

Abschlussbericht

1. Titel der Studie	Nasale Inhalation von Pulmozyme bei Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Rhinosinusitis mit dem Pari Sinus-Vernebler. - randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte, prospektive klinische Studie -
Prüfpräparat:	Dornase alfa (Pulmozyme®) Roche Pharma AG, Grenzach
Indikation:	Mukoviszidose
Name des Sponsors:	Universitätsklinikum Jena
Kurztitel der klinischen Studie:	pulmozyme-nasal-cf
Phase der Studie:	3
Studienbeginn (First Patient in):	20.12.2005 (Pilotstudie)/ 25.09.2007 (Hauptstudie)
Studienende (Last Patient out):	12.02.2009
Leiter der Studie:	Dr. med. Jochen Mainz
Verantwortlich für Bericht	Dr. med. Jochen Mainz Telefon: 03641-938425 Fax: 03641-938314
Datum des Studienberichts:	10.02.2010
Dieser Studienbericht wurde nach GCP abgefasst	

2. Synopsis

Studiencode	pilot-pulmozyme-nasal-cf
EudraCT-Nummer	2005-003393-24
Titel der Studie	Pilotstudie zur nasalen Inhalation mit Dornase alfa bei Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Rhinosinusitis
Studiendesign	2 Perioden-Cross-Over mit je Prä- und Postmessungen, placebokontrolliert, prospektiv, randomisiert, doppel-blind,(Verum: Placebo1:1) <i>Hauptstudie zusätzlich multizentrisch</i>
Geplante Patientenzahl	5 Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Rhinosinusitis (Verum und Placebo) <i>Hauptstudie s.u.</i>
Fallzahlberechnung	Die Pilotstudie liefert Schätzungen für die Auswahl und Verteilung des primären Zielparameters in den beiden Gruppen. Diese Schätzungen dienen als Basis der Fallzahlberechnung der Hauptstudie.
Studiendauer	Pilotstudie: Studienbeginn: 12/2005 Geplante Studiengesamtdauer: 9 Monate Studiendauer (klinischer Teil) / Patient: 85 Tage
Fragestellung	Pilotstudie: Evaluation der Zielparameter und ihrer Verteilung als Grundlage für die Auswahl des primären Zielparameters und der Fallzahlberechnung für Hauptstudie
Primäres Zielkriterium	Änderungen im Quality of life Score: (SNOT-20 Ad.CF/ Pat. Tagebuch)
Sekundäre Zielkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Änderungen in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Nase / Nasennebenhöhlen 2. Änderungen in der nasalen Lavage (Zytologie, Zytokine, DNA-Fragmente, Erreger) 3. Änderungen im Rhinoskopie-Befund (Polypengröße) 4. Änderungen in der Rhinomanometrie 5. Inzidenz rhinosinusitischer und pulmonaler Exazerbationen während der Behandlung 6. Bedarf: Alpha-Sympatomimetika / Nasale Lavage während der Behandlung
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Es liegt eine gesicherte Mukoviszidose vor (3 positive Schweisstests und / oder genetische Diagnosesicherung) 2. Die Patienten müssen zumindest 5 Jahre alt sein. 3. Sie müssen an chronisch persistierenden oder remittierenden rhinosinusitischen Beschwerden leiden. 4. Mitarbeitsfähigkeit für die nasale Inhalation mit dem Pari Sinus muss gegeben sein. 5. Mitarbeitsfähigkeit bei der Durchführung der nasalen Lavage muss gegeben sein. 6. Eine Therapie im vollen Umfang und ohne Einschränkungen ist möglich. 7. Es werden nur gebärfähige Frauen in die Studie eingeschlossen,

	die eine effektive Methode der Kontrazeption während der gesamten Studiendauer anwenden (Methoden mit einer Ausfallsrate von unter 1 % wie die Spirale, Monatsspritzen, kombinierte orale Kontrazeptiva, bestimmte Diaphragmen, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners).
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Es liegt ein kritischer Allgemeinzustand vor mit einer FEV1 von < 30% und / oder einer SaO₂ von < 93 % ohne O₂ Substitution. 2. Innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erfolgte eine HNO-Operation. 3. Es liegen nasale Blutungszeichen vor. 4. Es liegt eine Trommelfellperforation vor. 5. Akute Rhinosinusitis bei Einschluss (i.S. eines akuten Infektes). 6. Bei Einschluss besteht eine pulmonale Exazerbation, die eine neue systemische Antibiose notwendig macht. 7. Im Behandlungszeitraum wird eine nasale Therapie mit topischen Steroiden neu eingeführt. 8. Es erfolgt eine systemische Steroid-Therapie. 9. Die Mitarbeitsfähigkeit für die Gewinnung einer nasalen Lavage, die nasale Inhalation und /oder die Durchführung eines MRT ohne Sedierung oder Narkose ist nicht gegeben. 10. Bekannte allergische Reaktion auf den Wirkstoff. 11. Patientin ist schwanger oder stillt. 12. Der Patient nimmt an einer weiteren Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und 30 Tagen nach Studienende teil.
Prüfpräparat	<p>Dornase alfa (Pulmozyme®), Applikation einer Ampulle Pulmozyme als nasale Inhalation vernebelt mit dem Pari-Sinus; Inhalationszeit: ca. 5 Minuten in jeden Nasengang. Resultierende Dosierung max. 1 ml in jeden Nasengang, 1 x /Tag.</p> <p>Bei nasaler Obstruktion (dokumentationspflichtige Bedarfstherapie) vor Inhalation nasale Lavage mit 2 x 125 ml NaCl 0,9% und ggf. Alpha-Sympathomimetika.</p> <p>Dauer der Gabe 28 Tage Verum : Placebo, randomisiert, cross-over.</p>
Vergleichstherapie	Nasale Inhalation mit NaCl 0,9%, Applikationsart und -volumen wie Prüfpräparat

Studiencode	Hauptstudie pulmozyme-nasal-cf
EudraCT-Nummer	2007-001548-36
Titel der Studie	Hauptstudie zur nasalen Inhalation mit Dornase alfa bei Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Rhinosinusitis
Studiendesign	Bizentrische 2 Perioden-Cross-Over Studie mit je Prä- und Postmessungen, placebokontrolliert, prospektiv, randomisiert, doppel-blind (Verum: Placebo 1 : 1) (aufbauend auf Pilotstudie mit analogem Design)

Geplante Patientenzahl	16 Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Rhinosinusitis (4 Patienten der identischen Pilotstudie sollen in die statistische Auswertung eingeschlossen werden)
Studiendauer	Geplanter Studienbeginn: 07/2007 Geplante Studiengesamtdauer: 18 Monate Studiendauer (klin. Teil) / Patient: 85 Tage
Fragestellung	Vermindert die nasale Inhalation mit Dornase Alfa die Beschwerden der chronischen Rhinosinusitis bei Mukoviszidose
Primäres Zielkriterium	Änderungen im Sino-nasal-outcome Test SNOT-20 adapt CF 1+2+3+5+10 (primäre nasale Parameter: Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, ständiges Naselaufen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung)
Sekundäre Zielkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Änderungen sekundärer rhinogener Parameter, der Allgemeinen Lebensqualität und des Gesamtscores im Sino-nasal-outcome Test SNOT-20 adapt CF 2. Änderungen in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) der Nase/ Nasennebenhöhlen (für Teilgruppe) 3. Änderungen in der nasalen Lavage (Zytologie, Zytokine, DNA-Fragmente, Erreger) und der serologischen Entzündungsmarker (CrP, IgG, Blutbild) 4. Änderungen im Rhinoskopie-Befund (Polypengröße) 5. Änderungen in der Rhinomanometrie 6. Inzidenz rhinosinusitischer und pulmonaler Exazerbationen während der Behandlung 7. Bedarf: Alpha-Sympatomimetika / Nasale Lavage während der Behandlung
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 8. Es liegt eine gesicherte Mukoviszidose vor (3 positive Schweisstests und / oder genetische Diagnosesicherung) 9. Die Patienten müssen zumindest 5 Jahre alt sein. 10. Es liegt eine rechtswirksame Einverständniserklärung vor. 11. Sie müssen an chronischen oder remittierenden rhinosinusitischen Beschwerden leiden. 12. Mitarbeitsfähigkeit für die nasale Inhalation mit dem Pari Sinus muss gegeben sein. 13. Mitarbeitsfähigkeit bei der Durchführung der nasalen Lavage muss gegeben sein 14. Eine Therapie im vollen Umfang und ohne Einschränkungen ist möglich. <p>8. Es werden nur gebärfähige Frauen in die Studie eingeschlossen, die eine effektive Methode der Kontrazeption während der gesamten Studiendauer anwenden (Methoden mit einer Ausfallsrate von unter 1% wie die Spirale, Monatsspritzen, kombinierte orale Kontrazeptiva, bestimmte Diaphragmen, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners.)</p>
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 13. Es liegt ein kritischer Allgemeinzustand vor mit einem FEV1 von < 30%, O₂-Substitutionsbedarf und / oder einer SaO₂ von < 93 % ohne O₂ Substitution.

