



Telefon 28938168
Direkte 38673057

REFERAT

Møde i: COP:TRIN styrekomité og projektgruppe
Dato: 20. august 2020
Kl.: 16-18.00
Sted: AHH: Hvidovre, Møderum 3
Deltagere **NOH: Hillerød:** Andrea Browatzki, Rikke Holmen Overgaard, Marie Lavesen Karlsson
Bispebjerg Hospital: Helle Frost Andreassen
Aalborg UH: Ulla Møller Weinreich
Hvidovre Hospital: Charlotte Suppli Ulrik, Charlotte Sandau, Julie Janner, Mia Moberg, Ejvind Frausing Hansen, Kjell Håkansson
Roskilde Sygehus: Pradeesh Sivapalan (også HGH)
Rigshospitalet (Genomisk): Rasmus Lykke Marvig
Patientrepræsentant: Merete Raaschou
Herlev-Gentofte Hospital (lunge): Josefin Eklöf, Pradeesh Sivapalan (også RS), Jens-Kristian Bomholt-Riis, Christian Rønn, Ema Rastoder, Vibeke Gottlieb, Anne Dorthe Nielsen, Alexander Jordan, Marianne Hestad, Peter Kamstrup, Raza Sayed, Torgny Wilcke, Karin Armbruster, Howraman Meteran, Jens-Ulrik Jensen
Herlev-Gentofte Hospital (Palliation): Kristoffer Marså
Rigshospitalet: Hjertecenteret: Jørn Carlsen, Michael Perch
Herlev-Gentofte Kardiologisk: Tor Biering-Sørensen

I alt: 32 til mødet. 23 til middag.

COP:TRIN styrekomitémøde

1. Velkommen

Prof. Charlotte Ulrik bød velkommen.

2. TRIALS og substudier

Dataindhentning og arbejde:

Overordnet: Der arbejdes med at reducere registrerings- og GCP-monitorering-queries betydeligt. Strategien indeholder bl.a.:

- at nøjes med at registrere det som er nødvendigt (!)
- at benytte de danske registre som har en meget præcis opgørelse af indlæggelseslængde og dødsfald+tidspunkt.
- i samarbejde med spørgeskema-eksperter (Torquil Watt) at designe spørgsmål som patienten selv besvarer i et låst format + velkendte spørgeskemaer.

a. Substudier til CORTICO-COP og andre kortikosteroid-studier

Pradeesh Sivapalan fortalte om resultaterne af

- Knoglemarkørstudiet (CORTICO-COP) (revisionsfase)
- Binyreinsufficiensstudiet (revisionsfase)
- Ide og design til meta-analyse af REDUCE og CORTICO-COP (pågående)
- KOL exa diagnose og prognose biomarkør-studier (ekstracellulær matrix markører + andre) – pågående
- CORTICO-COP og Pradeeshs PhD-studie – et godt eksempel på nyttig videnskab der opstår som substudie til et RCT /PhD.

b. COPERNiCOS (Eos-vejledt ICS reduktion og azithromycin)

Christian Rønn, PhD-studerende:

Protokol er udviklet af Coptrin-styrekomiteén over ca. 1 år. Der er opnået VEK godkendelse, datatilsynsgodkendelse. 7 afdelinger (Bispebjerg, Esbjerg, Herlev-Gentofte, NOH-Hillerød, AHH (Hvidovre), Næstved, Roskilde) har indtil nu meldt sig til. Der er åbent for tilmelding af et par afdelinger mere i DK. Ambition om 2-3 internationale sites. 444 ambulante KOL-patienter skal indgå, heraf skal 160 bronkoskoperes til mikrobiota-undersøgelser. Laboratorie bliver *Institute of Clinical Molecular Biology* som oprenser prøver og kører 16S-ribosomal RNA analyse og bioinformatik vil blive varetaget inkl. tolkning af *Biomcare*.

c. CODEX P – 1: Observationsdel: Koagulation, tromber og variabel pulmonaltryk hos patienter med indlæggelseskrævende (svær) KOL exacerbation

Pradeesh Sivapalan, post doc. Studiet skal undersøge koagulationsforhold, endotelskade, trykforhold og andre fysiologiske parametre hos KOL patienter henhv. under akut exacerbation og i stabil fase senere. Status: rekrutterer (har haft pause under første COVID-19 bølge). Der er funding (NNF grant). Mål: 250 KOL patienter som bliver undersøgt med TEG-analyser, biokemisk koagulationsanalyse, endotel-analyse, ekkokardiografi mm. Tæt samarbejde med kardiologer (Tor Biering-Sørensen gruppe).

d. CODEX P – 2: Interventionsdel A: “hypercoagulable” patienter med KOL exacerbation randomiseres til NOAK vs. Placebo (for at undgå VTE og AMI og deraf følgende pludselig død)

