



Telefon 28938168  
Direkte 38673057

## REFERAT

Møde i: COP:TRIN styrekomité og projektgruppe  
Dato: 20. januar 2021  
Kl.: 16-18.30  
Sted: Zoom  
Deltagere **Patientrepræsentant:** Merete Raaschou  
**NOH: Hillerød:** Andrea Browatzki, Marie Lavesen Karlsson  
**Aalborg UH:** Ulla Møller Weinreich  
**Aarhus Universitetshospital:** Elisabeth Bendstrup, Kathrine Bock.  
**Hvidovre Hospital:** Charlotte Suppli Ulrik, Julie Janner, Mia Moberg, Ejvind Frausing Hansen, Nina S. Godtfredsen, Kjell Håkansson, Freja Stæhr Holm, Maria Heidemann  
**Manchester (Withenshawe):** Jørgen Vestbo  
**Roskilde Sygehus:** Pradeesh Sivapalan (også HGH), Truls Ingebrigtsen  
**Rigshospitalet (Genomisk):** Rasmus Lykke Marvig  
**Esbjerg Sygehus:** Torben Tranborg Jensen  
**Bispebjerg:** Stine Johnsen  
**Herlev-Gentofte Hospital (lunge):** Josefin Eklöf, Pradeesh Sivapalan (også RS), Anna Kjær Kristensen, Christian Rønn, Ema Rastoder, Vibeke Gottlieb, Katja Bergenholz, Anne Dorthe Nielsen, Alexander Jordan, Dorthe Høgsberg, Christina Bergsøe, Marianne Hestad, Peter Kamstrup, Raza Ul-Mohsin, Torgny Wilcke, Mohamad Saaed, Karin Armbruster, Jens-Kristian Bomholt-Riis, Howraman Meteran, Rikke Holmen Overgaard, Imane Achir Alispahic, Jens-Ulrik Jensen  
**Herlev-Gentofte Hospital (Palliation) / REHPA:** Kristoffer Marså  
**Rigshospitalet: Hjertecenteret:** Jørn Carlsen, Michael Perch  
**Odense Universitetshospital (Odense og Svendborg):** Christian B. Laursen, Sofie Johansson, Thilde Ellingsgaard, Vibeke Muff Sørensen  
**Herlev-Gentofte Kardiologisk:** Tor Biering-Sørensen

I alt: 49 til mødet.

# COP:TRIN styrekomitémøde

## 1. Velkommen

Kort intro / Jens-Ulrik

## 2. TRIALS og substudier

### a. COPERNiCOS (Eos-vejledt ICS reduktion og azithromycin lavdosis)

v/ Christian Rønn, PhD-studerende + junior Rønn:

Status: Protokol er udviklet af Coptrin-styrekomitéen over ca. 1 år. VEK OK, Datatilsyn OK, Finansiering OK. Medicin: Stort arbejde gennem flere måneder – nu – løsning i sigte via Glostrup Apotekeren Kristian Østergaard Andersen.

#### Sites:

Esbjerg, Herlev, Aarhus, Vejle, Gentofte, NOH-Hillerød, AHH (Hvidovre), AHH Amager, Næstved, Roskilde. Afsøges muligheder på: Aalborg, Antwerpen (afventer COVID nedgang).

Sample Size: 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*.

Ph.d.-studerende Peter Kamstrup er vikar for Christian Rønn, under dennes barsel. Chr Rønn er tilbage d. 1. april 2021.

Status: Initieringsmøder i februar er planlagt for Gentofte og Hvidovre. Initiering af øvrige sites i de kommende måneder.

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

v/ Ph.d.-studerende Ema Rastoder og post doc Pradeesh Sivapalan.

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).

#### Sites:

HGH Gentofte, HGH Herlev, AHH Hvidovre, OUH Odense. Afsøges muligheder på Aarhus UH + Aalborg. Kardiologisk samarbejdspartner der er tæt inde over er afgørende for opsætning.

Status: Rekrutterer.

**c. TROMBO-COP (CODEX P – 2): Interventionsdel A: “hypercoagulable” patienter med KOL exacerbation randomiseres til DOAK (apixaban lavdosis vs. Placebo (for at undgå VTE og AMI og deraf følgende pludselig død))**

v. Peter Kamstrup, Ph.d.-studerende. KOL-patienter med exacerbationer har en forholdsvis høj dødelighed. KOL øger risiko for lungeemboli meget betydeligt (absolut risiko 6-20%). ”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  $\geq 0.30$  FEU mg/L i stabil fase. Intervention forventet: apixaban 2,5 mg x 2 i 12 mdr.

Diskussionspunkt 1): Patientgrundlag? Hvis man går i dansk KOL amb har de fleste patienter GOLD C/D (dvs. 2 exa i samfund eller 1 på hospital) og øvre kvartil D-Dimér svarer til at det er 25%.

Der blev stillet spørgsmål ved om ikke de fleste af disse får AK behandling i forvejen.

Efter mødet blev disse data fundet i DR KOL. Det svarer til ca. 9-10% af den danske DR-KOL population, der i forvejen får DOAK eller Vitamin K antagonist.

Herudover skal man ekskludere dem med ADP hæmmer indikation i forvejen.

Samlet skøn: ca. 20% af alle danske KOL-patienter som er tilknyttet et specialistambulatorium, vil være kandidater.

Der er i øjeblikket ca. 17.000 aktive patienter i DR-KOL (går i dansk KOL amb). Således ca. 3400 kandidater (20% af de aktive). Nogle vil sige nej, men ikke alle.

Sample size – se nedenfor: 400 (øget).

Feasibility: Der vil være patienter nok. Økonomien er delvist (men ikke fuldkommen) på plads. PhD-studie/koordinator, GCP og opfølgning er finansieret. + lidt af medicinen. Der mangler ca. 1.5 mio. Rabat afsøges (Jørgen Vestbo forhandler)

Diskussionspunkt 2): Outcome Days alive and out of hospital på 365 dage. Er det klinisk relevant nok? Og: er det virkelig mere følsomt, når der tælles på 1 år?

Beslutning: Prøve at afsøge mulighed for mere relevant outcome.

Efter mødet: Sample size beregning på ”All cause mortality 365 dage”. Forudsætninger: Mortalitet på 1 år for danske ambulante KOL-patienter der har været indlagt seneste år: ca. 15%. D-dimér i øverste kvartil: Øger risikofaktor 2.5-3.0 (ref materiale). Kontrolgruppe mortalitet derfor 37.5-45%, ~ 38% i beregningen.

Effekt af intervention: nedsætte risiko for primært outcome med ca. 1/3.

Statistiske grænser for Type I fejl: 0.05 (2-sidet) og Type II fejl: 0.2 (svarende til Power på 0.8).

Sample size: 400.

Konklusion vedrørende primary outcome: All-cause mortality på dag 365.

Første sekundære outcome: Lungeemboli ved indlæggelse indenfor 365 dage (alle patienter i studiet får CT-angio /SPECT-CT ved enhver akut indlæggelse i observationsåret.

Andet sekundære outcome: Days alive and out of hospital 365 dage.

Status: Funding kan delvist hentes ved at studiet overlapper med CODEX P RCT (nedenfor). Der arbejdes med at få rabat på medicin/placebo.

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

Ema Rastoder og 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).

Diskussionspunkt 1): Er studiet feasible? Dette får vi et solidt grundlag for at vurdere via de første 50 patienter i observationsstudiet (se ovenfor). Hvis >20% af de patienter der screenes efter 1 måned lever op til inklusion, er studiet feasible.

Diskussionspunkt 2): Ekkokardiografiske mål for inklusion?: For WHO-klasse III PH er grænse for dette pr. invasiv us. sat ned fra 25 mmHg (MPAP) til 20 mmHG (MPAP). Det svarer til ~ ændring fra TR 40 mmHg til 32 mmHg. Ved at nedsætte grænsen får man flere patienter med, omvendt er antal events nok mindre i en mindre syg gruppe og der vil kræves større sample size, hvis TR grænse sættes ned.

Konklusion: Fastholde 40 mmHg grænse. Fastholde min. 5 mmHg ændring fra exa → stabil fase. Dette også ud fra betragtning om at studiet er et proof of concept studie. Efterfølgende studier, kan i givet fald at dette falder positivt ud, afklare om mindre syge patienter har glæde af behandlingen.

Diskussionspunkt 3): (gennemført i CODEX P gruppen): Sildenafil regime: Konklusion: 25 mg x 3. Patienten indlægges i ca. 16 timer til opstart.

### **3. Status på COVID-studier, herunder ”ProBe-COVID”**

Pradeesh Sivapalan og 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 livscyklus.

Status er at studiet har rekrutteret 117 patienter og således >50% af target sample size.

Pågående planlagt IA-1 foretages af Josefin Eklöf (post doc), Tobias Wirenfeldt Klausen (biostatistiker) og Alexander Jordan (stud.med).

EFTER STYREKOMITÈMØDET: Studiets DSMB, prof. John Hurst, London + prof. Philipp Schuetz (Basel) + prof. Bodil Steen Rasmussen (Aalborg) mødtes d. 29. januar 2021 kl. 16.30-17.30.

Anbefaling: De har anbefalet at studiet stoppes på baggrund af ”Futility”. Den postconditionelle power beregning som blev gennemgået ved SK mødet, viste sig at være 0.06 (langt under 0.2 som var grænse for futility).

Studiets ledelse: Jens-Ulrik Jensen, Pradeesh Sivapalan, Charlotte Suppli Ulrik anbefaler at dette følges. PS og JUJ udarbejder udkast til manuskript til publikation af de primære resultater (3. publikation efter protokol og statistikplan).

## **4. Status på TARGET ABC + genetisk substudie**

Josefin Eklöf, post doc og Imane Achir Alispahic: TARGET ABC (RCT om Pseudomonas eradikation hos KOL-patienter). Rekruttering skal øges 40 patienter er inkluderet.

Fra nu kan patienter med bronkiektasier og astma inkluderes. Hjemmebehandling etableres i de kommuner der tilbyder det.

Ny koordinator: Ph.d.-studerende Imane Achir Alispahic. Imane og Josefin holder møder og besøger sites i det omfang COVID-situationen tillader.

## **5. Josefins Ph.d. forsvar /afhandling**

Josefin Eklöf viste hovedresultater fra sin Ph.d.-afhandling som blev succesfuldt forsvaret i december (meget flot !!!)

## **6. DATO FOR NÆSTE MØDE**

20. maj 2021. Kalenderinvitation inkl. sted og klokkeslæt følger. Vi håber, man på det tidspunkt kan komme til at mødes fysisk og spise en middag bagefter.

## **6. Middag: Aflyst desværre på ”den lille virus”**

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

Jens-Ulrik /30. januar 2021