

Onderzoek naar de werking van het vernevelen van hypertoon zout bij jonge kinderen met CF

Gepubliceerd: 21-12-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

1: De verschillen in de PRAGM-CF score vergelijken: het volume deel van de long met structurele luchtweg aandoening (%Dis), gemeten met de CT beelden gedurende 48 weken tussen de behandel armen. 2: De verschillen in de PRAGMA-CF sub scores...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46189

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ship-CT studie

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics CFFT

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CF, CT, hypertoon zout, Jonge kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in PRAGMA-CF %Dis tussen de HS en IS studie arm aan het eind van de studie (48 weken), gemeten met gestandaardiseerde borst CT.

Secundaire uitkomstmaten

Longitudinale verandering in luchtweg aandoeningen (%Dis), bronchiectasieën(%Bx) trapped air (%TA), en luchtweg dimensies, evenals het aantal patiënten met toename in bronchiectasieën uitgedrukt in %BX en AA-systeem, dikte van de luchtweg wand gemeten met het AA-systeem, van het begin tot het eind van de studie gemeten met het PRAGMA-CF en het AA-systeem, in borst CT*s*

Longitudinale verandering in de LCI vanaf het begin tot 48 weken gemeten met N2 MBW

Hoeveelheid pulmonale exacerbaties zo als in het protocol vermeld

Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gemeten met het gewijzigde door de ouder ingevulde CFQ-R voor pre scholieren (alleen voor Europese sites)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is groeiende belangstelling naar therapieën om de verergering van longziekten te voorkomen of uit te stellen bij Cystic Fibrosis patiënten. Afwezigheid van de functionele CF transmembrane regulator (cftr) in het luchtwegepitheel leidt tot depletie van water in het oppervlakte van de

luchtwegen en verminderde mucociliaire klaring wat leidt tot een gunstige omgeving voor chronische infecties en ontstekingen. Daarom is het herstel van de zout en water balans in de luchtwegen van patiënten met CF het doel van vele therapeutische strategieën. Ivacaftor, een CF potentiator heeft een substantiële werkzaamheid aangetoond, maar werkt slechts bij 4% van de CF patiënten met specifieke gating mutaties. Andere specifieke CFTR modulators worden ontwikkeld, maar het kan nog vele jaren duren voordat deze beschikbaar zijn voor de jongste patiënten met CF. Intussen is hypertoon zout (HS) een aantrekkelijk middel om de tonus van de luchtweg oppervlaktes te verbeteren evenals de muco cellulaire klaring.

De Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics (CFFT) en het Nationaal Gezondheid Instituut hebben onlangs een gerandomiseerde gecontroleerde trial naar HS gesponsord versus 0,9% isotoon zout (IS) bij patiënten onder de 6 jaar (the infant Study of Inhaled Saline (ISIS trial)). Er was geen verschil in het primaire eindpunt, luchtweg exacerbaties na 48 weken behandel periode. Er was wel bewijs van mogelijk behandel effect in twee kleinere sub studies die fysiologische metingen evalueerden. In een subgroep van 45 deelnemers < 17 maanden was de verandering in de geforceerde uitademing significant groter bij de kinderen die HS kregen toegediend dan in de groep met IS. De tweede studie evalueerde ongelijkmatige ventilatie gemeten met multiple breath washout (MBW). MBW is goed aantoonbaar bij jonge kinderen en het voornaamste eindpunt de long clearance index (LCI) toont vroege long aandoeningen goed aan. De verandering in LCI over de 48 weeks behandel periode was significant groter bij de groep die gerandomiseerd werd voor HS dan de groep met IS. In een eerder studie heeft de Toronto groep ook een significant behandel effect voor HS aangetoond bij LCI met schoolgaande kinderen met CF met een normale longfunctie. LCI lijkt een veelbelovend eindpunt te zijn om behandel respons bij jonge kinderen met CF aan te tonen, hoewel het onduidelijk is of LCI gevoelig genoeg is om structurele veranderingen van de CF long ziekte aan te tonen.