	<p>14. Innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erfolgte eine HNO-Operation.</p> <p>15. Es liegen nasale Blutungszeichen vor.</p> <p>16. Es liegt eine Trommelfellperforation vor.</p> <p>17. Pulmonale oder Rhinosinusitische Exazerbation bei Einschluss, die eine neue systemische Antibiose notwendig macht</p> <p>18. Im Behandlungszeitraum wird eine nasale Therapie mit topischen Steroiden neu eingeführt.</p> <p>19. Es erfolgt eine systemische Steroid-Therapie.</p> <p>20. Die Mitarbeitsfähigkeit für die Gewinnung einer nasalen Lavage, die nasale Inhalation und /oder die Durchführung eines MRT* ohne Sedierung oder Narkose ist nicht gegeben (*nur für die Sub-Population mit MRT als sekundärer Zielparameter)</p> <p>21. Bekannte allergische Reaktion auf den Wirkstoff.</p> <p>22. Patientin ist schwanger oder stillt.</p> <p>23. Der Patient nimmt an einer weiteren Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und 30 Tagen nach Studienende teil.</p>
Prüfpräparat	<p>Dornase alfa (Pulmozyme®), Applikation einer Ampulle Pulmozyme als nasale Inhalation vernebelt mit dem Pari-Sinus;</p> <p>Inhalationszeit: ca. 4 Minuten in jeden Nasengang. Resultierende Dosierung: max. 1 ml in jeden Nasengang, 1 x /Tag.</p> <p>Bei nasaler Obstruktion (dokumentationspflichtige Bedarfstherapie) vor Inhalation: nasale Lavage mit 2 x 125 ml NaCl 0,9% und ggf. Alpha-Sympatomimetika.</p> <p>Dauer der Gabe 28 Tage Verum: 28 Tage Placebo, randomisiert, cross-over.</p>
Vergleichstherapie	<p>Nasale Inhalation mit NaCl 0,9%, Applikationsart und -volumen wie Prüfpräparat</p>

3. Inhaltsverzeichnis

1. Titel der Studie	1
2. Synopsis	2
4. Abkürzungsverzeichnis	7
5. Ethik	8
6. Prüfer	9
7. Einleitung	10
8. Studienziele	11
8.1 Primäres Ziel	11
8.2 Definition der Zielkriterien im SNOT-20-Adapt-CF	11
8.4 Sekundäre Zielkriterien	12
9. Studie	12
9.1 Studiendesign	12
9.3 Studienpopulation	15
9.3.1 Einschlusskriterien	15
9.3.3 Ausschluss einzelner Patienten	16
9.4 Behandlung	16
9.4.7 Begleittherapie	18
9.5 Untersuchungen und Zeitplan der Studie	19
9.7 Statistische Analyse	22
10. Studienpatienten	23
10.1 Patientenzahl	23
10.2 Protokollabweichungen	24
10.3 Beurteilung der Wirksamkeit	24
12. Safety	31
13. Diskussion und Schlussfolgerungen	31
13. Literaturverzeichnis	33
14. Anhänge	35
15. Erklärung	35

4. Abkürzungsverzeichnis

CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRF	Case Report Form (Datenerhebungsbogen)
CrP	C-reaktives Protein
DBPC	Doppel-Blind-Placebo-Kontrolliert (controlled)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration in %
GCP	Good Clinical Practice (Guideline ICH E6)
ICH	International Conference on Harmonisation
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung
LQ	Lebensqualität
MMAD	Mass median aerodynamic diameter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NL	Nasale Lavage
NNH	Nasennebenhöhlen
RhM	Rhinomanometrie
Rö	Röntgen
SaO ₂	Sauerstoff-Sättigung
SH	Schleimhaut
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

5. Ethik

- 5.1. Die Prüfpläne der Pilot- und Hauptstudie und alle Amendments wurden den Ethikkommissionen der Friedrich-Schiller-Universität Jena und der Universität Tübingen vorgelegt und von ihnen genehmigt.
- 5.2. Die Deklaration von Helsinki wurde auf die klinische Prüfung angewandt, ebenso die gute klinische Praxis (GCP) für die klinische Prüfung von Arzneimitteln der Europäischen Gemeinschaft in der aktuellen Version. Es handelte sich um eine wissenschaftliche klinische Studie, das Arzneimittelgesetz (AMG) § 40 fand unter Berücksichtigung von § 42 uneingeschränkte Anwendung.
- 5.3. Die Mukoviszidosepatienten unserer Klinik wurden auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht. Soweit alle Kriterien zutrafen wurden sie über die Studie informiert und spätestens vor Beginn der Untersuchungen zum Tag 1 in die Studie eingeschlossen.

6. Prüfer

Sponsor und Leiter der klinischen Prüfung (LKP) laut § 40 AMG der Studie

Dr. Jochen Mainz
Leiter des Mukoviszidosezentrums der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Kochstraße 2, 07740 Jena
Tel.: 03641 - 938 425
Fax: 03641 - 938 314
Email: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

Autoren der klinischen Prüfung

1. Dr. Jochen Mainz
Leiter des Mukoviszidosezentrums der Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Kochstraße 2, 07740 Jena
Tel.: 03641 - 938 425
Fax: 03641 - 938 314
Email: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

2. Dr. med. Joachim Riethmüller
Leiter des Studiensekretariates der Universitäts-Kinderklinik Tübingen,
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
Tel.: 07071 - 298 1391
Fax: 07071 - 29 5804
Email: joachim.riethmueller@med.uni-tuebingen.de

3. Dr. med. Assen Koitschev
HNO-Klinik der Universität Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen
Tel.: 07071 - 29 88 08 8
Fax: 07071 - 29 33 11
Email: assen.koitschev@med.uni-tuebingen.de

4. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstrasse 18, D- 07740 Jena
Tel.: 03641 – 93 53 58
Fax: 03641 – 93 67 67
Email: hans-joachim.mentzel@med.uni-jena.de

Studienkoordinator

Isabella Schiller
Kinderklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Kochstraße 2, 07740 Jena
Tel: 03641 – 93 84 28
Fax: 03641 – 93 82 70
Email: Isabella.Schiller@med.uni-jena.de

Verantwortlicher Biometriker

Dr. Bärbel Wiedemann
TU Dresden, Medizinische Fakultät "Carl Gustav Carus"
Institut für Medizinische Informatik und Biometrie,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351 – 31 77 21 3
Fax: 0351 – 31 77 333 07
E-mail: wiedemann@imib.med.tu-dresden.de

7. Einleitung

Rhinosinuitische Beschwerden sind häufig mit der Grundkrankheit Mukoviszidose assoziiert. Sie können die Lebensqualität erheblich einschränken und Anlass für wiederholte HNO-Operationen geben. Ursache ist eine Störung der Chloridkanäle exokriner Drüsen, die zur Sekretretention und zur chronischen Entzündung mit bakterieller Superinfektion führt. Die vorliegende prospektive placebokontrollierte cross-over Pilot- und Haupt-Studie sollte nach Evaluation der Prüfparameter und der Fallzahlberechnung den Effekt einer nasalen Inhalationstherapie mit Pulmozyme zur Minderung der Sekretretention und der resultierenden Inflammation beurteilen. Die Deposition des Medikamentes in den Nasennebenhöhlen soll mit dem neuen Pari-Sinus Vernebler ermöglicht werden.

Pulmozyme ist seit über 15 Jahren für die Inhalation bei Mukoviszidose zugelassen. Die bronchiale Inhalation des Medikaments gehört zu den etablierten Therapiestandards bei CF. Hintergrund der klinischen Wirksamkeit: Das zähe Sekret ermöglicht eine bakterielle Besiedlung mit Problemkeimen, die einen vermehrten Einstrom von neutrophilen Granulozyten stimulieren. Nach Zerfall der Granulozyten liegt DNA frei, die zur erheblichen Steigerung der Viskosität der Sekrete führt. Durch enzymatische Aufspaltung freier DNA vermindert Pulmozyme die Viskosität und ermöglicht die Sekretmobilisierung. Mit hohem Evidenzgrad wurde die Effektivität der Therapie belegt.

Zur nasalen Therapie mit Pulmozyme liegt eine Veröffentlichung von Raynor EM, et al. vor. Unter Verwendung einer Gesichtsmaske wurde das Medikament von CF-Patienten nach endoskopischer HNO-Operation mit gezielter Nasenatmung inhaliert. In einer retrospektiven Untersuchung beobachteten die Autoren eine deutliche Verminderung des Schleimhautödems sowie der Polyposis- und re-OP-Rate nach Pulmozyme. Allerdings war das Kollektiv sehr klein (5 Patienten / 15 Kontrollen ohne Therapie) und die Inhalationsmethode nicht optimiert zur sinu-nasalen Deposition.

Prospektive placebokontrollierte Studien mit einem adäquaten Inhalationssystem sind notwendig, um den Therapieeffekt beurteilen zu können. Insgesamt war die Deposition von inhalativen Medikamenten in verlegten Nasengängen und –nebenhöhlen mit den verfügbaren Inhalationssystemen bisher kaum möglich. Der neue Pari-Sinus-Vernebler soll durch Überlagerung der Druckverneblung mit einer 50Hz-Frequenz die Deposition von Medikamenten in den Nebenhöhlen ermöglichen und diese einer effektiven Inhalationstherapie zugänglich machen.

Die zu erwartende Wirkung des Präparates nach nasaler Inhalation bei CF assoziierter Rhinosinusitis besteht in der Spaltung von DNA und damit in der Zerkleinerung von abgestorbenen Zellkernen von Granulozyten, die bei CF aufgrund der chronischen Inflammation sowohl in Lungensekreten, als auch in den nasalen Sekreten vorkommen. Falls keine Leukozyten im Nasalsekret vorliegen sollten, ist davon auszugehen, dass das Präparat (hydrophil in NaCl gelöst) dieselbe Wirkung auf die Sekretolyse im Nasalraum wie NaCl 0,9% hat, welches oft zur nasalen Spültherapie angewendet wird. Falls das Präparat wirkungslos bleiben sollte, liegt keine Therapieunterlassung vor, da die Wirkung mindestens der üblichen NaCl-Applikation in der Nase gleichgesetzt werden kann.

8. Studienziele

Dornase alfa führt durch Fragmentierung der DNA aus Zelldebris abgestorbener neutrophiler Granulozyten zu einer Verbesserung der Rheologie des Atemwegssekrets, welches effektiver mobilisiert werden kann. Hierdurch, sowie durch indirekte antiinflammatorische Begleiteffekte, kommt es zu einer Verbesserung der Nasen- und Nasennebenhöhlenbelüftung und in der Folge zu einer Minderung von Sekretretention und entzündlichen Veränderungen wie Schleimhautschwellung und Ausbildung von Polypen. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist zu erwarten.

8.1 Primäres Ziel

Erster Zielparameter der Studie ist die Feststellung von Änderungen der primären nasalen Parameter im Sino-Nasal-Outcome Test SNOT-20 adapt CF unter nasaler Inhalation von Dornase Alpha im Vergleich zu NaCl 0,9% als Placebo-Kontrolle (Parameter 1+2+3+5+10: Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, ständiges Naselaufen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung).

8.2 Definition der Zielkriterien im SNOT-20-Adapt-CF

Zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis wurde der SNOT-20 Score erstellt. Er findet umfangreiche Anwendung zur Beurteilung von operativen und konservativen Therapiemethoden und ist sensitiv für die Erfassung klinischer Veränderungen.

20 Kriterien werden erfragt und vom Patienten mit 0-5 Punkten (0 = kein Problem, 5 = maximale Beschwerden) bewertet. Beschwerden der nasalen Obstruktion, Nies- und Hustenreiz, Rhinorrhoe, Ohrbeschwerden, Druck- und Schmerzempfindungen sowie resultierende allgemeine Einschränkungen des Schlafes, eine Minderung der Leistungsfähigkeit, des Wohlbefindens u.a. werden erfasst.

