

# Continu lage dosis subcutane lidocaïne voor de behandeling van longontsteking bij COVID-19-patiënten. Een gerandomiseerd gecontroleerd (RCT) open-label fase III-onderzoek.

Gepubliceerd: 22-04-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het verdwijnen van de belangrijkste symptomen van de door COVID-19 veroorzaakte longontsteking binnen 5 dagen na de start van de continue lage dosis subcutane infusie van lidocaïne bij 50% van de patiënten. De verlichting van deze symptomen moet ten...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Afgewezen             |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten      |
| <b>Type aandoening</b>      | Luchtweginfecties     |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49706

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Niet van toepassing

### Aandoening

- Luchtweginfecties

### Synoniemen aandoening

corona virus, COVID-19

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Stichting Dutch Covid-19 Lidocaine ARDS

**Overige ondersteuning:** Stichting Dutch Covid-19 Lidocaine ARDS

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** COVID-19, Lidocaïne, Pneumonie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Fase III open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) om de klinische werkzaamheid van continue lage dosis subcutane lidocaïne aan te tonen om de belangrijkste symptomen te verlichten bij patiënten met door COVID-19 geïnduceerde longontsteking die ziekenhuisopname vereist en die tijdens het onderzoek geen mechanische beademing nodig hebben inclusie.

### Secundaire uitkomstmaten

1. Vermindering van tijd tot klinisch herstel (TTCR) gedefinieerd als verdwijning van dyspneu, terugkeer van koorts tot normale lichaamstemperatuur en verlichting van hoest in de behandelingsgroep vergeleken met de controlegroep.
2. Vermindering van de progressie naar ARDS na opname in het ziekenhuis bij patiënten met bevestigde COVID-19 ARDS met 50% in de behandelingsgroep vergeleken met de controlegroep.
3. Vermindering van het ziekenhuisverblijf in de behandelgroep vergeleken met de controlegroep. Bovendien, vermindering van de duur van mechanische beademing en vermindering van de duur van IC-verblijf bij patiënten die verslechteren en mechanische beademing nodig hebben na opname in het onderzoek, in de

behandelingsgroep in vergelijking met de controlegroep.

4. Verbetering van de ernst van de ziekte (delta qSOFA van min 2 punten of van \*2 punten naar <2 punten) of de kwaliteit van leven (delta EQ-5D-3L van min 3 punten) binnen 72 uur na de start van de behandeling met lidocaïne in de behandelingsgroep vergeleken met de controlegroep.
5. Verbetering van het sterftecijfer bij 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<sup>+</sup>-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**

Het verdwijnen van de belangrijkste symptomen van de door COVID-19 veroorzaakte longontsteking binnen 5 dagen na de start van de continue lage dosis subcutane infusie van lidocaïne bij 50% van de patiënten. De verlichting van deze symptomen moet ten minste 48 uur worden gehandhaafd.

## **Onderzoeksopzet**

Fase III open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) om de klinische werkzaamheid van continue lage dosis subcutane lidocaïne aan te tonen om de belangrijkste symptomen te verlichten bij patiënten met door COVID-19 geïnduceerde longontsteking die ziekenhuisopname vereist en die tijdens het onderzoek geen mechanische beademing nodig hebben inclusie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Onder normale omstandigheden kunnen stabiele plasmaspiegels van lidocaïne van 0,5 tot 2 mcg / ml (ruim onder de toxische niveaus van plasmaconcentraties van 5 mcg / ml of hoger) worden bereikt met een continue subcutane infusie van 1,5 mg / kg / uur. 1. Subcutane oplaaddosis van 1 mg / kg (lidocaïneconcentratie 10 mg / ml). 2. Gevolgd door een continue subcutane lidocaïne-infusie van 1,5 mg / kg / uur (lidocaïneconcentratie 10 mg / ml). 3. De lidocaïne-infusie wordt stopgezet bij ontslag uit het ziekenhuis of na maximaal 30 dagen tijdens ziekenhuisopname. 4. De patiënt in de controle-arm krijgt geen aanvullende behandeling en moet actief worden belet om tijdens opname continue subcutane of continue intraveneuze infusie van lidocaïne te krijgen. Er zijn geen bezwaren tegen een incidentele bolustoediening van lidocaïne als verdovingsmiddel of anti-nociceptivum bij chirurgische ingrepen.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting voor de patiënt zal minimaal zijn.

Risico's:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- \* Lage bloeddruk

- \* Misselijkheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- \* Gevoel van Spelden en naaldprikken

- \* Duizeligheid

- \* Trage hartslag

- \* Hoge bloeddruk

- \* Braken

## Contactpersonen

### Publiek

Stichting Dutch Covid-19 Lidocaine ARDS

Barbara Strozzilaan 101

Amsterdam 1083HN

NL

### Wetenschappelijk

Stichting Dutch Covid-19 Lidocaine ARDS

Barbara Strozzilaan 101

Amsterdam 1083HN

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. Leeftijd \* 18 jaar
2. ARDS bevestigd met radiografisch bevestigde pneumonie en een positieve test voor COVID\*19.
3. Patiënten die met spontane ademhaling worden opgenomen in het ziekenhuis komen in aanmerking voor het onderzoek.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten bekend met allergie of overgevoeligheid voor lidocaïne, xylocaïne of lignocaïne.
2. Behandeling met Ivermectin. Naar verluidt remt Ivermectin de in-vitro replicatie van SARS-1 CoV-2.
3. Behandeling met methylprednisolon als sepsistherapie.

## 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:       | Xylocaine                                        |
| Generieke naam: | Lidocaïne                                        |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 22-04-2020       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Afgewezen           |                  |
| Datum:              | 28-04-2020       |
| 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     | NL73809.041.20         |