Verschillende observationele studies hebben aangetoond dat CF patiënten jonger dan 6 jaar klinisch stille luchtweg schade hebben. Een plausibele verklaring voor het ontbreken van een behandel effect in de ISIS studie is dat het exacerbatie eindpunt niet gevoelig genoeg was om vroege, plaatselijke longaandoeningen bij deze klaarblijkelijk gezonde kinderen aan te tonen. Gegeven de positieve trend bij FEV1 en LCI in de twee ISIS sub studies zijn blijkbaar fysiologische metingen meer geschikt dan klinische uitkomsten om behandel effecten bij jonge kinderen aan te tonen. LCI metingen bij jonge kinderen zijn meer succesvol dan longfunctie en commerciële apparatuur dat gebruikt kan worden in een multi center trial is nu aanwezig.

De eerste hypothese van de SHIP-studie (SHIP001) die in Noord Amerika loopt is dat HS, vergeleken met IS de LCI kan verbeteren gedurende de 48 weken behandel periode bij jonge kinderen met CF. De SHIP-CT studie zal een vergelijkbaar studie design krijgen als de SHIP studie met vergelijkbare criteria en behandel armen om te bepalen hoe HS structurele long schade kan verminderen gemeten met chest computed tomografie (CT) aanvullend op gestabiliseerd functionele uitkomsten als gemeten met LCI. Dus, we streven ernaar een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, trial met HS versus IS uit te voeren gedurende 48

weken met patiënten met CF tussen de 3 jaar en 6 jaar samen met de Noord Amerikaanse SHIP klinische trial.

We evalueren in de SHIP-CT studie de behandeling met een nieuwe scoring systeem dat gevoelig is voor vroege longschade. In de Perth -Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis methode voor CF (PRAGMA-CF), dat het volume percentage van de aangedane luchtwegen kwantificeert (%Dis), bronchinctasie (%Bx), en trapped air (%TA). Als een tweede evaluatie van structurele luchtweg schade gebruiken we een beeld analyse systeem om de luchtweg dimensies te vergelijken met de aangrenzende arteriën.(AA-systeem). Longitudinale veranderingen in CT metingen worden ook vergeleken met veranderingen in de long functie gemeten met LCI en met klinische uitkomsten.

Onze eerste hypothese is dat HS de structurele longschade zal verminderen zo als geëvalueerd door de PRAGMA-CF computed tomografie score vergeleken met IS gedurende de 48 weeks periode.

Doel van het onderzoek

1: De verschillen in de PRAGM-CF score vergelijken: het volume deel van de long met structurele luchtweg aandoening (%Dis), gemeten met de CT beelden gedurende 48 weken tussen de behandel armen.

2: De verschillen in de PRAGMA-CF sub scores vergelijken: de volume delen van de long met bronchinctasie (%Bx) en trapped air (%TA), evenals luchtwegafmetingen gemeten met de CT beelden gedurende 48 weken tussen de behandel armen.

3: De verandering in LCI vergelijken, gemeten met N2 MBW, vanaf het begin tot 48 weken tussen de behandel armen.

4: De lange termijn relatie toelichten tussen metingen van structurele long schade geëvalueerd met de CT (PRAGMA-CF (%Dis, %Bx, %TA) en luchtweg dimensies), LCI gemeten met multiple breath washout en klinische uitkomsten (exacerbaties, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven) over de 48-week behandel periode.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, parallel groep studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd 1:1 om twee maal daags 4 ml 7% HS te krijgen (behandel arm) vs. 4 ml 0.9% IS (controle arm) via een jet nebulizer voor 48 weken.

Inschatting van belasting en risico

CT*s voor protocolair gebruik worden uitgevoerd volgens de As Low As Reasonably Achievable (ALARA) principe van minimale straling in medische beeldvorming. Dus

de laagste radiatie dosering wordt toegepast om CT*s van diagnostische kwaliteit te verkrijgen voor de uitkomsten van SHIP-CT . Gebaseerd op het recente SCIFI project, hebben we met een phantom scan data verworven voor een patient van 5 jaar oud wat ons de mogelijkheid geeft om voor elk deelnemend centrum de optimale balans tussen stralings dosering en beeld kwaliteit te definiëren. De gemiddelde dosering gebruikt door de SCIFI centra is ongeveer 1 mGy voor de TLC CT en 0,5 mGy voor de FRC CT. De totale dosering voor de FRC en TLC CT scans beiden bij de screening en aan het eind van de studie, afhankelijk van het type scanner en software in het deelnemende centrum zal 2 mSv. De risico*s bij dit protocol worden als laag beschouwd. [43, 44].

