt gebruikt als een veilig analgeticum. Het deactiveert snelle spanningsafhankelijke Na⁺-kanalen en beperkt de transmissie van neuronen. Het is echter ook beschreven als een krachtige en selectieve P2X7R-remmer. Zowel na farmacologische remming als bij P2X7R knock-out muizen is de overleving bij ARDS verhoogd in preklinische modellen. We veronderstellen dat lidocaïne een ontstekingsremmend effect heeft dat kan worden gebruikt om progressie naar ARDS te voorkomen en om ARDS bij COVID-19-patiënten te behandelen. Tenslotte heeft het anti-nociceptieve middel lidocaïne een duidelijk voordeel ten opzichte van andere immunosuppressiva, aangezien het voornamelijk hyperactiviteit van het aangeboren immuunsysteem als doelwit heeft door remming van de P2X7-receptor. Corticosteroïden resulteren bijvoorbeeld in een brede immunosuppressie die het vermogen om de virale infectie te bestrijden vermindert, terwijl gehumaniseerde monoklonale antilichamen (d.w.z. tocilizumab en anakinra) worden gevreesd vanwege hun ernstige bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Om het effect van lidocaïne op de belangrijkste symptomen van COVID-19 te bepalen.

Onderzoekopzet

Fase III open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek om de klinische werkzaamheid van continue lage dosis subcutane lidocaïne aan te tonen om de belangrijkste symptomen te verlichten bij patiënten met COVID-19 die

(ziekenhuis)opname vereist.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De in dit onderzoek gebruikte IMP is lidocaïne. Lidocaïne wordt toegediend als een subcutane oplaaddosis van 1 mg / kg, gevolgd door een continue subcutane lidocaïne-infusie van 1 mg / kg / uur. De behandelingsduur is 21 dagen of (indien van toepassing) tot ontslag, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de controle-arm krijgen standaardzorg.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon zal een middel krijgen waarvan nog niet bekend is of dit effectief is in het bestrijden van symptomen van COVID-19. Er bestaan echter op dit moment weinig alternatieven. Er zijn risico's die mogelijk kunnen voorkomen: naar verluidt kan een metaalsmaak in de mond optreden na een lokale injectie van lidocaïne. Type I (anafylactische reactie) en type IV overgevoeligheid voor lidocaïne zijn zeer zeldzaam. Andere nadelige effecten van lidocaïne (centraal zenuwstelsel, hart-, ademhalings- en allergische effecten) worden uitsluitend veroorzaakt door plasmaconcentraties boven 5 µg / ml (0,021 mmol / L). Voorbeelden van gevallen met overlijden veroorzaakt door een overdosis lidocaïne en een anafylactische reactie zijn weergegeven in tabel 5 (paragraaf 6.3.2 in het protocol). Men dient in gedachten te houden dat de plasmaconcentraties van lidocaïne, zelfs na toediening van de aanbevolen doses via de juiste route, onvoorspelbaar kunnen zijn wanneer de eliminatie van lidocaïne door de lever en de nieren, zoals hierboven vermeld, verstoord is. Omdat bijwerkingen uitsluitend voorkomen bij hoge bloedconcentraties, verwachten we in dit onderzoek geen ernstige bijwerking van lidocaïne te ervaren. Kleine bijwerkingen (metaalsmaak in de mond, duizeligheid, enz.) Kunnen worden teruggedraaid door de behandeling met lidocaïne te staken of door een lagere dosis toe te dienen. Verder is de dagelijkse belasting laag. De proefpersoon moet dagelijks een vragenlijst invullen voor maximaal 21 dagen of ontslag (wat eerder komt).

Contactpersonen

Publiek

Julius Clinical

Broederplein 41-43
Zeist 3703CD
NL

Wetenschappelijk

Julius Clinical

Broederplein 41-43
Zeist 3703CD
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)

1. Elke patiënt (of de wettelijk gemachtigde vertegenwoordigers van de patiënt) moet een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) ondertekenen waaruit blijkt dat hij / zij het doel en de procedures voor dit onderzoek begrijpt, bereid is aan het onderzoek deel te nemen en alle geplande bezoeken bij te wonen en bereid en in staat zijn om alle studiegerelateerde procedures na te leven en zich te houden aan de verboden en beperkingen zoals gespecificeerd in het protocol.
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar.
3. Acute ziekte met een positieve test voor COVID-19.
4. Patiënten met symptomen van COVID-19 die zijn opgenomen op de ICU, de ziekenhuisafdeling of in een verpleeghuis wonen, komen in aanmerking voor opname in het onderzoek. Als een patiënt met spontane ademhaling verslechtert en mechanische beademing nodig heeft na opname, blijft de patiënt in het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Patiënten bekend met allergie of overgevoeligheid voor lidocaïne, xylocaïne of lignocaïne.
2. Patiënten met ernstige hypoalbuminemie (verminderde binding van geneesmiddel aan eiwitten),
3. Patiënten met mogelijk verminderde eliminatiesnelheid van lidocaïne:
 - a. Ernstige lever- en nierstoornissen
 - b. Gebruik van bepaalde medicijnen: erytromycine, bètablokkers, ciprofloxacine, cimetidine, clonidine, amiodaron of fenytoïne.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lidocaine HCL CF 100 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie
Generieke naam:	LIDOCAINEHYDROCHLORIDE 0-WATER
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Afgewezen

Datum: 14-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2020-001895-13-NL
CCMO	NL74026.041.20