Jens-Ulrik Jensen: Rationalet blev diskuteret. KOL-patienter med exacerbationer har en forholdsvist høj dødelighed. KOL-diagnose øger risiko for lungeemboli meget betydeligt (absolut risiko ved exacerbation ca. 20%). ”Stabil-fase” D-dimér er forbundet med LE og overlevelse hos raske og hos KOL-patienter. Der skal inkluderes patienter med KOL GOLD C/D inkl. 1 hospitalsindlæggelse seneste 12 mdr, D-dimér ≥ 0.35 FEU mg/L i stabil fase. Intervention forventet: apixaban 2,5 mg x 2 i 12 mdr. Status: Funding kan delvist hentes ved at studiet overlapper med CODEX P RCT (nedenfor). Der arbejdes med at få rabat på medicin/placebo. Forventet 198 deltagere. Feasibility analyse når studiet har rekrutteret i 12 mdr.

e. CODEX P – 3: Interventionsdel B: Phosphodiesterase-5 inhibitor til KOL-patienter med ”variabelt pulmonaltryk” (højt under exacerbation)

Pradeesh Sivapalan: Rationalet blev gennemgået. Inklusion vil ske i forbindelse med ”stabil-fase” ekkokardiografi ca. 1 md efter indlæggelse med KOL exacerbation og inkluderet i CODEX P observationsstudie. Kun patienter med markant ændring i TR gradient vil blive inkluderet (præcise kriterier vil fremgå af lommekort mv). Patienter der har dokumenteret ”reversibel pulmonal hypertension” vil blive randomiseret til sildenafil vs. standard care (open-label).

3. Status på COVID-studier, herunder ”ProBe-COVID” + nye muligheder mht. internationale netværk – ”hvornår kommer 2. bølge ?” /

Jens-Ulrik Jensen: Rationale, baggrund og status for ProBE-COVID RCT’et blev gennemgået, fokus på hydroxychloroquins effekt på intracellulær pH og dennes betydning for coronaviridae’s livscyklus. Status er at studiet rekrutterer aktivt, men langsomt pga. COVID-19 situationen i DK. Der er rekrutteret 78 patienter i studiet.

Studiegruppen har besluttet at fortsætte, da ProBE-COVID og andre studier ikke har vist sikkerhedsproblemer, og da ”normal max dosis” af hydroxychloroquin ikke testes i andre RCT’er. De webpublicerede og journal-publicerede RCT’er har brugt 50 – 300% over de anbefalede max doser + ofte en ”loading dosis” på ca. 1500 – 2400 mg.

Der er således stadig en mulighed for en ”U-formet” sammenhæng, som der er med mange lægemidler. Ved 113 patienter laves planlagt interimanalyse (om 35 patienter) og der tages stilling til futility/feasibility (udover sikkerhed og effekt).

Det blev nævnt at ProBe-COVID data og biobank er blevet tilbudt, mod videnskabelig aktie, at indgå i et internationalt samarbejde om genom-analyser.

4. Fremtidig COVID-19 forskning: Langtids Follow up nationalt og internationalt:

Louise Tønnesen, post doc: Et konsortium bestående af styrekomitéerne fra ProBe-COVID, INSIGHT, Credid, Covid-Steroid, HOT-ICU, Tocivid, Rascovid og ECHOVID er dannet. Medlemmer af disse projektgrupper får en andel i dette. Dette er ikke ment som konkurrence til bestående projekter, men som et supplement, hvor baselinedata om patienterne forventes at være af høj kvalitet. Styrekomitéen besluttede at dette initiativ skal koordineres med de øvrige initiativer, især for at undgå ”dobbeltundersøgelser”.

5. Status på TARGET ABC + genetisk substudie

Josefin Eklöf, post doc: TARGET ABC (RCT om *Pseudomonas* eradikation hos KOL-patienter). Rekruttering går langsomt, primært pga. den mindre prævalens der findes i DK ift. den rapporterede i international litteratur (4% i DK vs. opgørelser der har vist 5-20%). 40 patienter er inkluderet.

Det blev besluttet ved seneste styrekomitémøde i COP:TRIN (januar 2020) at udvide inklusion til at gælde patienter med bronkiektasier og astma, som har *Pseudomonas aeruginosa* positiv dyrkning. Samtidig tilpasse primært effektmål til at patientgrundlaget har anderledes demografi mv.

Dette er nu gennemført. Josefin sender de reviderede materialer ud og sørger for implementering på sites.

TARGET ABC genetikdelen. Josefin Eklöf gennemgik kort resultater fra det genetiske studie af *Pseudomonas aeruginosa* hos KOL-patienter som har deltaget i TARGET ABC.

Mere til næste møde.

6. DATO FOR NÆSTE MØDE

Provisorisk sat til onsdag d. 20. januar 2021. Invitation inkl. sted og klokkeslæt følger.

7. Middag:

Blev afholdt på restaurant ”Arti´kok” i Hvidovre. Dejlig med, godt selskab. JU forsøger at danne budget til min. 2 gange årligt, optimalt ved alle styrekomitémøder, at COP:TRIN styrekomité og projektgruppe kan spise sammen på en OK restaurant så vi også får hygget lidt.

MANGE TAK for et virkeligt godt møde med en hyggelig stemning og megen kreativitet.

Jens-Ulrik /24. august 2020