Sommige deelnemende centra gebruiken twee jaarlijkse (Rotterdam, Leuven, Barcelona) of jaarlijkse (Perth, Melbourne) borst CT*s als deel van het jaarlijkse klinische routine onderzoek. Dus, voor Rotterdam, Leuven, en Barcelona wordt een extra CT toegevoegd aan het jaarlijkse protocol van de twee jaarlijkse CT*s. Voor Perth en Melbourne is geen extra CT nodig. Voor de andere centra die niet routinematig de CT gebruiken, worden de CT*s aan het begin en het eind van de studie toegevoegd aan de standaard behandeling. Om de blootstelling aan straling zo klein mogelijk te maken moeten patiënten hun laatste CT scan tenminste 8 maanden voor de inclusie hebben gehad, zo dat een van de scans in plaats van een routine CT scan kan plaatsvinden. Om centra toe te staan om zo goed mogelijk de tijd van de eerste studie CT te bepalen in relatie tot de laatste routine CT wordt een specifiek aantal patiënten toegewezen tot elk centrum en is 18 maanden toegestaan voor de inclusie.

Elk centrum heeft een aanbevolen CT protocol van het ErasmusMC coördinatie centrum om zo optimaal mogelijk te balanceren tussen beeld kwaliteit en dosering van de straling. Nadat de scan is gemaakt zullen de belangrijkste kenmerken van het protocol in het CRF worden gezet door de centra.. Beelden worden opgestuurd naar het Long Analyse Centrum (volgens het studie handboek) voor de beoordeling van het protocol en om de beeld kwaliteit in te schatten. De afdeling LungAnalysis zal binnen twee weken na binnenkomst van elke CT.feedback geven aan de centra

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

CF diagnose uitgedrukt in een of meerdere klinische kenmerken passend bij het CF fenotype of een positieve hielprik screening op CF EN een of meer van de volgende criteria:

- a) Een gedocumenteerd zweet chloride ≥ 60 mEq/L verkregen via kwantitatieve pilocarpine iontophoresis (QPIT).
- b) Een gedocumenteerd genotype met twee ziekte veroorzakende mutaties in het CFTR gen; Informed consent door de ouders of wettelijke vertegenwoordigers; Leeftijd ≥ 36 maanden en ≤ 72 maanden bij het screening bezoek.; In staat zijn om medicatie in te nemen en studie bezoeken en studie procedures te kunnen afleggen zo als door de site investigator is bepaald. ; In staat zijn om mee te werken aan CT onderzoek tijdens het screening bezoek zo als bepaald door de long functie technicus

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

CT binnen 8 maanden voor het screening bezoek; Acute bijkomende luchtweginfectie, zo als een toename in hoest, piepen of ademfrequentie beginnend binnen drie weken voorafgaand aan de screening of eerste bezoek; Acuut piepen tijdens de screening of eerste bezoek ; Zuurstof saturatie $< 95\%$ ($< 90\%$ in centra die boven de 4000 voet hoogte gelegen zijn)

tijdens de screening of eerste bezoek ;Andere grote orgaan aandoeningen, behalve aandoening van de pancreas;Lichamelijke bevindingen die de veiligheid van de deelnemer kunnen beïnvloeden of de kwaliteit van de studie data zo als bepaald door de site investigator;Gebruik van onderzoekmedicatie binnen 30 dagen voorafgaande aan de screening of eerste bezoek ;Behandeling met geïnhaleerd HS van welke concentratie dan ook binnen 30 dagen voor de screening of eerste bezoek;Start van enige andere geïnhaleerde zout oplossing van welke concentratie dan ook, of ander zout hydratatiemiddel zo als mannitol or mucolytisch geneesmiddel als dornase alpha binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening of eerste bezoek;Chronische long aandoening niet gerelateerd aan CF;Niet in staat de eerste dosis van de studie medicatie in te nemen tijdens het eerste bezoek

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-10-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Natriumchloride 0.9% inhalatievloeistof
Generieke naam:	Natriumchloride 0.9% inhalatievloeistof
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Natriumchloride inhalatievloeistof 7%

Generieke naam: Natriumchloride inhalatievloeistof 7%

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

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	ID
EudraCT	EUCTR2015-004143-39-NL
CCMO	NL55240.078.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-05-2020

Totaal aantal deelnemers: 14

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries