

Een onderzoek naar de veiligheid, verdraagzaamheid tolerantie en klaring van M6229 na toediening in patiënten met sepsis.

Gepubliceerd: 21-06-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken of M6229 veilig en werkzaam is bij patiënten met sepsis. Het onderzoek zal bestaan uit meerdere fases, waarvan dit de eerste fase betreft (fase 1 studie). Het hoofddoel van deze eerste fase is om te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51932

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HistoSeps

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

ernstige infectie leidend tot orgaanschade, Sepsis

Aandoening

Sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Health Holland TKI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I study, histonen, M6229, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

1. Effecten van M6229 op anti-coagulatie, bepaald door verandering in aPTT op verschillende tijdstippen tijdens en na infusie met M6229

Farmacokinetiek:

1. Plasma farmacokinetische parameters van M6229. De volgende parameters zullen worden bepaald door non-compartmentale analyse: C_{max}, C_{ss}, AUC, Clearance, terminal half-life and distributievolume.

Effectiviteit:

1. Verandering in histon plasmawaarden tijdens en na infusie met M6229

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid:

1. Incidentie van excessieve anti-coagulante effecten:
 - a. Klinisch bewijs of de verdenking op ernstige niet-chirurgische bloeding, gedefinieerd als de toediening van 2 of meer bloedproducten in de eerste 24 uur

na start infusie;

b. aPTT > 90 seconden.

2. Bijwerkingen die worden beschouwd als zeker of waarschijnlijk gerelateerd aan infusie met M6229, zoals gespecificeerd in het protocol;

3. Veranderingen in labwaarden die worden beschouwd als zeker of waarschijnlijk gerelateerd aan infusie met M6229;

4. Veranderingen in vitale parameters die worden beschouwd als zeker of waarschijnlijk gerelateerd aan infusie met M6229;

5. Veranderingen in QTc tijd die worden beschouwd als zeker of waarschijnlijk gerelateerd aan infusie met M6229.

Farmacokinetiek:

1. Urine farmacokinetische parameters van M6229.

Effectiviteit:

1. Verandering in plasma waarden van andere biomarkers (van inflammatie en coagulatie/fibrinolyse) voor en op verschillende tijdpunten na M6229 toediening;

2. Correlatie tussen histon plasmawaarden en andere biomarkers met M6229 plasma waarden (PK/PD);

3. Klinische uitkomsten: orgaandysfunctie (gebaseerd op SOFA score, ARDS, AKI, leverfunctie), orgaanondersteuning (mechanische ventilatie, nierfunctie vervangende therapie, vasopressie), IC en ziekenhuis mortaliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks overlijden in Nederland ongeveer 3500 mensen aan sepsis, daarmee is het doodsoorzaak nummer 3. Patiënten die sepsis overleven hebben vaak nog jarenlang last van lichamelijke en geestelijke klachten. Op dit moment bestaat de behandeling van sepsis voornamelijk uit het toedienen van antibiotica en het ondersteunen van orgaanfuncties.

De schade aan organen en weefsels bij sepsis wordt onder andere veroorzaakt doordat bepaalde eiwitten (histonen) vrijkomen in de bloedbaan. Deze histonen kunnen onschadelijk gemaakt worden door binding aan heparine. Hoge dosering van heparine is beperkt door de remmende werking van heparine op de bloedstolling met bloedingsneiging tot gevolg. Heparine is een medicijn met een remmende werking op de bloedstolling, die dat veel gebruikt wordt bij verschillende aandoeningen waarbij het bloed teveel stolt. M6229 is een speciaal ontwikkelde vorm van heparine, die veel minder effect heeft op de bloedstolling in vergelijking met normale heparine. Hierdoor kan er hoger gedoseerd worden en daarmee, maar wel nog effectiever de histonen onschadelijk maakt.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om uit te zoeken of M6229 veilig en werkzaam is bij patiënten met sepsis. Het onderzoek zal bestaan uit meerdere fases, waarvan dit de eerste fase betreft (fase 1 studie). Het hoofddoel van deze eerste fase is om te kijken hoe veilig M6229 is als het aan patiënten met sepsis op de intensive care gegeven wordt. M6229 wordt hierbij in verschillende sterktes doseringen getest. Daarnaast zal gekeken worden of het middel werkzaam is en in welke mate het middel de schadelijke eiwitten (histonen) histonen wegvangt.

