

Een gerandomiseerd, dubbelblind, incomplete cross-over studie met 5 behandelingsarmen en 4 behandelingsperiodes om de effectiviteit te bepalen van een 6 weken durende behandeling met een vaste dosis combinatie (FDC) tiotropium + olodaterol (2.5 / 5* μ g; and 5 / 5 * μ g), geïnhaleerd met behulp van de Respimat® Inhaler, in vergelijking met tiotropium (5 * μ g), olodaterol (5 * μ g) en placebo (geïnhaleerd met behulp van de Respimat® Inhaler) op long hyperinflatie en uithoudingsvermogen tijdens een fietser

Gepubliceerd: 15-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het doel van het onderzoek is het beoordelen van het effect van de vaste dosiscombinatie tiotropium-olodaterol (2.5 / 5 μ g ; 5 / 5 μ g) na 6 weken behandeling op hyperinflatie van de longen (gemeten via de inademiingscapaciteit) en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37383

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FDC tiotropium+olodaterol en effect op hyperinflatie en uithoudingsvermogen

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

chronische obstructieve luchtwegaandoening, COPDS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, fietsergometrie, hyperinflatie / uithoudingsvermogen, tiotropium/olodaterol

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire onderzoeksvariabelen van deze studie zijn de inademingscapaciteit op een vastgesteld tijdstip (isotijd) en de tijd die de patient volhoudt om te fietsen bij een constante belastinggraad van 75% van de maximale belasting na zes weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten van de studie worden beoordeeld tijdens het verrichten van een fietsergometertest bij een constante belastinggraad:

- de intensiteit van ervaren ongemak tijdens ademhaling op een vastgesteld tijdstip tijdens het verrichten van een

fietsergometertest, na 6 weken behandeling.

- longfunctie waarden FEV1, FVC (dalwaarde en 1uur post-dose),
- inademingscapaciteit tijdens het verrichten van een fietsergometertest bij een constante belastinggraad: voor,tijdens en na de fietstest.
- intensiteit van ervaren ongemak tijdens ademhaling tijdens het verrichten van een fietsergometertest bij een constante belastinggraad: voor, tijdens, en na de fietstest.
- intensiteit van ervaren ongemak in de benen tijdens het verrichten van een fietsergometertest bij een constante belastinggraad: voor, tijdens, en na de fietstest.
- de reden van stoppen tijdens het verrichten van een fietsergometertest bij een constante belastinggraad (ongemak bij ademhaling, ongemak in de benen, ongemak bij ademhaling en in de benen, of andere) .

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de richtlijnen voor de behandeling van COPD wordt de behandeling met luchtwegverwijders met verschillende werkingsmechanisme aangeraden. Van vaste dosis combinatie kortwerkende anticholinergica en beta-2 agonisten is aangetoond dat ze werkzaam en veilig zijn en bovendien gebruiksgemak opleveren voor COPD patiënten. Eénmaal daagse vaste dosis combinaties van langwerkende anticholinergica en beta-2 agonisten zijn echter nog niet beschikbaar. Tiotropium bromide is geregistreerd als éénmaal daags langwerkend anticholinergicum voor de behandeling van COPD en zal in deze studie worden gecombineerd met een éénmaal daags langwerkend beta-2 agonist, olodaterol, dat nog in ontwikkeling is voor de behandeling van COPD.

Eerdere studies hebben aangetoond dat de vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol een betere luchtwegverwijding oplevert ten opzichte van elk van de afzonderlijke producten en ook veilig is. Bij deze studies met de

vaste dosis combinatie was de behandelingsduur echter niet langer dan 4 weken. De volgende stap is dus een verlenging van de behandelingsduur. Daarom wordt bij deze studie gekozen voor een behandelingsduur van 6 weken.

Bij het leveren van een inspanning komt de aandoening COPD juist extra tot uiting. Als gevolg van een verminderde longfunctie is er bij inspanning eerder sprake van benauwdheid en een verminderd prestatievermogen.

Deze studie is mede gebaseerd op het feit dat tiotropium bij COPD patiënten een vermindering oplevert van de ademhalingsbeperking tijdens normaal in- en uitademen. Dit wordt veroorzaakt door een vermindering in hyperinflatie van de longen.

Een verminderde hyperinflatie van de longen zal tijdens inspanning een vermindering opleveren in het ervaren ongemak bij ademhaling en dientengevolge een verbetering van de inspanningstolerantie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het beoordelen van het effect van de vaste dosiscombinatie tiotropium-olodaterol (2.5 / 5 µg ; 5 / 5 µg) na 6 weken behandeling op hyperinflatie van de longen (gemeten via de inademiingscapaciteit) en inspanningstolerantie (gemeten via het uithoudingsvermogen) tijdens het leveren van een inspanning bij een constante belastinggraad. Het effect op hyperinflatie van de longen en inspanningstolerantie wordt vergeleken met de behandeling met alleen tiotropium (5 *g) of olodaterol (5 *g), en met placebo.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit een screeningsfase van 2-3 weken, een behandelingsfase van 33 weken en een follow-up fase van 3 weken. De behandelingsfase bestaat uit 4 behandelingsperioden van elk 6 weken met een wash-out periode van 3 weken tussen twee behandelingsperioden. Tijdens elke behandelingsperiode krijgt iedere patiënt een verschillende behandeling.

De studie bevat 5 behandelingsarmen:

- vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 2.5/ 5 *g
- vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 5 / 5 *g
- tiotropium 5 *g
- olodaterol 5 *g, en
- placebo.

Iedere patiënt krijgt dus 4 van de 5 behandelingsarmen; er is dus sprake in een incomplete cross-over studie.

Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind incomplete cross-over studie.

Een interactieve voice response systeem (IVRS) zal worden gebruikt om te bepalen welke behandeling en welke behandelingsvolgorde iedere patiënt krijgt toebedeeld. Na de laatste behandelperiode te hebben afgerond, zal iedere patiënt nog gedurende 21 dagen worden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal daagse inhalatie van studiemedicatie met de Respimat® inhaler met (randomisatie 1:1:1:1:1) een van de volgende behandelingsarmen: - vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 2.5/ 5 >g - vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 5 / 5 >g - tiotropium 5 >g - olodaterol 5 >g, en - placebo. Daarnaast worden tijdens negen bezoeken longfunctiemetingen verricht en worden er in totaal 7 fietsergometertesten uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de duur van de studie worden 9 keer longfunctiemetingen verricht en 7 keer een fietsergometer test. In principe is er geen specifiek risico verbonden aan de longfunctietesten, hoewel de patiënt wel duizelig kan worden en last van hoofdpijn en/of kortademigheid kan krijgen als gevolg van het diep inademen en hard uitblazen tijdens de testen. Als dit het geval is kan de patiënt daarvoor behandeling krijgen.

Ook de fietstesten kunnen reacties opwekken zoals pijn op de borst, plotselinge veranderingen in de bloeddruk, verlies van coordinatie, verwardheid of ernstige kortademigheid. Ook kunnen veranderingen optreden in het ECG of in de vinger/oor clip die het zuurstof niveau in het bloed meet. De fietstest zal worden gestopt als zulke reacties optreden. Mogelijke complicaties of reacties die kunnen optreden zijn hartritmestoornissen, hartaanval, hartfalen en daling van de bloeddruk. Ook zijn spier/skelet problemen, ernstige vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen en pijn in het lichaam gemeld als symptomen die kunnen optreden tijdens inspanningstesten.

Tijdens de fietstesten wordt uw veiligheid voortdurend in de gaten gehouden door gekwalificeerd onderzoekspersoneel, inclusief een arts. Bovendien wordt voortdurend gelet op de zuurstofconcentratie in het bloed, de hartslag en op het ECG.

Tijdens de screeningsperiode zal bepaalde medicatie moeten worden uitgewassen. De patiënten krijgen voor deze periode alsook voor de gehele behandelingsfase Ventolin uitgereikt als rescue-medicatie. Daarnaast mag de patient ook nog Atrovent gebruiken tijdens de screeningfase alsook tijdens de wash-out periodes tijdens de behandelingsfase. Ook orale en inhalatie steroïden zijn toegestaan tijdens de gehele studie.

Ook het afnemen van bloed kan enig ongemak met zich meebrengen. Daarnaast zijn er nog enkele restricties voor de patiënt qua inname van voedsel en drinken als mede in het verrichten van lichamelijke inspanningen in de periode voor ieder bezoek.

De totale tijdsbelasting voor de patiënt bedraagt 29-37 uur.

