

Veiligheid en preliminaire werkzaamheid van Alkalische Fosfatase bij ernstige brandwondenpatiënten

Gepubliceerd: 14-07-2021 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het primaire doel van deze studie (MAP4B-veiligheid) is om de veiligheid vast te stellen van de toediening van het therapeutische middel Alkalische Fosfatase (AF) bij ernstige brandwonden patiënten opgenomen op de Intensive Care. Secundair doel is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52814

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid van AP bij ernstige brandwonden (MAP4B)

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

brandwonden

Aandoening

brandwonden

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rode Kruis Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Alloksys BV. ,Brandwondenstichting,Subsidie van Health Holland-Stichting Life Sciences Health - TKI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alkalisch fosfatase, Brandwonden, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid uitgedrukt in aantal van '(serious) adverse events' binnen 30 dagen na aanvang van AF behandeling is het primaire eindpunt. 'Adverse events' worden gedefinieerd als ongebruikelijke verschijnselen die bij een patient optreden tijdens de studie, of ze nu gerelateerd zijn aan AF of niet. Dit houdt dus ook in koorts zonder focus, huiduitslag en andere tekenen van een allergische reactie (die verdacht beschouwd worden door de behandelend arts) en zullen genoteerd worden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zullen de dagelijks bepaalde inflammatoire markers zijn (macrofagen, neutrofielen granulocyten, cytokine concentraties) en dagelijks routine laboratorium onderzoek en klinische parameters zoals hartfrequentie, MAP, sepsis criteria, kweken, Hb, PCT, CRP, leucocyten aantal, kreatinine en lactaat.

Verder zal er naar duur van opname ziekenhuis en IC worden gekeken, de duur tot wondgenezing (>95%), aantal chirurgische procedures, ziekenhuis mortaliteit en 30-dagen mortaliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de veiligheid en de toediening van het nieuwe klinische therapeutische middel Alkalische Fosfatase te onderzoeken bij ernstige brandwonden patiënten om de inflammatoire respons te remmen. Hierdoor zullen nieuwe behandelingsstrategieën zich kunnen ontwikkelen om brandwondenzorg te verbeteren en de kwaliteit van leven bij de ernstige verbrande patiënten en mogelijk zelfs andere ziektebeelden gepaard gaande met fibrose en hyperinflammatie.

Ernstige brandwonden kunnen levensbedreigend zijn. Tijdens de eerste dagen zal er een ernstige shock met een systemische inflammatoire respons ontstaan en is er een hoog risico op sepsis. Het eerste stadium van behandeling is met name gefocust op overleving, resuscitatie en stabilisatie van de patient naar een stadium waarin de patient niet langer levens bedreigd is. Nadat de patient gestabiliseerd is kan men zich richten op wondgenezing. In dit project focussen wij met name op de eerste fase van brandwonden, waarbij patienten een enorme SIRS reactie maken en een hoog risico op sepsis hebben. Tot op heden waren farmaceutische interventie mogelijkheden voor ernstige brandwonden beperkt. De hypothese is dat het therapeutische product AP veilig kan worden toegepast bij ernstige brandwonden patienten en dat het product voorlopige effectiviteit laat zien door afname van concentraties van inflammatoire markers (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, and IL-18) in vergelijking met de reguliere zorg.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie (MAP4B-veiligheid) is om de veiligheid vast te stellen van de toediening van het therapeutische middel Alkalische Fosfatase (AF) bij ernstige brandwonden patienten opgenomen op de Intensive Care.