Nach vorhergehenden Untersuchungen (u.a. von Dr. Koitschev, Tübingen) haben bei CF Probleme des Hörorgans bis auf medikamenteninduzierte Hochtenschwerhörigkeit wenig Bedeutung. Weil im SNOT 20 CF-relevante riechassozierte Geschmacks- und Appetitminderungen wenig beachtet wurden, ersetzen wir 2 von 3 „Gehörfragen“ durch die Fragen nach Geschmacks- und Appetitminderungen. Der modifizierte Score wird im Rahmen unserer Studie als SNOT-20-Adapt-CF bezeichnet. Detailliert wird der Score in Abschnitt 10.2.4.1 des Prüfplans aufgeführt.

8.4 Sekundäre Zielkriterien

1. Änderung sekundärer rhinogener Parameter, der Allgemeinen Lebensqualität und des Gesamtscores im Sino-nasal-outcome Test SNOT-20 adapt CF
2. Änderungen in der Magnet Resonanz Tomographie (MRT) der Nase/ Nasennebenhöhlen (für Teilgruppe der Pilotstudie und einzelner Patienten der Hauptstudie)
3. Änderungen in der nasalen Lavage (Zytokine, DNA-Fragmente, Erreger) und der serologischen Entzündungsmarker (CrP, IgG, Blutbild)
4. Änderungen im Rhinoskopie-Befund (Polypengröße, Schleimhautbeschaffenheit)
5. Änderungen in der Rhinomanometrie
6. Inzidenz rhinosinusitischer und pulmonaler Exazerbationen während der Behandlung
7. Minderung des Bedarfs an Alpha-Sympatomimetika und nasalen Lavagen zur freien Nasenatmung

9. Studie

9.1 Studiendesign

Die Studie ist eine prospektive randomisierte placebokontrollierte doppelt-blinde Cross-Over-Studie im Sinne eines Behandlungsversuches bei Patienten mit Mukoviszidose und

chronischer Rhinosinusitis. Es handelt sich um eine 2-Perioden Cross-Over-Studie mit je einer prä- und einer post-Messung pro Periode. Sie dient der Erfassung von Änderungen der primären nasalen Parameter im SNOT 20-adapt-CF unter nasaler Inhalationstherapie mit Pulmozyme über den Pari Sinus-Vernebler.

Von Studientag 1 bis Studientag 28 bzw. 57 bis 84 wurde 1 x täglich im Abstand von 24 ± 2 Stunden 1 Ampulle Dornase Alfa oder NaCl 0,9% über den Pari Sinus nasal inhaliert. Die inhalierte Flüssigkeitsmenge betrug ca. 1 ml/Nasenseite, dies entspricht in der Verum-Gruppe ca. 1 mg Dornase Alfa (oder ca.1000 U Dornase Alfa) für jede Nasenseite.

Vorläufige Analysen erfolgten nach der Pilotstudie zur Berechnung der Pallzahl und Bestimmung der primären Zielparameter für die Hauptstudie. Eine Zwischenauswertung erfolgte wegen geringer Fallzahl daneben nicht.

Flowchart der Hauptstudie (DBPC)

Zeitachse	Chronische Rhinosinusitis	Tag 0	Tag 1-29	Tag 29-57	Tag 57-84	Ende
			Therapie	Wash out ***	Therapie	
		1	29	57	85	
			50 : 50 DBPC Verum : Placebo		50 : 50 DBPC Verum : Placebo	
		Patiententagebuch				
Tage * 1 / 29 / 57 / 85		** MRT, Anamnese, LO-Bogen, klinische Untersuchung, Rhinoskopie, Nasale Lavage, Rhinomanometrie				

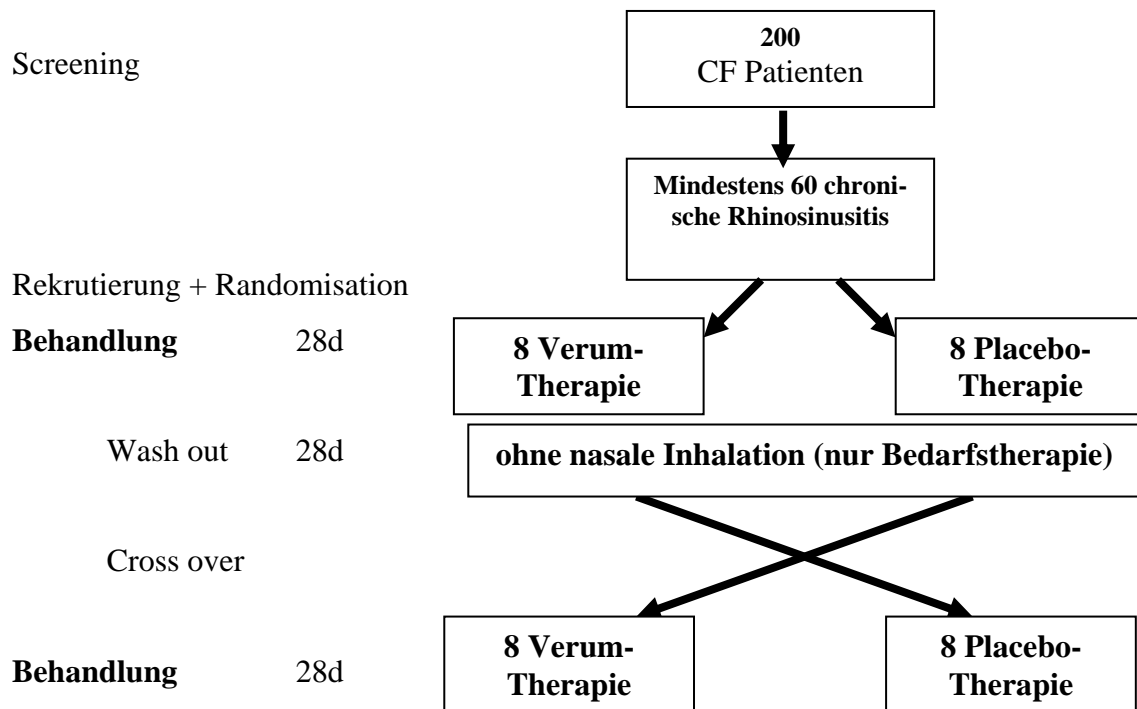
*** Rahmenbedingungen:**

1. keine akute Rhinosinusitis bei Erstvorstellung (i.S. eines akuten Infektes)
2. keine Alpha-Sympatomimetika 12 h vor der Untersuchung

**** Obligatorische Reihenfolgen der Untersuchungen zur Vermeidung von Interferenzen:**

1. MRT (so weit geplant) zwingend vor nasaler Lavage
2. MRT (so weit geplant) bei den Folgeuntersuchungen zur gleichen Tageszeit, wie bei d1 (+/- 3 h wegen zirkadianem Rhythmus)
3. Rhinomanometrie (so weit geplant) zwingend vor nasaler Lavage, kann jedoch vor- oder nach MRT erfolgen

***** Dauer Wash out: 28 Tage**



Zusätzlich wurden die 5 Patienten der Pilotstudie in die abschließende Auswertung einbezogen.

9.2. Diskussion

Üblicherweise wird physiologische Kochsalzlösung zum Anfeuchten der Atemwege in der täglichen Routine eingesetzt. Die Trägerlösung (hydrophil) von rhDNase ist dieser vergleichbar und so stellt weder die Gabe von Placebo noch von Verum eine Therapieunterlassung dar. Die zu erwartende Wirkung des Präparates bei nasaler Inhalation besteht in der Spaltung von DNA und damit in der Zerkleinerung von abgestorbenen Zellkernen von Granulozyten, die vor allem in purulenten Atemwegssekreten vorkommen. Der potentielle Vorteil einer Behandlung mit Dornase alfa liegt in einer Verflüssigung von zähem Atemwegssekret und damit einer möglichen Mobilisierung von obstruierendem Sekret in den oberen Atemwegen. Hiermit kann es zur Verminderung sinusitischer Beschwerden (Schmerzen...), zur Verminderung der Sekret- und Bakterienverschleppung in die unteren Atemwege (postnasal drip) und zur Verbesserung der Nasenatmung kommen. Falls keine Leukozyten im Atemwegssekret vorliegen, ist davon auszugehen, dass das Präparat (hydrophil in NaCl gelöst) dieselbe Wirkung auf die Sekretolyse in den Atemwegen wie NaCl 0,9% hat, welches regelmäßig zur Bronchialtoilette und nasalen Spülung in der Routinetherapie angewendet wird.

9.3 Studienpopulation

9.3.1 Einschlusskriterien

1. Es liegt eine gesicherte Mukoviszidose vor (3 positive Schweißtests und / oder genetische Diagnosesicherung)
2. Die Patienten müssen zumindest 5 Jahre alt sein.
3. Sie müssen an chronisch persistierenden oder remittierenden rhinosinuitischen Beschwerden leiden.
4. Mitarbeitsfähigkeit für die nasale Inhalation mit dem Pari Sinus muss gegeben sein.
5. Mitarbeitsfähigkeit bei der Durchführung der nasalen Lavage muss gegeben sein
6. Eine Therapie im vollen Umfang und ohne Einschränkungen ist möglich.
7. Es werden nur gebärfähige Frauen in die Studie eingeschlossen, die eine effektive Methode der Kontrazeption während der gesamten Studiendauer anwenden (Methoden mit einer Ausfallsrate von unter 1 % wie die Spirale, Monats-spritzen, kombinierte orale Kontrazeptiva, bestimmte Diaphragmen, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners.)

9.3.2 Ausschlusskriterien

1. Es liegt ein kritischer Allgemeinzustand vor mit einem FEV1 von < 30% und / oder einer SaO₂ von < 93 % ohne O₂ Substitution. Als Erweiterung der Ausschlusskriterien unserer Pilotstudie wollen wir zur Steigerung der Sicherheit Patienten, die O₂-Substitutionsbedarf haben von der Studie ausschließen.
2. Innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erfolgte eine HNO-Operation.
3. Es liegen nasale Blutungszeichen vor.
4. Es liegt eine Trommelfellperforation vor.
5. Pulmonale oder Rhinosinuitische Exazerbation bei Einschluss, die eine neue systemische Antibiose notwendig macht
6. Im Behandlungszeitraum wird eine nasale Therapie mit topischen Steroiden neu eingeführt.
7. Es erfolgt eine systemische Steroid-Therapie.