Inhalatie van studiemedicatie kan ook bijwerkingen met zich meebrengen. De meest gemelde bijwerkingen zijn mild en van voorbijgaande aard.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
1817 MS Alkmaar
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
1817 MS Alkmaar
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)

- 1) Patient dient geïnformeerd te zijn conform ICH-GCP richtlijnen en voorafgaande aan deelname het toestemmingsformulier te hebben ondertekend.
- 2) Een diagnose van chronisch obstructieve longaandoening die voldoet aan de volgende spirometrische criteria:
 - een relatief stabiele luchtweg obstructie met een post-bronchusverwijder FEV1 <80% van de voorspelde waarde, en
 - een post-bronchusverwijder FEV1/FVC <70% van de voorspelde waarde bij visite 1

- 3) Mannen en vrouwen in de leeftijd van tussen 40 en 75 jaar.
- 4) Rokers of ex-rokers met rookgeschiedenis van meer dan 10 pakjaren
- 5) Patiënten moeten in staat zijn om technisch acceptabele longfunctie testen uit te voeren (spirometrie), en een aantal fietsergometertesten te doen tijdens de duur van de studie zoals vereist volgens protocol.:(zie ook pag 25/ 99 van het protocol)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere belangrijke ziekten waarbij deelname van de patiënt, in het oog van de behandelend arts(i), gevaar oplevert voor de patiënt, (ii) de studieresultaten worden beïnvloed en (iii) er zorgen zijn over het vermogen van de patiënt om de studie te volbrengen.
- Klinisch relevante, afwijkende labwaarden in haematologie, chemie en urine: patiënten met SGOT >x2 ULN, SGPT >x2 ULN, bilirubin >x2 ULN of creatinine >x2 ULN kunnen niet worden ingesloten (onafhankelijk welke klinisch conditie hierachter zit).
- Bekend met astma. Voor patiënten met allergische rhinitis of atopie is bewijs nodig dat er geen spake is van astma. Bij een eosinofiele gehalte van > 600/mm³ moet er bewijs zijn dat dit niet is te wijten aan astma.

Patiënten met een van de volgende kenmerken.

- Thyrotoxicosis (bekend als bijwerking horende bij de β 2-agonistsen)
- Paroxysmale tachycardia (bekend als bijwerking horende bij de β 2-agonistsen)
- Myocard infarct binnen 1 jaar voor visite 1
- Instabiele of levensbedreigende cardiale aritmieën
- Opname voor hartfalen in laatste jaar
- Bekende actieve tuberculosis
- Een maligniteit in de laatste 5 jaar waarvoor chirurgische ingreep, bestraling of chemotherapie nodig was (patiënten met behandelde basaal cel carcinoom zijn wel toegestaan)
- Bekend met levensbedreigende vernauwingen van de luchtwegen.
- Bekend met cystic fibrosis.
- Klinisch bewezen bronchiectasie.
- Bekend met alcohol of drugsmisbruik.
- Enige contraindicaties voor het verrichten van inspanningstesten zoals weergegeven in het protocol.
- Thoractomie met een pulmonaire resectie.
- Behandeling met orale α -adrenergica.
- Behandeling met orale corticosteroïden met instabiele dosis (i.e., minder dan 6 weken op stabiele dosering) of een dosis meer dan het equivalent van 10 mg prednisone per dag of 20mg om de dag.
- Zuurstoftherapie overdag voor meer dan een uur, en volgens onderzoeker niet in staat zijn de ziekenhuis bezoeken af te leggen zonder gebruik van zuurstof therapie.
- Een afgerond longrevalidatie programma in de zes weken voor screening bezoek (Visit 1) of momenteel een longrevalidatie programma volgen.
- Beperkt zijn in het uitvoeren van een inspanningstest veroorzaakt door andere factoren als vermoeidheid, kortademigheid tijdens inspannings, bijvoorbeeld arthritis in de benen, angina

pectoris, claudicatio or ernstige obesitas.

- Een volhoudtijd van meer dan 25 minutes tijdens de trainingssessie (Visit 1) of de baseline fietstest bij een constante belasting (Visit 2).
 - Inname van studiemedicatie binnen 1 maand of zes keer de halfwaardetijd (welke het grootst is) voor bezoek 1.
 - Bekend met overgevoeligheid voor *-adrenergica, anticholinergica, BAC, EDTA of enige ander bestanddeel van het Respimat® inhalatie systeem.
 - Zwangerschap of geven van borstvoeding.
 - Vrouwen die vruchtbaar zijn en geen zeer betrouwbare vorm van anticonceptie toepassen.
 - Eerder gerandomiseerd zijn in deze studie of deelnemen aan een andere studie.
 - Niet in staat zijn zich te houden aan de medicatie restricties voorafgaande aan randomisatie.
- zie ook pag 25-27/99 van het protocol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-03-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	olodaterol

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	tiotropium-olodaterol FDC (fixed dose combination)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	spiriva
Generieke naam:	tiotropium bromide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2011-004660-30-NL
---------	------------------------

CCMO	NL38354.096.11
------	----------------

Ander register Nu nog niet bekend. Zal worden geregistreerd bij www.clinicaltrial.gov.