Buiten dit onderzoek om kan M6229 nog niet worden voorgeschreven door artsen. M6229 is namelijk nog niet eerder bij mensen gebruikt. Het is wel in het laboratorium getest, en ook op dieren. Daarnaast is er ruime ervaring met toediening van andere soorten heparines bij patiënten met sepsis waarbij er een positief effect lijkt te zijn bij toediening bij sepsis. Deze studie in proefpersonen is noodzakelijk om gegevens te verzamelen van M6229 in de mens. Het verzamelen van gegevens in de mens is verplicht om het onderzochte middel op de markt te kunnen brengen. De resultaten van dit onderzoek zullen (geanonimiseerd) gepubliceerd worden in een wetenschappelijk tijdschrift.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I open label multicenter klinische studie naar de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van M6229 in kritiek zieke patienten met sepsis.

Er zal gebruik worden gemaakt van een modified continual reassessment methode (mCRM) met escalatie overdose control (EWOC) om potentiële dosis gerelateerde off-target farmacologische effecten op coagulatie (aPTT) te controleren. Daarnaast wordt via deze methode de aangeraden dosis van M6229 geïdentificeerd voor verdere onderzoeken. De mCRM en EWOC dosis aanbevelingen worden enkel gebaseerd op het modelleren van de waarschijnlijkheid dat aPTT boven de 90 seconde stijgt. Deze trial zal plaats vinden op de intensive care units van Amsterdam UMC, locatie AMC en Maastricht UMC+. Er zullen maximaal 26 patienten worden geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van M6229 gedurende 6 uur

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Patienten krijgen standaard intensive care zorg volgens de surviving sepsis guidelines. Ze zullen voor deze studie een aantal additionele bloedafnames ondergaan via een reeds ingebracht infuus. Daarnaast zal urine worden opgeslagen welke uit de urine katheter wordt afgenomen. Deze urinekatheter is standaard zorg op de intensive care en daardoor geen additionele belasting voor de patient. De belasting is daarmee minimaal.

Omdat M6229 nog niet eerder is getest op mensen zijn er risico's op bijwerkingen.

Bijwerkingen kunnen zijn:

- Bloedingen
- Trombocytopenie (verlaagd aantal bloedplaatjes)
- Lokale irritatie ter plaatse van toediening (roodheid, bultjes, eczeem)
- Hyperkaliëmie (te veel kalium in het bloed)
- Allergische reactie
- Verhoogde leverwaarden

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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. Mannelijke of vrouwelijke patienten ≥ 18 jaar oud.
2. Getekend informed consent door de patiënt of wettelijk vertegenwoordiger.
3. Gediagnosticeerd met sepsis, zoals gedefinieerd door de Sepsis-3 criteria als een levensbedreigende orgaandysfunctie veroorzaakt door een gedysreguleerd host-response op een infectie.
4. De patiënten moeten geïncubeerd worden binnen 72 uur na IC-opname voor sepsis of binnen 72 uur nadat sepsis is gediagnosticeerd op de IC. M6229 moet binnen 84 uur na IC opname voor sepsis of binnen 84 uur na sepsis diagnose op de IC worden toegediend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten waarbij levensverlengende interventies worden gestaakt.
2. Borstvoeding of zwangerschapswens binnen 28 dagen na deelname aan de studie
3. Vrouwen in de vruchtbare levensfase met een positieve zwangerschapstest
4. Klinische verdenking of bevestiging van virale hemorragisch shock syndroom,

incl dengue fever.

5. Verhoogd bloedingsrisico

6. Gebruik van

a. niet gefractioneerde heparine om een trombotisch event te behandelen binnen 12 uur voor infusie

b. LMWH 24 uur voor infusie.

c. Warfarine

d. DOAC gebruik in de afgelopen 3 dagen.

e. Thrombolyserende therapie afgelopen 3 dagen

f. IIb/IIIa inhibitoren binnen 7 dagen voor inclusie.

7. Bevestigd antifosfolipide syndroom

8. Bekende vis allergie.

9. Reanimatie in de afgelopen 7 dagen

10. Lever falen gedefinieerd als Child-Pugh Score Class C

11. ASAT en/or ALAT >5x boven de boven grens van normaal

12. Extracorporeale membraan oxygenatie (ECMO)

13. Long embolie of diep veneuze trombose

14. Levensverwachting van minder dan 24 uur.

15. Deelname weigering van behandelend arts.

16. Bekende allergie tegen ongefractioneerde heparine

17. Deelname in ander onderzoek naar medicatie of onderzoek met dezelfde uitkomstmaat.

18. Elke klinische conditie die in de ogen van de onderzoeker niet veilig zou zijn met het doorlopen van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-04-2022

Aantal proefpersonen: 26

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: M6229
Generieke naam: M6229

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23213
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-000328-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05208112
CCMO	NL77116.000.21
OMON	NL-OMON23213