8. Die Mitarbeitsfähigkeit für die Gewinnung einer nasalen Lavage, die nasale Inhalation und /oder die Durchführung eines MRT* ohne Sedierung oder Narkose ist nicht gegeben (*nur für die Sub-Population mit MRT als sekundärer Zielparameter).
9. Bekannte allergische Reaktion auf den Wirkstoff.
10. Patientin ist schwanger oder stillt.
11. Der Patient nimmt an einer weiteren Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und 30 Tagen nach Studienende teil.

9.3.3 Ausschluss einzelner Patienten

Im Rahmen der doppelblind placebokontrollierten cross-over-Hauptstudie wurden 25 Patienten rekrutiert. Zwei Patienten sind im Verlauf wegen akuter Epistaxis aus der Studie ausgeschlossen worden. Zwei weitere haben aufgrund von organisatorischen Problemen die Studie vorzeitig beendet.

9.4 Behandlung

9.4.1 Behandlung in den Studienarmen

Von Studientag 1 bis Studientag 28 bzw. 57 bis 84 wurde 1 x täglich im Abstand von 24 ± 2 Stunden 1 Ampulle Dornase Alfa oder NaCl 0,9% über den Pari Sinus nasal inhaliert. Die inhalierte Flüssigkeitsmenge betrug ca. 1 ml/Nasenseite, dies entspricht in der Verum-Gruppe ca. 1 mg Dornase Alfa (oder ca.1000 U Dornase Alfa) für jede Nasenseite.

9.4.2 Identifikation des Prüfmedikamentes

Jedes Kit enthält die 2 x 28 Behälter für einen Patienten mit der Bezeichnung der Kit-Nummer und des Tages. Die Füllmenge der einzelnen Präparatbehälter beträgt 2,5 ml. Die einzelnen Prüffläschchen werden über die Etikettierung (Kitnummer, Tag 1-28 bzw. 57-84) eindeutig zugeordnet. Die Patientenummer wird nach erfolgter Randomisation ergänzt. Die abgefüllten Behälter sind ungeöffnet mindestens 6 Monate haltbar und mikrobiologisch unbedenklich.

9.4.3. Zuteilung der Patienten

Das Verhältnis Placebo zu Verum betrug 1:1. Die Randomisationslisten für den Cross-Over-Vergleich wurden durch das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der TU Dresden erstellt (Fr. Dr. Wiedemann). Die Randomisation erfolgte zweistufig. Der beteiligten Apotheke wurde eine geblockte Master-Randomisationsliste mit den Bezeichnungen für die Kit-Nummern und die vorgesehene Medikationsreihenfolge (A/B bzw. B/A) zur Verfügung gestellt. Die Apotheke erhielt außerdem eine Randomisationsliste, die die per Zufallszahlen vorgesehene Therapiereihenfolge A/B bzw. B/A enthielt, stratifiziert nach Alter, Schweregrad und prä/post-OP in Blöcken. Die Definition der Alters- und Schweregradgruppen wurde aus den Medianen der Alters- und FEV1-Verteilung der deutschen CF-Population (30) festgelegt. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich folgende Einteilung für die Hauptstudie:

Für Patienten von 5 bis 16 Jahren: FEV1 <85% / ≥85%

Für Patienten, die 17 Jahre und älter sind: FEV1 <65% / ≥65%.

Aus der Kombination der zwei Altersgruppen, dem Schweregrad der Erkrankung (FEV1) und prä- und post-OP ergaben sich acht Strata für die Randomisation. Eine Stratifizierung nach Behandlungszentren erfolgte auf Grund der geringen Patientenzahl nicht. Nach erfolgter Randomisation des Patienten wurde auf dem entsprechenden Kit die Patientennummer ergänzt.

9.4.4 Wahl der Dosierung in der Studie

Für die bronchiale Inhalation sind bis zu 2 Ampullen Pulmozyme/Tag zugelassen.

Soweit die teilnehmenden Patienten bronchial Pulmozyme inhalierten, entsprach dies dem aktuellen Therapiestandard von 1 Ampulle/Tag. Für die sinonasale Inhalation wurde ebenso eine Ampulle/Tag vernebelt. Somit entsprach die Gesamtdosis maximal der für die bronchiale Therapie zugelassenen Dosierung.

9.4.5 Wahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden einzelnen Patienten

Wie bei der bronchialen Inhalation besteht keine zwingender Zeitpunkt der Inhalation des Präparates. Die teilnehmenden Patienten sollten ihre sinonasalen Inhalationen während des Therapiezeitraumes zur gleichen Tageszeit durchführen.

9.4.6 Verblindung

Die Apotheke der Universität Ulm erhielt vom Institut für Medizinische Information und Biometrie zwei Randomisationslisten und garantierte die doppelblinde Randomisation. Die Umverpackung, Verblindung, Beschriftung und Lagerung der Medikation erfolgte nach §5 der GCP-Verordnung.

9.4.7 Begleittherapie

Alle für den Patienten medizinisch indizierten dauerhaft geführten Begleitmedikationen waren im Sinne der Studie zulässig und wurden im Abschnitt "Begleitmedikation" aufgeführt.

Dagegen war die neue Einführung einer systemischen oder topisch-nasalen Therapie mit Steroiden im Behandlungszeitraum Grund zum Ausschluss aus der Studienpopulation.

Ebenso ist die wegen einer pulmonalen Exazerbation oder sonstigen bakteriellen Infektion neu angesetzte systemische Antibiotikatherapie zum Termin des Ersteinschlusses Grund zum Ausschluss aus der Studienpopulation. Dies betraf nicht den Zeitraum der Nachbeobachtung. Diese Einschränkung durften ausdrücklich nicht zum Vorenthalten wichtiger Therapiemaßnahmen führen.

Eine Exacerbation, die eine nicht- pseudomonaswirksame systemische Antibiotikatherapie erforderlich machte und im Verlauf der Studie auftrat, wurde im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und führte nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Eine im Rahmen einer klinischen Verschlechterung notwendige pseudomonaswirksame i.v.-Therapie oder orale Therapie mit Ciprofloxacin führte zum Ausschluss aus der Studie, durfte dem Patienten jedoch auf keinen Fall vorenthalten werden.

Patienten mit CF-typischen oder anderen Problemkeimen wie Burkholderia cepacia, Staph. aureus oder Pseudomonas aeruginosa waren nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Bei den epidemisch wichtigen Keimen wie B. cepacia oder MRSA wurde jedoch, wie im Rahmen der Mukoviszidosebetreuung und nach den gängigen Hygienerichtlinien üblich, ein besonderes Isolations-und Präventionsregime nach Standard geführt, um die Übertragung zu anderen Patienten (und bei MRSA zu anderen potentiellen Überträgern) zu verhindern. Der Gebrauch von nasalen Alpha-Sympatomimetika wurde vom Patienten täglich im Patiententagebuch notiert.

Die diagnostische nasale Lavage und das MRT der Nase / Nasennebenhöhlen müssten immer ohne vorherige Alpha-Sympatomimetika-Therapie erfolgen.

9.4.8 Mitarbeit der Patienten (Treatment compliance)

Die regelmäßige Einnahme der Studienmedikation wurde im Patiententagebuch geprüft und die leeren Medikamentenampullen wurden zurückgenommen, um die Einnahme zu objektivieren. Medication event monitoring erfolgte nach GCP und ICH, AEs wurden erfasst.

9.5 Untersuchungen und Zeitplan der Studie

9.5.1 Flowchart

Zeitpunkte Maßnahmen	vor Studien beginn	in der Studie			
		Tag 1-28	Tag 29-56	Tage 57-84	Tage 1 / 29 (+/- 3) / 57 (+/- 5) / 85 (+/- 5)
Einschlusskriterien	■				
Ausschlusskriterien	■				
Demographische Daten	■				
Anamnesebogen					■ ■ ■ ■
OP-Anamnese	■				
Beschwerdetagebuch					
Beobachtungsbeginn		■			
Lebensqualität					■ ■ ■ ■
Untersuchungen					
MRT (bei Teilpopulation)					■ ■ ■ ■
Rhinoskopie + Videodokumentation					■ ■ ■ ■
Rhinomanometrie					■ ■ ■ ■
Nasale Lavage					■ ■ ■ ■
Zytokine					■ ■ ■ ■
DNA-Spaltprodukte					■ ■ ■ ■
Mikrobiologie (NL und Sputum)					■ ■ ■ ■
Dokumentation zusätzli- cher Therapie					■ ■ ■ ■
Antibiotika					
Studienmedikation					
Verum : Placebo 50 : 50 (DBPC)			*** wash out (ohne Therapie)		
Unerwünschte Ereignisse					
Schwere unerw. Ereign.					
Studienende					■
Vollständigkeitserklärung					■

Zu den Terminen Tag 1, Tag 29, Tag 57 und Tag 85 war die Vorstellung im Zentrum notwendig.

- Hier wurden ein Lebensqualitäts-Bögen ausgefüllt,
- die Beschwerdetagebücher kontrolliert,
- eine Rhinomanometrie, Lugenfunktion, Rhinoskopie und Nasale Lavage durchgeführt.
- Es erfolgt bei allen Patienten der Pilotstudie und 8 Patienten der Hauptstudie Bildgebung im Sinne eines MRT der NNH.

Alle MRT-Untersuchungen müssen zu gleicher Tageszeit erfolgen (zirkadianer Rhythmus; +/- 3h).

Vor Durchführung des MRT sollen innerhalb 12 h vor der Untersuchung keine nasale Lavage und keine Alpha-Sympatomimetika-Gaben erfolgen, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern.

9.5.2 Untersuchungen und Anwendungen

PARI-Sinus:

Für die Therapie mit dem PARI SINUS gibt es einige Einschränkungen, auf die in der Bedienungsanleitung des Gerätes hingewiesen wird:

- Patienten, die auf die Therapie mit Unverträglichkeit oder Ablehnung reagieren, sollten die Therapie nicht durchführen
- Nach OP-Eingriffen und bei Mittelohrentzündungen ist vor Therapiebeginn ein Nutzen-Risiko-Abwägung für vibrierende Aerosole durch den Arzt erforderlich
- Die Therapie darf nicht bei verstopfter Nase durchgeführt werden. Vor Therapiebeginn sollte die Nase durchgängig gemacht werden (Nasendusche, abschwellende Mittel).

Eine formale altersbedingte Einschränkung der Anwendung gibt es nicht. Die Anwendung ist dort nicht möglich, wo der Patient aufgrund kognitiver, motorischer und/oder medizinischer Disposition nicht in der Lage ist, das Gaumensegel zu schließen, die Luft für den notwendigen Zeitraum (Intervalle von 6-10 Sekunden) anzuhalten und/oder die Inhalationstherapie über den notwendigen Zeitraum durchzuführen.

Des Weiteren sind die Hinweise in der Bedienungsanleitung zur sicheren Anwendung des Gerätes und zur hygienischen Wiederaufbereitung des Verneblers zu beachten.

Nasensekretgewinnung:

Nasale Lavage (NL) mit 10 ml angewärmter (handwarm) NaCl 0,9%-Lösung in jeden Nasengang. Die Applikation erfolgte direkt nacheinander, das Gaumensegel wurde hierbei verschlossen, so dass die Lavageflüssigkeit nach ca. 10 Sekunden durch die vorderen Nasenöffnungen in einen sterilen Behälter (z.B. Nierenschale) entleert werden konnte und hier gepoolt wurde. Die Kontamination der NL mit Speichel oder Sputum aus dem Mund- und Bronchialbereich wurde verhindert.

Die Lavage wird vermutlich nur bei einem Rücklauf von $\geq 30\%$ der instillierten Flüssigkeitsmenge aussagekräftige Untersuchungen ermöglichen. Daher wurde die Recovery (prozentualer Rücklauf) im CRF notiert.

Mindestens 2 (-4) ml der Lavageflüssigkeit sollen, ohne vorherige Behandlung bei Raumtemperatur ins Prüf-Labor verschickt und innerhalb von 24 Stunden differentialzytologisch untersucht werden. Ebenfalls 2 (-4) ml werden entsprechend der gleichzeitig verschickten Sputumprobe zur Keimbestimmung in die Mikrobiologie gebracht.

Das übrige Material wurde in mindestens 6 Aliquods mit $\geq 0,5$ ml Nasensekret in Eppendorf-Röhrchen umgefüllt. Diese nicht für die Zytologie bestimmten Proben wurden innerhalb von 30 Minuten (+/- 5 Minuten) bei $< \text{minus } 70^{\circ}\text{C}$ eingefroren und werden bis zur weiteren Untersuchung bzw. zur Verschickung auf Trockeneis bei diesen Temperaturen gelagert. Sie sollen zur DNA-Quantifizierung und Qualifizierung sowie zur Zytokin- und Zytologie-Bestimmung zum Zeitpunkt T1, T2 T3 und T4 aserviert werden.

Kernspintomographie

Die MRT-Untersuchungen erfolgte an einem 1,5 bzw. 1,0 T MR-Tomographen unter Verwendung einer Kopfspule. Eine Kontrastmittelapplikation ist nicht erforderlich. Die Untersuchung umfasste nach der Anfertigung eines Planungsscans (Survey) die Anfertigung von T2- und T1-gewichteten Aufnahmen mit Spinecho- bzw. Turbo-Spinechosequenzen in axialer und coronarer Orientierung. Die Schichtdicke beträgt maximal 3 mm. Für die Beurteilung der Aufnahmen entsprechend des Scorings ist es nötig, dass die Nasennebenhöhlen in beiden Ebenen komplett abgebildet werden.

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden im Datenerfassungsbogen dokumentiert.

Für alle unerwünschten Ereignisse beurteilte der Prüfarzt den Schweregrad, die Intensität und den Zusammenhang mit der Prüfmedikation, dokumentierte den Beginn und das Ende sowie die getroffenen Gegenmaßnahmen und den Verlauf.

Die Prüfarzte meldeten alle SAEs (SUEs) und Schwangerschaften auf dem dafür vorgesehenen SAE Meldebogen innerhalb von 24 h an.

Roche übernahm in Delegation die Sponsorplichten 5.16 ICH-GCP (Safety Information) - 5.17 ICH-GCP (Adverse Drug Reaction Reporting) einschließlich der damit verknüpften Meldeverpflichtungen gegenüber den zuständigen Behörden, Ethik-Kommissionen und Prüfarzten gemäß § 13 GCP-V. Roche unterrichtete in Erfüllung dieser Aufgabe jeden bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) innerhalb von 15 Tagen (bei tödlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen) nach Bekannt werden an den Sponsor, die zuständige Ethik-Kommission, die zuständige Bundesoberbehörde sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer. Roche stellte dem Sponsor auf Anforderung eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen und bei Roche eingegangenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen zur Verfügung, um diesem die Erstellung des Annual Safety Reports zu ermöglichen.

9.6. Qualität der Daten

- Datenüberprüfung durch einen zweiten Mitarbeiter
- Orientierung an geltenden Manuals / Standards
- automatische Plausibilitätsprüfung bei der Dateneingabe
- regelmäßiges Monitoring durch einen kl. Monitor

9.7 Statistische Analyse

Die Daten der Hauptstudie wurden mit Hilfe eines Macroprogramms in SAS (SAS Version 9, SAS Institute Inc., Cary, NC) ausgewertet. Die Auswertung erfolgte als 4-Perioden-Cross-Over-Plan. Dabei wurde ein lineares Modell für die Effekte eines Cross-Overs mit zwei Perioden und zwei Behandlungen unterstellt. Es wurden einfache Effekte sowie der Gesamtmittelwert aus den Perioden- und Gruppenmittelwerten bestimmt. Der Residualeffekt, der Periodeneffekt und der Behandlungseffekt wurden bestimmt und getestet (Jones et al. Design and Analysis of Cross-Over Trials, 2003, CRC Press). Da es sich bei der vor-

liegenden Auswertung um Daten aus einer Hauptstudie handelt, mussten bei der Beurteilung der Signifikanzen die Regeln sequentieller Testung beachtet werden. Bei einem globalen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ bedeutete dies, dass die Effekte der Hauptstudie signifikant für ein $p<0,005166$ sind (O'Brien, Fleming, 1979. A Multiple Testing Procedure for Clinical Trials, Biometrics 35, 549-556). Neben der Cross-Over-Auswertung wurden bei Nichtvorhandensein von Carry-Over- bzw. Periodeneffekten zur Untermauerung der Ergebnisse außerdem wurden für einige Parameter nichtparametrische gepaarte T-Tests durchgeführt.

Die Fallzahlplanung wurde mit dem Programm Nquery (Vers. 4.0) durchgeführt. Dabei wurde angenommen, dass sowohl der Perioden-, als auch der Carry-Over-Effekt nicht signifikant sind.

10. Studienpatienten

10.1 Patientenanzahl

Pilotstudie:

Im Rahmen der doppelblind placebokontrollierten cross-over-Pilotstudie wurden 6 Patienten rekrutiert. Ein Patient wurde nach Randomisation wegen „Erfüllens“ eines Ausschlusskriteriums ($FEV1<30\%$) im Rahmen einer akuten Exazerbation aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Die verbleibenden 5 Patienten (4m/1w) waren zwischen 8 und 37 Jahren alt (Median 20 Jahre).

Jeweils 2/5 Patienten wiesen eine chronische Besiedlung der Lunge mit *P. aeruginosa* beziehungsweise *S. aureus* auf. 4/5 Patienten wurden im Vorfeld (zumindest 6 Monate vor Studieneinschluss) an den Nasennebenhöhlen operiert.

Das gesamte IgG betrug 6,22-17 g/l (Median 15), gesamte IgE 53,2 – 322 kU/l (Median 290) und der Shwachman-Score ohne Röntgen 45-75 Punkte (Median 70).

Die Patienten wurden bis auf eine Ausnahme (Pat. 001) nicht entblindet, um sie für eine angestrebte Hauptstudie mit auswerten zu können.

Hauptstudie:

Die Fallzahlplanung für die DBPC-Hauptstudie erfolgte auf Grundlage der vorausgegangenen Pilotstudie. Als vorläufige Schätzung sollen 200 CF Patienten gescreent werden. Die zu erwartende Prävalenz chronischer rhinosinusitischer Beschwerden bei CF wird zumin-

dest: 20-30 % (ca. 60 Patienten) betragen, von denen 16 Patienten in die Studie aufgenommen werden sollten.

10.2. Protokollabweichungen

Patient 003 aus der Pilotstudie beendete die Inhalation im 2. Zyklus nach 8 Tagen, da er Nasenbluten bekam (siehe Liste der Unerwarteten Ereignisse). Alle weiteren Studientermine nahm er wahr.

Bei den anderen Patienten traten keine Protokollabweichungen auf.

Patient J06 aus der Hauptstudie beendete die Inhalation, da es nach der ersten Visite zu Nasenbluten kam (siehe Liste der Unerwarteten Ereignisse).

Patienten T06, T07 aus der Hauptstudie haben aus patienteneigenen organisatorischen Gründen die Studie nach Randomisation nicht angetreten.

10.3 Beurteilung der Wirksamkeit

Die nasale Inhalation von Pulmozyme und NaCl 0,9% über den Pari-Sinus wird in der Regel sehr gut toleriert. Zwei von 25 Patienten unterbrachen die Studie wegen Epistaxis, wobei bei einem der beiden Patienten Blutungen der oberen oder unteren Atemwege in größerem zeitlichen Abstand auch im Vorfeld auftraten. Er wies weder Gerinnungsstörungen, noch eine Thrombopenie auf. Bei beiden Patienten waren die Beschwerden selbstlimitierend.

Einfluss von Pulmozyme oder NaCl 0,9% auf den Sino-Nasal-Outcome-Test (SNOT)

Vergleicht man die Differenzen des Scores, sieht man, dass die Inhalation mit Pulmozyme den Score und damit das subjektive Missempfinden der Patienten deutlicher senken konnte als die Inhalation mit Placebo.

Bei Gruppe 1, die zuerst Placebo und dann Pulmozyme inhalierte (n=11), ergibt sich eine Senkung des Gesamtscores um -3 ($\pm 8,1$) bei der Kochsalzinhalation und eine Senkung des Gesamtscores um -8,1 ($\pm 10,2$) nach Pulmozyme. Gruppe 2, die erst Pulmozyme und dann Kochsalz inhalierte (n=12), zeigte nach Inhalation mit Pulmozyme einen deutlichen Abfall der Symptome mit -6,3 ($\pm 12,2$) Punkten, während es nach Kochsalzinhalation zu einem dezenten Anstieg des Beschwerdescores kam mit +0,4 Punkten ($\pm 10,61$).

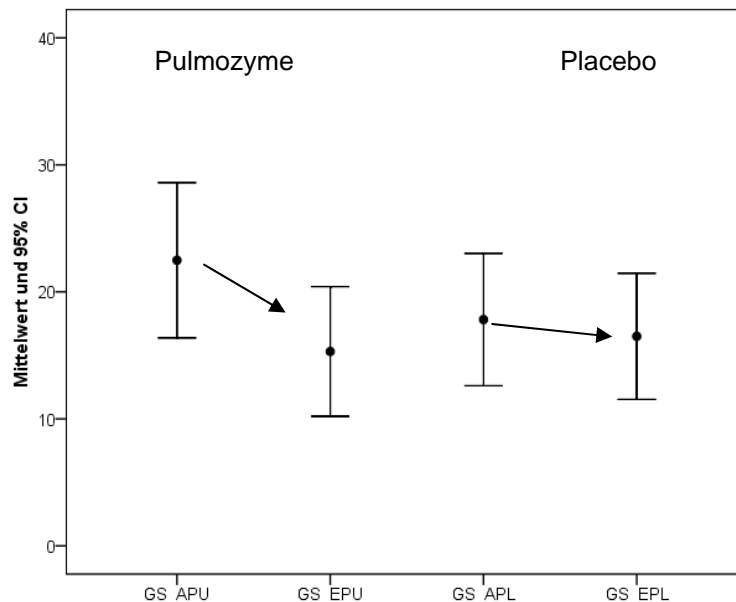
Bei Gruppe 1 ergibt sich eine Senkung des Scores für Primären Nasale Symptome (PNS) um -6,5 ($\pm 15,2$) bei der Kochsalzinhalation und eine Senkung um -15,6 ($\pm 16,1$) nach Pulmozyme. Bei Gruppe 2 kam es nach Inhalation mit Pulmozyme zu einer deutlichen Reduktion der PNS mit -7,7 ($\pm 13,5$) aber nur zu einer dezenten Abnahme der Beschwerden bei der Kochsalzinhalation um -1,1 Punkte ($\pm 21,7$).

Insgesamt sieht man die größten Behandlungseffekte (Differenz: Pulmozyme - Placebo) beim Gesamtscore mit -6 ($\pm 11,1$; $p=0,019$) und bei den PNS mit -7,8 ($\pm 23,9$; $p=0,14$). Allerdings streuen die Ergebnisse für die primär nasalen Parameter stärker.

Die Differenzen der Scores nach den beiden Inhalationsperioden lassen sich sehr anschaulich grafisch darstellen. Wie nach den positiven Ergebnissen der vorausgehenden Pilotstudie zu erwarten, sind Signifikanzen und Trends bei der mit 23 relativ geringen Patientenzahl der Studie augenscheinlich.

Einfluss der Pulmozyme- oder NaCl 0,9% Inhalation auf den SNOT-Gesamtscore

Während eine Placebobehandlung keine fassbaren Änderungen des SNOT-20-Gesamtscores bewirkt, ist unter Pulmozyme eine statistisch signifikante Minderung der Symptome nachweisbar ($p = 0,005$) (s. Grafik 3).

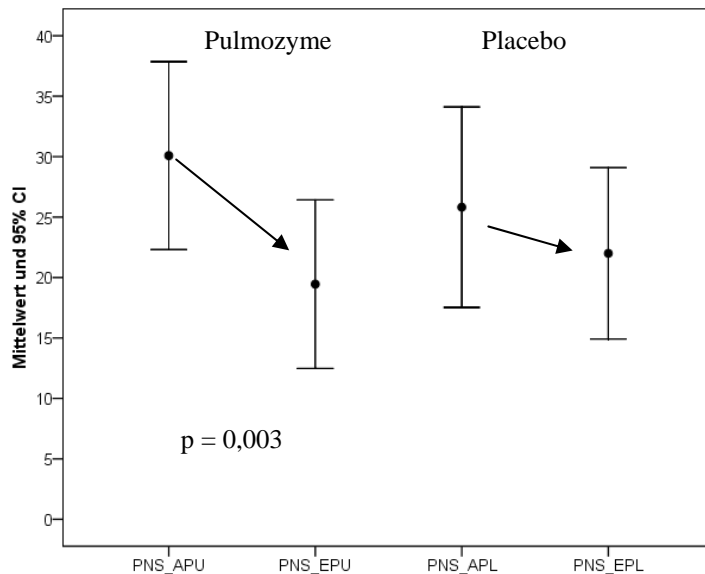


Grafik 3: Einfluss der Pulmozyme- oder NaCl 0,9% Inhalation auf den SNOT-Gesamtscore

GS_APU / GS_APL = Gesamtscore zu Anfang der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo

GS_EPU / GS_EPL = Gesamtscore zum Ende der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo

Einfluss von Pulmozyme oder NaCl 0,9% auf die primären nasalen Parameter im SNOT
Unter Pulmozyme kommt es zur statistisch signifikanten Verbesserung der primären nasalen Parameter im SNOT-20 GAV „Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, Naselaufen, schleimiges Sekret und Riechminderung“ ($p=0,003$). Unter Placebo sehen wir hier keine fassbaren Veränderungen (s. Grafik 4).



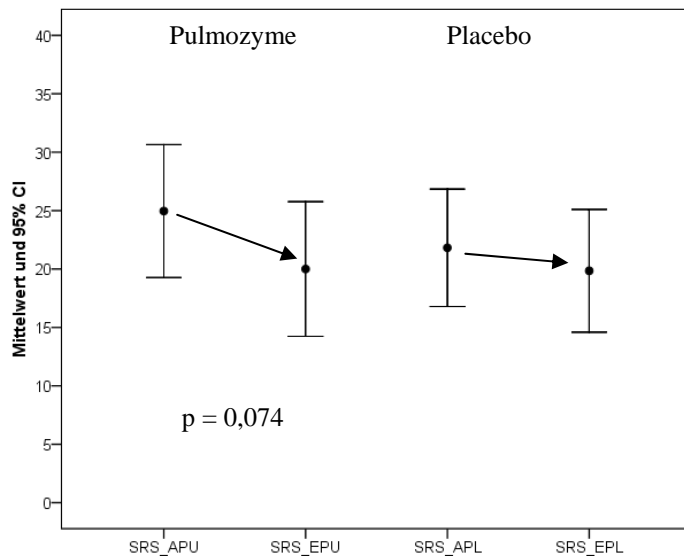
Grafik 4: Einfluss der Pulmozyme- oder NaCl 0,9% Inhalation auf die primären nasalen Parameter im SNOT

PNS_APU / PNS_APL = PNS zu Anfang der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo

PNS_EPU / PNS_EPL = PNS zum Ende der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo

Einfluss von Pulmozyme oder NaCl 0,9% auf die sekundären nasalen Parameter

Bei den sekundären nasalen Parametern „Sekretfluss in den Rachen, Räusperzwang und trockener Hals, Husten, Druckgefühl auf den Ohren, Ohrenschmerz“ sehen wir zwar einen Abfall der Mittelwerte unter Verum-Behandlung, bei recht großer Streuung jedoch keine signifikanten Änderungen unter Verum ($p=0,074$). Bezeichnend ist, dass in Querschnittsuntersuchungen selten Ohrprobleme bei CF-Patienten auffielen und Pulmozyme als eingetragene Nebenwirkung zu Heiserkeit und Räuspern führen kann (s. Grafik 5).

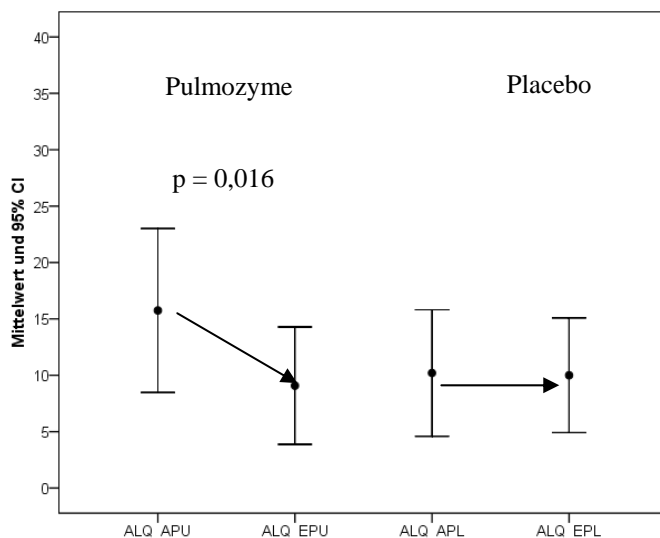


Grafik 5: Einfluss der Pulmozyme- oder NaCl 0,9% Inhalation auf die sekundären nasalen Parameter

SRS_APU / SRS_APL = SRS zu Anfang der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo
SRS_EPU / SRS_EPL = SRS zum Ende der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo

Einfluss von Pulmozyme oder NaCl 0,9% auf die allgemeine Lebensqualität

Wir können im untersuchten Kollektiv eine signifikante Änderungen der allgemeinen Lebensqualitäts-Fragen unter Pulmozyme feststellen ($p=0,016$). Diese beinhalten Fragen nach „Frustration / Ratlosigkeit und Reizbarkeit“ oder die „Peinlichkeit von HNO-Beschwerden“ (S: Grafik 6).



Grafik 6: Einfluss der Pulmozyme- oder NaCl 0,9% Inhalation auf die allgemeine Lebensqualität

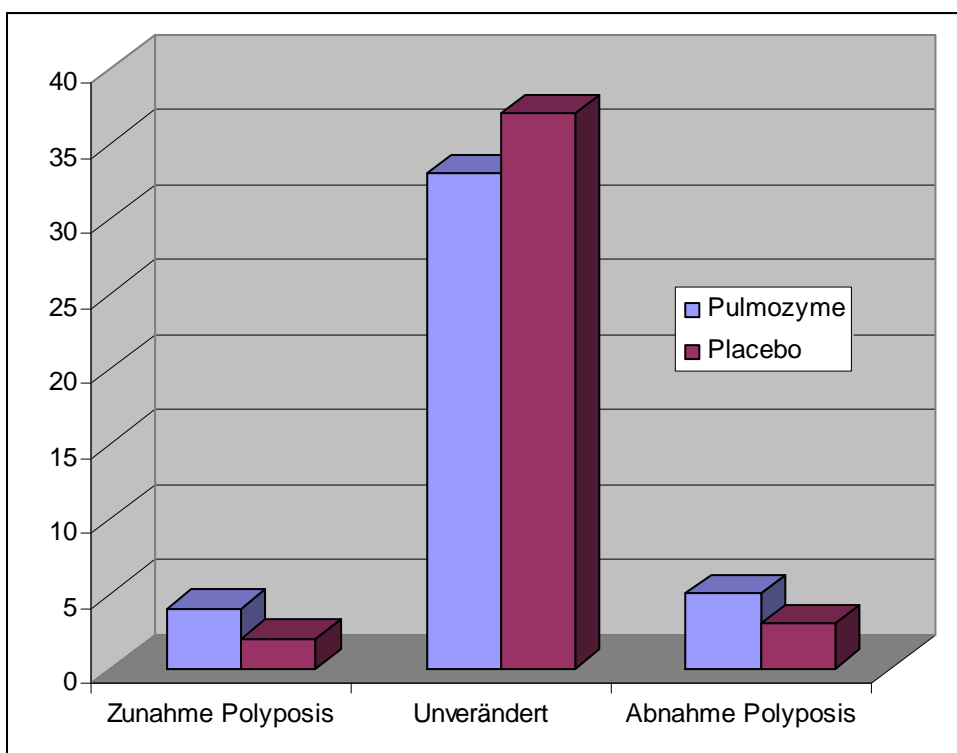
ALQ_APU / ALQ_APL = ALQ zu Anfang der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo
ALQ_EPU / ALQ_EPL = ALQ zum Ende der Periode unter Pulmozyme bzw. Placebo

Polypen

Von 21 Patienten lagen rhinoskopische Befunde zu allen Untersuchungsterminen vor. Eine rhinoskopisch sichtbare nasale Polyposis zeigten 12 (57,15%) der komplettierten Patienten mit CF-assoziiierter Rhinosinusitis an zumindest einem Untersuchungstermin. 9 der 21 Patienten (42,85%) wiesen zu keinem Untersuchungszeitpunkt nasale Polypen in der Rhinoskopie auf, während

Insgesamt sind die rhinoskopischen Befunde zur Polyposis nasi unter vierwöchiger sinu-nasaler Inhalation mit Pulmozyme 33 mal gleich geblieben, sie haben sich 5 mal unter Verum verbessert und 4 mal verschlechtert. Unter Placebo blieben die Befunde 37 mal gleich, 3 mal kam es zur Verbesserung und 2 mal zur Verschlechterung.

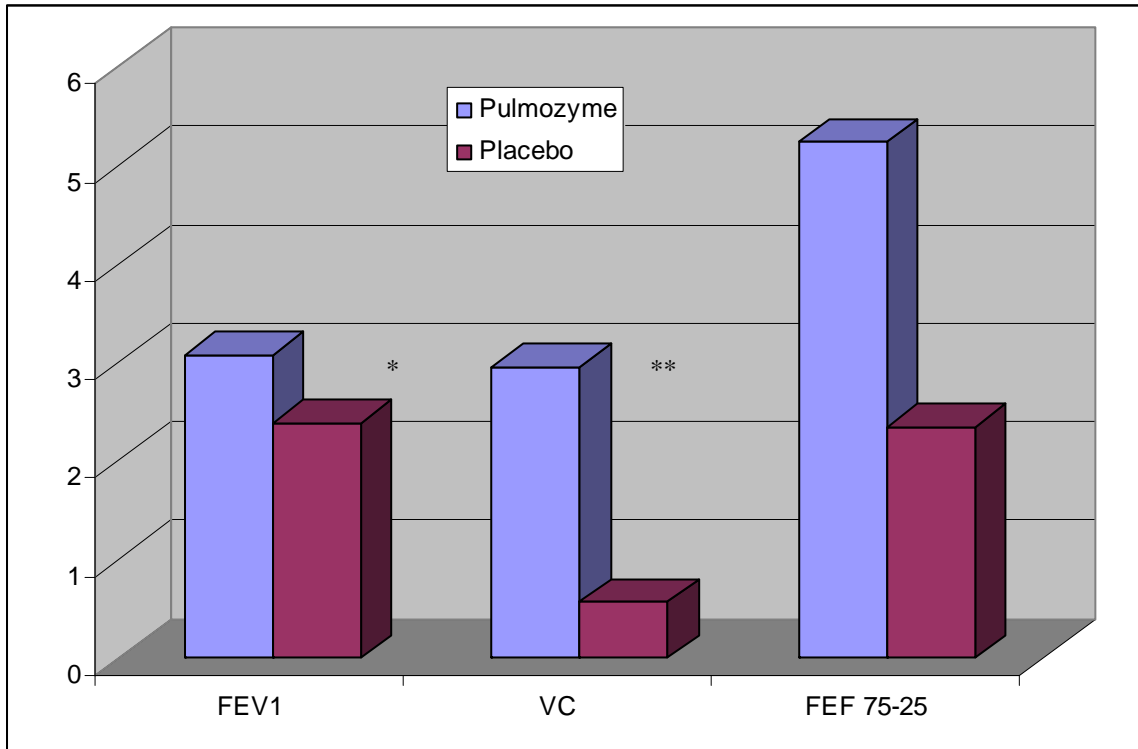
Die marginal häufigere Verbesserung dieser Befunde für Verum zeigten keinerlei statistische Signifikanz ($p=1,000$) (Rand-Homogenitätstest für 2 verbundene Stichproben).



Grafik 7: Häufigkeit der Verbesserung, Verschlechterung und der unveränderten Befunde zur rhinoskopisch festgestellten Polyposis nasi unter Verum und Placebo (21 Patienten komplettiert -> 42 Einzelbefunde der rechten und linken Nasenseite resultieren).

Einfluss von Pulmozyme oder NaCl 0,9% auf die Lungenfunktion

Die spirometrischen Lungenfunktionsparameter FEV₁, VC und FEF 75-25 wiesen über alle Patienten in beiden Behandlungsphasen eine Verbesserungstendenz auf.



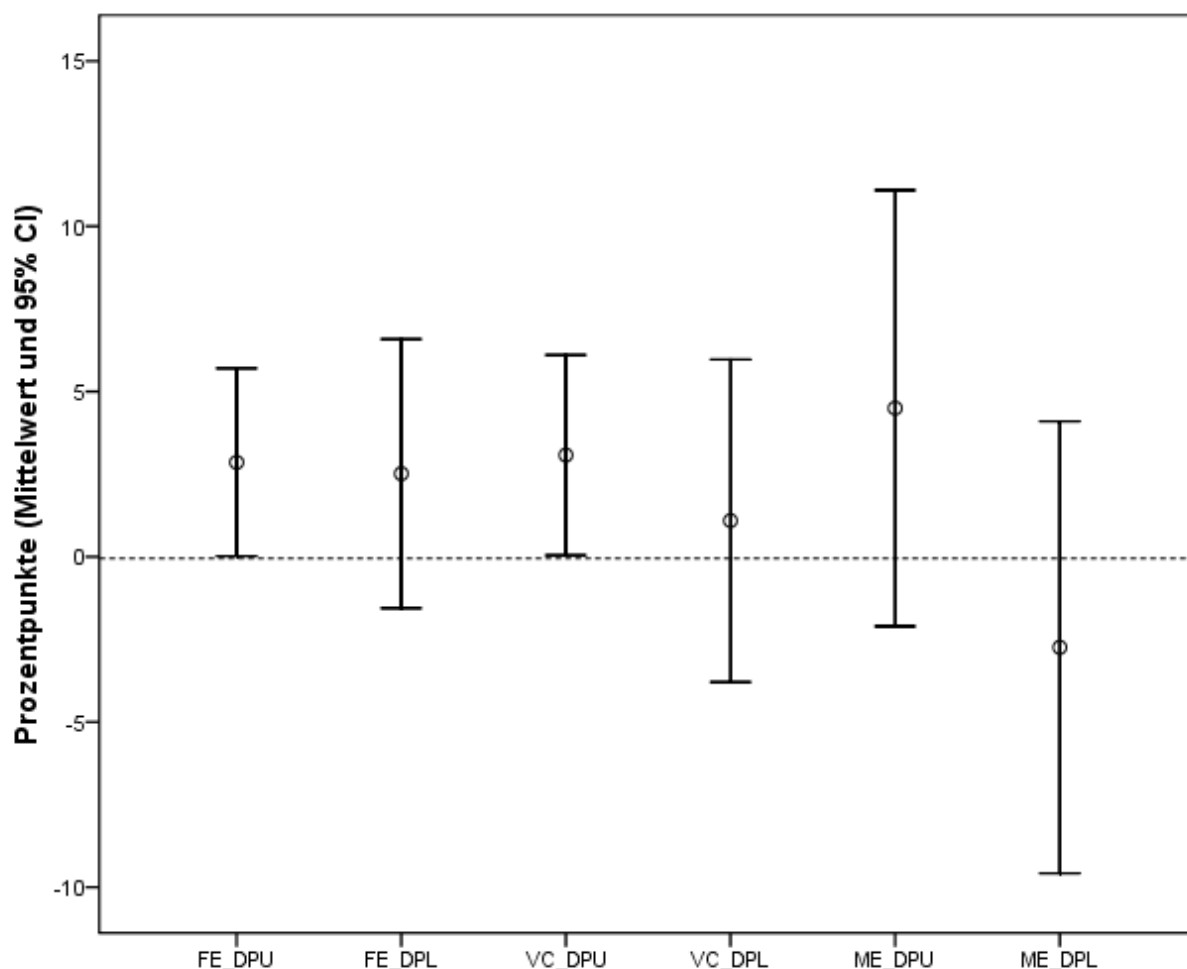
Grafik 8: Entwicklung der Lungenfunktionsparameter vom Anfang zum Ende der Bahandlungszyklen mit Verum und Placebo (21 Patienten komplettiert).

Geringe aber signifikant größere Verbesserung von FEV₁ $p = 0,024^*$ und VC $p = 0,039^{**}$ unter Verum gegenüber Placebo.

Die deutlichste Verbesserung scheinen die peripheren Atemwege im FEF 75-25 aufzuweisen. Hier bestand jedoch keine statistische Signifikanz.