Secundair doel is om het voorlopig effect vast te stellen van het therapeutische middel Alkalische Fosfatase (AF) bij ernstige brandwonden patienten opgenomen op de Intensive Care en daarbij het reduceren van de inflammatoire markers.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase IIa studie in 10 patienten (MAP4B-veiligheid). Als controle groep/ referentie waarden van de reguliere inflammatoire respons bij IC-brandwonden patienten worden data van de SLIB-studie gebruikt: in 2016 startte de Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, het brandwondencentrum Rode kruis Ziekenhuis Beverwijk en de VUmc een prospectieve observationele cohort studie, genaamd: Systemic and local inflammation in burn wound patients (SLIB study, CCMO registration no. NL56217.094.15). Het doel van deze studie was om de inflammatoire reactie van de lokale brandwond te

onderzoeken en de systemische reactie over het klinisch beloop. In het MAP4B project zullen de data van de SLIB studie als controle groep worden gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke patient zal AF behandeling ontvangen (dagelijkse dosis van 10.000 units iv); met een duur van 7 dagen. Tijdens de studie periode (van opname tot ontslag met een maximum van 30 dagen) zal er een extra buis bloed (5ml) worden afgenomen tegelijkertijd met de dagelijkse bloedafname. Eenmaal per dag gedurende de periode dat de patiënt de studiemedicatie krijgt (IC of zaal als patient eerder dan 7 dagen naar zaal overgaat) en/of is opgenomen op de Intensive Care; en op zaal (na stoppen studiemedicatie) eenmaal per week tot aan ontslag uit het ziekenhuis met een maximum van 30 dagen.

Inschatting van belasting en risico

In patienten met ernstige brandwonden wordt vaak een ernstig systemische inflammatoir respons syndroom (SIRS) gezien. bRESCAP staat erom bekend deze reactie te dempen en geeft mogelijk opbouw van de integriteit van membranen. Aangezien AF een eiwit is dat is betrokken bij de normale fysiologie, zijn er geen te verwachten bijwerkingen.

In klinische settings is AF getest bij patiënten met sepsis en (cardiopulmonale bypass) cardiothoracale chirurgie. In deze laatste setting zorgde AF voor een afname van pro-inflammatoire markers en verminderde morbiditeit en mortaliteit (APPIRED studie). Deze uitkomsten moeten nog gepubliceerd worden.

In een gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie met septische patiënten op de ICU, werd start met nierfunctie vervangende therapie verminderd met 50%, terwijl de patiënten die dialyse nodig hadden dit korter nodig hadden. Daarbij was de nierfunctie na 1 maand significant beter in de AF groep dan in de placebo groep met een gemiddelde klaring van 100 ml/min versus 70 ml/min. Er werden geen veiligheid bezwaren gerapporteerd in 4 klinische trials.

In 2018 werd er in de JAMA een multicenter multinationale placebo gecontroleerde studie met recombinant AF bij sepsis geïnduceerde acute nierinsufficiëntie gepubliceerd. Hoewel er geen statistische significantie was op het primaire eindpunt (AUC endogene creatinine klaring op dag 7), was er een duidelijke statistische significante verbetering van de creatinine klaring op dag 28 (+19ml/min vergeleken met placebo) en een verminderde mortaliteit vergeleken met de standaard zorg.

Contactpersonen

Publiek

Rode Kruis Ziekenhuis

Vondelstraat 13
Beverwijk 1942 LE
NL

Wetenschappelijk

Rode Kruis Ziekenhuis

Vondelstraat 13
Beverwijk 1942 LE
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)

- diep tweede of derde graads acute thermale brandwonden van ten minste 15% TVLO
- opname op de brandwonden ICU
- leeftijd ≥ 18
- Geschreven informed consent door patiënt of wettelijk vertegenwoordiger

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Inclusie in een andere interventie trial
- Patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Patienten die een kortere levensverwachting hebben dan 24 uur
- Patienten met chemische brandwonden
- Patients die bekend zijn met een immuungecompromiteerde status door ziekte,

zoals HIV met een CD4 getal van minder dan 200 cells/mm, neutropene patiënten (<0.5 x 10⁹/l) of een medische behandeling met immunosuppressieve effecten

- Patiënten met een vergevorderd leverfalen bevestigd met een Child-Pugh C
- Patiënten met een actieve hematologische maligniteit

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-09-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	bRESCAP
Generieke naam:	Alkalische Fosfatase

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29043
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-004826-12-NL
CCMO	NL74421.029.20
Ander register	NL8754

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-07-2023
Datum resultaten gemeld: 04-07-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
04-07-2024

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File