

Farmacogenetica-gestuurde behandeling bij kinderen met astma

Gepubliceerd: 21-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

In deze studie willen we van behnadeling op basis van een DNA test voor het ADRB2 gen van kinderen met ongecontroleerd astma bestuderen. Deze nieuwe behandeling, "precisie"-geneeskunde, willen we vergelijken met de huidige standaard...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55682

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PUFFIN

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma, chronische luchtwegobstructie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Longfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADRB2 polymorfisme, Astma bij kinderen, Farmacogenetica, langerkende beta2-agonisten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verbetering van de astma controle gebaseerd op herhaalde metingen van de (childhood-)Asthma Control Test na 3 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering van de astma controle score na 6 maanden, time to ACT ≥ 20 , vernadering in astma gerelateerde kwaliteit van leven scores, verandering in vermoeidheid scores, schoolabsentie, astma aanvallen, tijd tot de eerste astma aanval, aantal veranderingen in therapie na 3 maanden, veranderingen in longfunctie na 3 en 6 maanden, veranderingen in FeNO na 3 en 6 maanden.

Daarnaast meten we de verandering in nasale gen expressie en gen methylatie in relatie tot de behandeling na $t=3$ maanden en de verandering in microbiom profiel en behandeling na $t=3$ maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 2 tot 3 op de 10 kinderen met astma heeft last van astma-klachten ondanks het dagelijks gebruik van ontstekingsremmende medicijnen (inhalatiecorticosteroiden, ICS). Volgens de huidige behandelrichtlijnen zijn er twee behandelopties voor deze kinderen: 1) het verdubbelen van de ICS dosering of 2) het toevoegen van een Inagwerkende luchtwegverwijder (langwerkende beta2-agonist, LABA). Beide behandelingen werken ongeveer even goed, maar sommige kinderen reageren beter op een dubbele dosis ICS, terwijl

andere kinderen beter reageren op toevoegen van een LABA. Dit komt waarschijnlijk doordat deze kinderen een verschil hebben in hun erfelijk materiaal. LABAs moeten in het lichaam binden aan een receptor, het ontvagststation voor deze medicijnen. Een stukje van het erfelijk materiaal, het ADRB2 gen, zorgt dat deze receptor in het lichaam wordt gemaakt. Dit ADRB2 gen is echter niet voor iedereen hetzelfde. Ongeveer 16% van de kinderen heeft twee erfelijke varianten (homozygoot) in het ADRB2 gen, waardoor de receptor minder goed werkt. Ongeveer 50% heeft 1 genetische variant (heterozygoot). Bij kinderen met twee varianten werken LABAs niet goed en leiden zelfs tot meer astma aanvallen en meer schoolverzuim vanwege astma, bij de heterozygote kinderen is het niet bekend. Kinderen met een genetische variant hebben waarschijnlijk meer baat bij een andere behandeling, zoals het verdubbelen van de ICS dosering. Als we van tevoren onderzoeken of een kind een genetische variant in dit gen heeft, kunnen we gericht medicijnen voorschrijven. Ons doel is dat het kind met astma sneller het juiste medicijn krijgt, sneller van de klachten af is en minder risico loopt op vervelende bijwerkingen van de medicijnen. Met andere woorden: medicijnen op maat.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we van behnadeling op basis van een DNA test voor het ADRB2 gen van kinderen met ongecontroleerd astma bestuderen. Deze nieuwe behandeling, "precisie"-geneeskunde, willen we vergelijken met de huidige standaard behandeling van kinderen met astma.

Onze verwachting is dat we door ons onderzoek kunnen bijdragen aan het beter voorschrijven van het juiste medicijn voor het juiste kind, waardoor we medicijnen effectiever inzetten met minder bijwerkingen. Ook verwachten we dat door vooraf naar de variant in het ADRB2 gen te kijken, we de kosten van de gezondheidszorg voor astma kunnen verminderen.

Onderzoeksopzet

Kinderen worden 6 maanden gevolgd in deze studie, met 3 visites (t=0, t=3 maanden en t=6 maanden) in het ziekenhuis/op huisbezoek. Tijdens de eerste visite worden klinische karakteristieken verzameld, longfunctie uitgevoerd, speeksel, bloed en feces verzameld. Na afloop van het bezoek vindt genotypering van het ADRB2 gen plaats in het ErasmusMC. Binnen 5 dagen zal de uitslag daarvan bekend zijn. De onderzoeker geeft aan de arts het behandeladvies per kind door. Afhankelijk van de studie-arm waarin de patiënt zit is het behandeladvies: 1) gebaseerd op ADRB2 genotype of 2) onafhankelijk van het ADRB2 genotype gerandomiseerd naar toevoeging LABA of verdubbeling ICS. Klachten en medicatiegebruik zullen worden gevolgd middels maandelijkse internetvragenlijsten. Na 3 maanden wordt in het ziekenhuis/thuis de respons op medicatie geëvalueerd en bij slechte respons, medicatie aangepast (onderzoeker geeft advies aan behandelaar). Na 6 maanden vindt de slotvisite plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een genotype-gestuurde astmabehandeling op basis van het genotype (rs1042713) van het ADRB2 gen. 1) Kinderen die drager zijn van het Arg16 (homozygoot/heterozygoot) polymorfisme worden behandeld met een dubbel gedoseerde ICS. 2) Kinderen die drager zijn van Gly16 (homozygoot) polymorfisme ontvangen LABA en ICS.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen risico geassocieerd met onveiligheid, buiten de normale behandeling van deze patiënten om.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

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)

- 6-18 jaar oud
- Doktersdiagnose astma gebaseerd op FEV1 $\geq$ 12% ooit, en/of bronchiale hyperresponsiviteit ooit
- ACT ($\geq$ 12 years) or c-ACT ($<$ 12 years) score $\leq$ 19
- ICS gebruik $\geq$ 3 maanden voorafgaand inclusie (startdosering iCS)
- adequate inhalatietechniek
- (redelijkerwijs aangenomen) therapietrouw
- begrip van de Nederlandse of Duitse taal
- internettoegang thuis en bereidheid om internetvragenlijsten in te vullen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- roker
- aangeboren hartafwijking
- ernstige longziekte anders dan astma
- geen internettoegang
- gebruik LABA in afgelopen 6 maanden
- Xolair (omalizumab) behandeling
- exacerbatie leidend tot IC opname in afgelopen jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 12-06-2018
Aantal proefpersonen: 300
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Inhalatiecorticosteroïden (ICS)
Generieke naam: n.v.t.
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Langwerkende Beta2 Agonisten (LABA)
Generieke naam: n.v.t.
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 23-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
Ander register	6727
EudraCT	EUCTR2017-004424-29-NL
CCMO	NL63849.018.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-11-2023
Totaal aantal deelnemers:	100

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries