

DNase inhalatie gericht op de perifere luchtwegen bij kinderen met chronisch obstructief astma.

Gepubliceerd: 11-07-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Primair doel: onderzoeken wat het effect is van behandeling met geïnhaled rhDNase gericht op de perifere luchtwegen op longfunctie bij kinderen met astma en een persisterend obstructieve longfunctie. Secundaire doelen: onderzoeken wat het effect is...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34039

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IDOL (Inhaled DNase in Asthmatic children with Obstructive Lung function)

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Roche Nederland B.V., unrestricted grant Roche Nederland B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, inhalatie, long functie tests, obstructie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is de verandering in FEF75.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de verandering in:

- Lung clearance index (LCI);
- Cumulatieve symptoom scores voor astma symptomen in de 2e week van de interventie. (o.a. kortademigheid, hoesten, verminderde inspanningstolerantie, gebruik van luchtwegverwijders etc.);
- FENO;
- Andere waarden uit de flow volume curve: FEV1, FVC, PEF.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de doelen van de farmacologische behandeling van astma is normalisering van de longfunctie[1-3]. Bij veel kinderen met astma die worden behandeld met inhalatie corticosteroïden (ICS) en geïnhaleerde b2-agonisten komt de longfunctie terug op (bijna) normale waarden[4]. Maar bij een gedeelte van de astmapatiënten blijft luchtwegobstructie bestaan[5, 6]. De pathogenese van deze persisterende obstructie is nog onduidelijk. In de pathogenese van luchtwegobstructie bij kinderen met astma spelen luchtwegwand ontsteking en oedeem, verhoogde tonus van spieren in de bronchuswand, toegenomen sputum volume, verhoogde viscoelasticiteit van het sputum en verminderde mucociliaire klaring een belangrijke rol. Aangezien absolute luchtwegweerstand bij kinderen hoger is dan bij volwassenen, is het waarschijnlijk dat mucus retentie significant bijdraagt aan luchtwegobstructie bij kinderen. Bij enkele patiënten met ernstig astma is dramatische verbetering beschreven na inhalatie van het mucolyticum rhDNase [7-9]. Tevens is uitgebreide

mucusplugging beschreven in autopsie- en biopsiestudies bij astma patiënten[10, 11].

Gebaseerd op bovengenoemde bevindingen, denken wij dat er aanvullend therapeutisch voordeel kan worden behaald door mucusplugging bij kinderen met astma te behandelen. Hypothese: rhDNase heeft een positief effect op longfunctie bij kinderen met astma en een persisterende luchtwegobstructie.

1. New NHLBI guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. Lippincott Health Promot Lett, 1997. 2(7): p. 1, 8-9.
2. The British Guidelines on asthma management 1995. Review and position statement. Thorax, 1997. 52(suppl1):s1-s21.
3. GINA, Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report, 2002.
4. Merkus, P.J., et al., Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. Eur Respir J, 2004. 23(6): p. 861-8.
5. Ranganathan, S.C., et al., Difficult asthma: defining the problems. Pediatr Pulmonol, 2001. 31(2): p. 114-20.
6. Chung, K.F., et al., Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. Eur Respir J, 1999. 13(5): p. 1198-208.
7. Durward, A., V. Forte, and S.D. Shemie, Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. Crit Care Med, 2000. 28(2): p. 560-2.
8. Patel, A., et al., Intratracheal recombinant human deoxyribonuclease in acute life-threatening asthma refractory to conventional treatment. Br J Anaesth, 2000. 84(4): p. 505-7.
9. Greally, P., Human recombinant DNase for mucus plugging in status asthmaticus. Lancet, 1995. 346(8987): p. 1423-4.
10. Chen, F.H., et al., Airway remodeling: a comparison between fatal and nonfatal asthma. J Asthma, 2004. 41(6): p. 631-8.
11. James, A.L., et al., Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. Eur Respir J, 2005. 26(3): p. 429-34.

Doel van het onderzoek

Primair doel: onderzoeken wat het effect is van behandeling met geïnhaleerd rhDNase gericht op de perifere luchtwegen op longfunctie bij kinderen met astma en een persisterend obstructieve longfunctie.

Secundaire doelen: onderzoeken wat het effect is van behandeling met geïnhaleerd rhDNase op LCI (lung clearance index), FENO waarden en symptoomscores bij kinderen met astma en een persisterend obstructieve longfunctie.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie interventie: behandeling met geïnhaled rhDNase. Alle patiënten worden 3 weken behandeld met rhDNase of 3 weken met placebo, gevolgd door een follow-up periode van 4 weken. In de follow-up periode gebruikt de patient alleen zijn/haar gebruikelijke astma medicatie (dus geen studie-medicatie). Na de 4 weken volgt nog één studiebezoek aan het ziekenhuis waarbij longfunctie wordt gemeten. Randomisatie bepaalt of een patiënt placebo of rhDNase krijgt.

Inschatting van belasting en risico

De doelgroep van deze studie zijn kinderen en geen volwassenen, omdat astma kenmerken, mechanismen en ernst leeftijdsspecifiek zijn. Ten eerste verschilt de presentatie van astma op de kinderleeftijd van die bij volwassenen. Bij kinderen wordt astma minder beïnvloed door andere pulmonale afwijkingen of verlies van elasticiteit van de long. Het klinisch beeld wordt bij kinderen vaak bepaald door reversibele luchtwegobstructie, in tegenstelling tot bij volwassenen. Kleine verbeteringen van luchtwegobstructie zijn bij kinderen makkelijker te herkennen en bovendien klinisch relevant. Ten tweede is luchtwegweerstand hoger bij kinderen dan bij volwassenen, door de andere geometrische factoren en luchtwegmechanica. Als mucus een rol speelt bij luchtwegobstructie, dan is het het meest waarschijnlijk dat dit optreedt bij kinderen, aangezien hun luchtweg diameter kleiner is en impactie van mucus daardoor sneller optreedt.

Kinderen die deelnemen aan deze studie worden thuis behandeld met één keer daags inhalatie van rhDNase of placebo. Ze komen vier keer naar het ziekenhuis voor een studiebezoek. Bij elk bezoek wordt longfunctieonderzoek gedaan. Dit onderzoek is niet-invasief en niet belastend. Daarnaast vragen we de kinderen (en hun ouders) om gedurende de 3 weken behandeling een dagboekje bij te houden over de astmaklachten.

De risico's verbonden aan deelname aan dit onderzoek zijn klein. RhDNase is een geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van mucus impactie bij CF-patiënten sinds 1994. Daarnaast wordt DNase uitgebreid gebruikt voor de behandeling van patienten met een atelectase ten gevolge van verschillende longziekten zoals PCD, asthma, RSV bronchiolitis of atelectase door mechanische ventilatie. Meerdere studies hebben aangetoond dat toediening van rhDNase aan kinderen voor chronische of acute luchtwegsymptomen veilig is. Serieuze of levensbedreigende bijwerkingen zijn niet beschreven. Bijwerkingen, het meest gerapporteerd in de CF studies, waren mild en omvatten pharyngitis,

rhinitis en heesheid. De bijwerkingen zijn vanzelf over gegaan.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 60
3015 GJ Rotterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 60
3015 GJ Rotterdam
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

leeftijd 6-18 jaar;
astma diagnose gesteld volgens GINA richtlijnen;
behandeling met ten minste 400 microg/dag gehaleerd budesonide of equivalent (dosis

constant sinds tenminste 6 maanden) en met bronchusverwijders zo nodig of dagelijks;
Klinisch stabiel astma bij gebruik van een constante dosis inhalatie corticosterioden (ICS);
Persisterende luchtwegobstructie vastgesteld m.b.v. long functie testen, gedefinieerd als:
o Dissociatie tussen FVC en FEF75 waarden: FEF75 ten minste 20% (absoluut %predicted)
lager dan FVC.
FVC normaal (gedefinieerd als FVC > 80% predicted).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

astma exacerbatie waarvoor opname in de afgelopen 3 maanden;
Intensive Care (IC) opname ivm astma in het afgelopen jaar;
huidige luchtweginfectie;
niet in staat zijn om instructies van de onderzoeker op te volgen;
niet in staat zijn om rhDNase te inhaleren;
bijkomende aandoeningen die inhalatietherapie kunnen beïnvloeden (cheilopalatoschizis,
ernstige trachea- of bronchomalacie);
neuromusculaire aandoeningen;
roken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-03-2007
Aantal proefpersonen:	60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Pulmozyme
Generieke naam: recombinant humaan DNase (rhDNase)
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2006-002337-20-NL

NL12582.078.06