

Een B2-agonist als CFTR activator bij CF

Gepubliceerd: 11-02-2014 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Hoofddoel van deze studie is om het in vivo effect van een B2-agonisten te evalueren bij CF patiënten met een CFTR-restfunctie met doseringen die al klinisch worden gebruikt bij patiënten met astma. Een secundair doel is om het verschil tussen het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40957

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ABBA-studie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Cystische Fibrose, Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, NCFS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CFTR activatie, CFTR restfunctie, gepersonaliseerde geneeskunde, Salbutamol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn het neuspotentiaalverschil (NPV) en zweet chloride concentratie (ZCC) voor en na de behandeling met Salbutamol.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- * Het verschil in verandering van NPV en ZCC bij behandeling met een B2-agonist per inhalatie en orale B2-agonist;
- * Correlatie tussen het effect van B2-agonisten op de CFTR-functie in vitro (metingen in organoid) en het in vivo behandelingseffect (NPV, ZCC).
- * Het CFTR stimulerend effect van bloed van patienten in vitro (op autologe organoïden).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het cystic fibrosis trans membrane regulator (CFTR)-eiwit is essentieel voor homeostase van ionen en vloeistoffen in epitheliale oppervlakken en gemuteerd bij patienten met cystic fibrosis (CF). De ernst van ziekte is zeer variabel en houdt verband met de CFTR mutatie die de CFTR-restfunctie bepaalt. Onze hypothese is dat CF-patiënten met significante CFTR-restfunctie profiteren van therapeutische interventies die de signaaltransductie stimuleren en zo de CFTR-functie verhogen. Met behulp van verschillende stamcel modellen van CF-patiënten (organoïden), hebben we beta-2 adrenerge receptor agonisten (B2-agonisten) gevonden als krachtige activator van het CFTR-eiwit bij patienten met een CFTR-restfunctie. Het effect van een B2-agonist op de CFTR functie is in vitro verschillend tussen patienten met dezelfde mutatie.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel van deze studie is om het in vivo effect van een B2-agonisten te

evalueren bij CF patiënten met een CFTR-restfunctie met doseringen die al klinisch worden gebruikt bij patiënten met astma. Een secundair doel is om het verschil tussen het effect van een B2-agonist per inhalatie en orale B2-agonist te evalueren. Een ander secundair doel is om per patient het CFTR-stimulerend effect van een B2-agonist in vitro (in de autologe organoïden) te vergelijken met het effect in vivo (neuspotentiaalverschil en zweetest) en de correlatie tussen de in vitro en in vivo metingen te bepalen. Het laatste secundaire doel is om te beoordelen of de dosering van Salbutamol gebruikt in de klinische studie voldoende is om de CFTR-functie te stimuleren door het CFTR-stimulerend effect van bloed van patienten na een behandeling met een B2-agonist in vitro te testen(in de autologe organoïden).

Onderzoeksopzet

Een pilot open label cross-over dose-finding studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten worden willekeurig ingedeeld om gedurende vier dagen vier maal daags 200 mcg salbutamol per inhalatie (behandeling 1) of vier maal daags 4 mg salbutamol per os (behandeling 2) te nemen. Na een periode van ten minste zeven dagen zonder Salbutamol gebruik zullen de patiënten die behandeling 1 hadden gedurende vier dagen behandeling 2 krijgen en zullen de patienten die behandeling 2 hadden gedurende vier dagen behandeling 1 krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Bij patiënten die deelnemen aan deze studie is al eerder, in het kader van reguliere zorg of een andere studie, een biopt uit het rectum genomen om een organoïd te maken. Ze zullen thuis worden behandeld en vier keer naar het ziekenhuis komen voor een studiebezoek. Tijdens elk bezoek zullen verschillende tests worden gedaan waaronder een neuspotentiaalmeting, zweetest, spirometrie en het afnemen van bloed. Daarnaast wordt aan de patiënten gevraagd om twee keer gedurende een periode van vier dagen Salbutamol te nemen (4 dagen oraal en 4 dagen per inhalatie). Salbutamol wordt al meer dan tien jaar gebruikt in de klinische praktijk, met name bij patiënten met astma, waarbij geen ernstige bijwerkingen zijn gemeld. We verwachten tijdens deze studie dan ook geen ernstige problemen of bijwerkingen.

Wanneer onze hypothese wordt bevestigd en Salbutamol blijkt niet alleen in vitro maar ook in vivo de functie van een CFTR-eiwit met restfunctie aanzienlijk te verbeteren, dan kan dit een groot voordeel zijn voor de patiënt. Wanneer deze studie daarnaast ook onze hypothese bevestigt dat met behulp van organoïden de klinische respons op medicijnen kan worden voorspeld, dan is dat een groot voordeel niet alleen voor de individuele patient, maar ook voor de hele CF-populatie. Met het gebruik van organoïden kunnen dan optimale behandelingsstrategieën genereren worden voor individuen op basis van

(combinaties van) de huidige en toekomstige geneesmiddelen met slechts beperkt ongemak voor de patiënt .

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
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)

- * Getekend informed consent formulier;
- * Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder op de dag van het tekenen van het informed consent formulier;

* CFTR genotype samengestelde /A455E of samengestelde /R117H.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Hebben van een ernstige exacerbatie of longontsteking waarvoor behandeling met intraveneuze medicatie of systemische corticosteroiden nodig is;
- * Ongecontroleerde CF-gerelateerde Diabetes;
- * Deelname aan een ander medijnonderzoek bij het begin van het onderzoek of de maand daarvoor;
- * Behandeling met een B2-agonist bij het begin van de studie of in de maand daarvoor;
- * Het niet kunnen opvolgen van aanwijzingen van de onderzoeker;
- * Het hebben van een verhoogd risico op bijwerkingen van Salbutamol;
- * Gebruiken van medicijnen waarvan bekend is dat ze een interactie kunnen geven met Salbutamol;
- * (Mogelijke) zwangerschap of het geven van borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-06-2014
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Salbutamol
Generieke naam:	Salbutamol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 21450

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-000057-37-NL
CCMO	NL47622.041.14
Ander register	Nog niet ontvangen
OMON	NL-OMON21450

Resultaten

Einddatum onderzoek:	19-02-2015
Totaal aantal deelnemers:	10