

# Het effect van tiotropium-bromide op het luchtwegverwijdende effect van een diepe inademing en luchtweg reactiviteit bij patienten met astma.

Gepubliceerd: 17-10-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Het doel van het onderzoek is het meten van de longfunctie, reactie van de luchtwegen op histamine en het luchtwegverwijdende effect van een diepe inademing voor, na 1 week behandeling en na 3 weken behandeling met tiotropium-bromide 18 mcg eenmaal...

|                             |                                             |
|-----------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                             |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON30190

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Tiotropium-bromide en luchtwegmechanica

### Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

### Synoniemen aandoening

allergische bronchitis, astma, astmatische bronchitis

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Subsidie van Boehringer Ingelheim.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** anticholinergica, astma, luchtwegreactiviteit, luchtwegverwijdende effect van diepe inademing

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair:

Verhouding tussen flow op maximale en partiele flow volume curve (M/P ratio) op 40% daling in de partiele flow.

Maximale dosis en respons op histamine

Verandering van de weerstand van het luchtwegsysteem door een diepe inademing na inhalatie van de laatste dosis histamine.

### Secundaire uitkomstmaten

baseline FEV1, FVC and FEV1/FVC ratio

Weerstand van het luchtwegsysteem op 8, 12 en 16 Hz voor en na de provocatietest

Reactantie van het luchtwegsysteem op 8, 12 en 16 Hz voor en na de provocatietest

PC20 histamine

PC40 histamine

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Bij gezonde personen kan een diepe ademteug opgewekte luchtwegvernauwing grotendeels opheffen. Bij patiënten met astma blijkt het luchtwegverwijdende effect van een diepe inademing verminderd of zelfs helemaal niet aanwezig. In sommige patiënten, meestal met ernstig astma, kan een diepe inademing zelfs leiden tot luchtwegvernauwing. Het afgenomen luchtwegverwijdende effect van een diepe inademing bij astma wordt doorgaans uitgelegd door een verstoorde overdracht van de trekkrachten die op de luchtwegen werken, of door een

verandering in de reactie van de luchtwegen en het gladde spierweefsel op de rek tijdens een diepe inademing. Echter, het mechanisme waardoor een diepe inademing zou kunnen leiden tot luchtwegvernauwing is nog niet opgehelderd. In vitro onderzoek naar de spiercel in de luchtwegen heeft aangetoond dat het regelmatig rekken van de spiercel noodzakelijk is om de cel in een flexibele en minder contractiele staat te houden. Het rekken van de spiercel in de luchtwegen, of de reactie van de spiercel op rek, kan veranderd zijn bij patiënten met astma. Chronische blockade van de muscarine receptoren door tiotropium-bromide kan ervoor zorgen dat de spiercel uit een gefixeerde stugge staat komt en meer flexibel en minder contractiel wordt. Dit zou ervoor zorgen dat rek van de luchtwegen tijdens ademhaling weer effectiever de contractiliteit van de spiercel kan verminderen en de het luchtwegverwijdende effect van een diepe inademing kan verbeteren. De hypothese van het onderzoek is dan ook dat 3 weken behandeling met een anticholinergicum de mate van bronchodilatatie na een diepe inademing verbetert. Tevens zal het de maximale response van de luchtwegen op histamine doen afnemen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is het meten van de longfunctie, reactie van de luchtwegen op histamine en het luchtwegverwijdende effect van een diepe inademing voor, na 1 week behandeling en na 3 weken behandeling met tiotropium-bromide 18 mcg eenmaal daags of placebo bij patienten met mild astma.

## **Onderzoeksopzet**

De long functie, weerstand van het luchtwegsysteem, reactie van de luchtwegen op histamine en luchtwegverwijding na diepe inademing zullen worden gemeten. Dit wordt gedaan voor de behandeling aanvangt, 1 week na behandeling en 3 weken na behandeling. Alle metingen zullen 180 minuten na inhalatie van 18mcg tiotropium-bromide of placebo worden uitgevoerd. De reactie van de luchtwegen op histamine wordt gedaan met een maximale dose-response provocatietest, waarbij de test wordt gestopt bij 50% daling van de longfunctie of na inhalatie van de maximale dosis (32 mg/ml). Tijdens de provocatietest wordt de longfunctie gemeten zowel na diepe als na minder diepe inademing, zodat het effect van de diepe inademing kan worden berekend. Tevens zal na de laatste dosis de weerstand van het luchtwegsysteem voor, tijdens en na een diepe inademing worden gemeten.

Na het eerste bezoek ontvangen de patienten de geblindeerde medicatie, die zij eenmaal daags op hetzelfde tijdstip zullen innemen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De ene groep (12 patienten) zal het werkzame middel tiotropium-bromide 18 mcg eenmaal daags gedurende 21 dagen ontvangen. De andere groep zal een placebo ontvangen. Het

onderzoek zal dubbelblind verlopen.

### **Inschatting van belasting en risico**

Er zullen in totaal 4 histamine provocatietesten met de bijbehorende longfunctiemetingen en weerstandsmetingen worden uitgevoerd per patient. Tevens wordt er eenmaal een huidpriktest gedaan en zullen er eenmalig vragen worden gesteld over de algemene gezondheid, specifieke luchtwegklachten en medicatiegebruik.

In totaal zal de proefpersoon 17 uur over een periode van 4 weken op de meetafdeling aanwezig zijn.

Er zijn geen noemenswaardige risico's aan het onderzoek verbonden. Bovendien zijn het allen testen die voor diagnostische redenen ook op de afdeling worden uitgevoerd. Er worden geen invasieve metingen gedaan.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Academisch Medisch Centrum

postbus 9600  
2300 RC Leiden  
Nederland

### **Wetenschappelijk**

Academisch Medisch Centrum

postbus 9600  
2300 RC Leiden  
Nederland

## **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)

18-40 jaar

Voorgeschiedenis van periodes van piepen en/of benauwdheid

FEV1 > 70% van voorspeld

Hyperreactief in standaard histamine provocatietest (PC20 histamine < 8 mg/ml)  
allergisch

niet rokend of ex-roker (ten minste 12 maanden gestopt en minder dan 5 pack years gerookt)

geen gebruik van inhalatiesteroiden gedurende 4 weken voor en tijdens de studie.

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

jonger dan 18 en ouder dan 40 jaar

Geen voorgeschiedenis van periodes van piepen en/of benauwdheid

FEV1 < 70% van voorspeld

Niet hyperreactief in standaard histamine provocatietest (PC20 histamine > 8 mg/ml)

Niet allergisch

rokend of ex-roker (minder dan 12 maanden gestopt en/of meer dan 5 pack years gerookt)

gebruik van inhalatiesteroiden gedurende 4 weken voor en tijdens de studie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek     |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd            |
| Blindering:      | Dubbelblind               |
| Controle:        | Placebo                   |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 01-01-2017  
Aantal proefpersonen: 24  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: spiriva  
Generieke naam: tiotropium-bromide  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-10-2006  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

## 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  | EUCTR2006-003385-34-NL |

**Register**

CCMO

**ID**

NL12584.058.06