Differenz unter Pulm versus Differenz unter Placebo

Jeweils Endwert minus Anfangswert



Statistik bei gepaarten Stichproben

		Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	FE_DPU	2,8136	22	6,09233	1,29889
	FE_DPL	2,3909	22	8,75225	1,86599
Paaren 2	VC_DPU	2,8636	22	6,57735	1,40229
	VC_DPL	1,0727	22	10,73957	2,28968
Paaren 3	ME_DPU	4,4952	21	14,49381	3,16281
	ME_DPL	-2,7429	21	15,01634	3,27683

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen							
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Sig. (2-seitig)
					Untere	Obere			
Paaren 1	FE_DPU - FE_DPL	,42273	9,62739	2,05257	-3,84582	4,69127	,206	21	,839
Paaren 2	VC_DPU - VC_DPL	2,29091	11,37520	2,42520	-2,75257	7,33439	,945	21	,356
Paaren 3	ME_DPU - ME_DPL	7,23810	20,71271	4,51988	-2,19022	16,66641	1,601	20	,125

d.h. keine statistische Sign., aber bei FEF75 25 doch schon großer (klinisch relevanter?) Unterschied.

12. Safety

Die dokumentierten UE's sind im Anhang einzusehen.

Pilotstudie:

Zentrum	Patient	AE	Schweregrad	Bezug zur Studie
Jena	004	Epistaxis beidseits	Moderat	wahrscheinlich

Hauptstudie

Zentrum	Patient	AE	Schweregrad	Bezug zur Studie
Tübingen	002	Gastrointestinaler Infekt mit Fieber	Mild	Kein Zusammenhang
Jena	001	Infekt	Mild	Kein Zusammenhang
	001	Kopfschmerzen	Mild	möglich
	002	Thoraxschmerzen rechts	Moderat	moderat
	003	Kopfschmerzen frontal	mild	Möglich
	006	Epistaxis beidseits	moderat	wahrscheinlich

Alle Patienten haben sich von dem jeweils unerwünschten Ereignis vollständig erholt. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Verlauf dieser Studie nicht auf.

13. Diskussion und Schlussfolgerungen

Die oberen Atemwege sind regelhaft bei der chronisch fortschreitenden lebensbegrenzenden Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose beteiligt. Während diese Manifestation im Vorfeld als Bagatellproblematik gewertet wurde zeigen die Ergebnisse unserer vor-Studien und des CF-Zentrums in Kopenhagen, dass die chronische Rhinosinusitis wesentlich zur Progredienz und Schwere der Grunderkrankung beitragen kann:

1. durch Einschränkungen der Riech- und Geschmacksempfindungen kann der Appetit und damit der prognostisch wichtige Ernährungszustand negativ beeinflusst werden.
2. die clearance-gestörten oberen Atemwege sind eine wesentliche Eintrittspforte und ein Reservoir für Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa*, dem wesentlich zur pulmonalen Destruktion beitragenden Problemkeim.

3. die Lebensqualität wird durch eine Rhinosinusitis wesentlich stärker eingeschränkt, als bisher vermutet wurde.

Die mukolytische Therapie der oberen Atemwege kann zur Minderung rhinosinusitischer Beschwerden beitragen und – durch Schleim-Mobilisierung vermutlich auch die Keimper-sistenz bzw. Keimzahl reduzieren. Während bisher kaum eine Deposition von Aerosolen in nicht kürzlich operierte Nasennebenhöhlen möglich war, beweisen vorausgehende in-vitro und in-vivo Studien mit dem neuen Pari Sinus-Vernebler die Verneblung von vibrierenden Aerosolen in dieses Segment.

Die vorliegende DBPC-Cross-over Studie vergleicht die sinonasale Inhalation von Pulmo-zy-me mit der isotonen Kochsalzinhalation als Placebo. Die Therapie wurde von den betei-ligten Patienten sehr gut angenommen. Nur 2 der 23 eingeschlossenen Patienten unter-brachen die Studie, jeweils infolge von Epistaxis, die nach Aussetzen der Therapie spon-tan sistierte.

Pulmozyme hatte einen signifikant positiven Behandlungseffekt gegenüber Placebo im SNOT-20 GAV-Gesamt-Score ($p=0,019$). Die HNO-Symptomatik nahm gegenüber Placebo um 6 Punkte im SNOT-20 GAV ($SD \pm 11,1$) ab.

Für die primär nasalen Parameter „Nasatmungsbehinderung, Niesreiz, Naselaufen, schleimiges Sekret und Riechminderung“ nahmen die Symptome unter Verum signifikant ab ($p=0,003$). Im Vergleich zu Placebo kam es zur Abnahme von 7,8 Punkten im SNOT-20 GAV. Aufgrund einer größeren Streuung ($SD \pm 23,9$) ist dieses Ergebnis bei einem Sig-nifikanzniveau von 0,14 als positiver Trend zu werten. Außerdem kann diese Einschrän-kung darauf zurückzuführen sein, dass die isotone Kochsalzlösung zusammen mit physio-therapeutischen Effekten einer vibrierenden Aerosolapplikation einen schwach positiven Effekt auf rhinosinusitische Beschwerden hat.

Unsere DBPC-Studienergebnisse zeigen die Wirksamkeit der sinonasalen Inhalation von Dornase alfa gegenüber isotoner Kochsalzlösung an. Die nasale Inhalation mit Pulmozy-me über den Pari Sinus vermindert in unserem Kollektiv die HNO-Beschwerden von Mu-koviszidosepatienten. Schon in unserem relativ kurzen Therapiezeitraum hat die Dornase alfa Behandlung der NNH und oberen Atemwege einen signifikant positiven Effekt auf die Lebensqualität der Betroffenen. Die Auswahl von Primärparametern der Lebensqualität

für DBPC Studien wird auch von der FDA gefordert, weil sie die direkte Einschätzung des Benefits einer neuen Therapieoption für die Betroffenen ermöglichen.

Als Effekt einer längerfristigen Therapie können weitere positive Effekte eintreten, wie die Minderung der keimbedingten Inflammation und Polypenbildung und damit die Reduktion einer Operations- und Rezidiv-OP-Notwendigkeit. Zur Objektivierung dieser Fragen sind Folgestudien über Therapiezeiträume von 6-12 Monaten erforderlich.

13. Literaturverzeichnis

1. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Shak S, Montgomery AB, Smith A. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. A phase I study. JAMA. 1992; 267 (14):1947-51
2. Bates RD, Nahata MC. Aerolized dornase alpha (rhDNase) in cystic fibrosis. J Clin Pharm Ther. 1995; 20 (6): 313-315
3. Bergoin et al. Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis Journal of Cystic Fibrosis, Volume 1, Issue 3, September 2002, Pages 110-115
4. Bradley, D. T. and S. E. Kountakis (2005). "Correlation between computed tomography scores and symptomatic improvement after endoscopic sinus surgery." Laryngoscope 115(3): 466-9
5. Brandt T, Breitenstein S, von der Hardt H, Tümmler B. DNA concentration and length in sputum of patients with cystic fibrosis during inhalation with rhDNase. Thorax. 1995; 50 (8): 880-2
6. Colclasure, J. C., C. W. Gross, et al. (2004). "Endoscopic sinus surgery in patients older than sixty." Otolaryngol Head Neck Surg 131(6): 946-9
7. Dasgupta B, King M. Reduction in viscoelasticity in cystic fibrosis sputum in vitro using combined treatment with nalcystelyn and rhDNase. Pediatr Pulmonol. 1996- 22 (3): 161-166
8. Davidson, T. M., C. Murphy, et al. (1995). "Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis." Laryngoscope 105(4 Pt 1): 354-8
9. Desai M, Weller PH, Spencer DA. Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome. Pediatr Pulmonol. 1995; 20 (5): 307-8
10. Durward A, Forte V, Shemie SD : "Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated Child with refractory status asthmaticus". Crit Care Med. 2000, Vol 28 (2) 560-562
11. Eggesbo, H. B., S. Sovik, et al. (2002). "CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis." Acta Radiol 43(1): 21-8.
12. Eggesbo, H. B., S. Sovik, et al. (2003). "Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis." Eur Radiol 13(6): 1451-60.
13. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, RosensteinBJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 637-642
14. Gysin, C., G. A. Alothman, et al. (2000). "Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management." Pediatr Pulmonol 30(6): 481-9
15. Harms HK, Matouk E, Toumier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, Heijerman HG, Fitzgerald FX, Richard D, Strandvik B, Kolbe J, Kraemer R, Michalsen H. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. DNase International Study Group. Pediatr Pulmonol. 9/1998: 26 (3): 155-61
16. King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human desoxyribonuclease 1. Am J Crit Care Med. 1997; 156 (1):173-7
17. Patel A, Harrison E, Durward A, Murdoch IA. Intratracheal recombinant human deoxyribonuclease in acute life-threatening asthma refractory to conventional therapy. British J. of Anaesthesia 84 (4) 2000: 505-507

18. Piccirillo JF: Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 126:41-47.
19. Puchelle E, Zahm JM, de Nentzmann S, Grosskopf C, Shak S, Mougel D, Polu JM. Effects of rhDNase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1996; 9 (4): 765-9
20. Ramsey, B. and M. A. Richardson (1992). "Impact of sinusitis in cystic fibrosis." *J Allergy Clin Immunol* 90(3 Pt 2): 547-52.
21. Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent JP 3rd. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 May;126(5):581-3 Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis
22. Reiter PD, Townsend SF, Velasquez R. Dornase Alfa in Premature Infants With Severe Respiratory Distress and Early Bronchopulmonary Dysplasia. *J.of Perinatology* 2000; 20: 530-534
23. Riethmueller J, Grassmé H, Borth-Bruhns T, Vonthein R, Eyrich M, Schilbach K, Wessels J, Ziebach R, Stern M, Gulbins E. DNA-Quantifizierung und -Qualifizierung in Sputen von CF-Patienten und intubierten pädiatrischen Patienten. Manuskript (Ped Res), noch nicht eingereicht
24. Riethmueller J, Grassmé H, Ziebach R, Wessels J, Eyrich M, Stern M, Gulbins E. DNA-quantification and -qualification in sputum of CF-patients for monitoring rhDNase-therapy? *Journal of Cystic Fibrosis* 1. 6/2002: S110
25. Rochat T, Pastore FD, Schlegel-Hiuter SE, Filthuth I, Auckenthaler R, Belli D, Suter S. Aerolized rhDNase in cystic fibrosis: effect on leucocyte proteases in sputum. *Eur Respir J*. 1996; 9 (11). 2200-6
26. Rowe-Jones, J. M. and I. S. Mackay (1996). "Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis." *Laryngoscope* 106(12 Pt 1): 1540-4
27. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, Hodson ME. A Case – Controlled Study with Dornase Alfa to Evaluate Impact on Disease Progression over a 4-Year Period. *Respiration* 2001; 68
28. Shah PL, Hodson ME. New treatment strategies in cystic fibrosis: rhDNase. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996; 51 (2): 125-9
29. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranashina C, Hodson ME. In vivo effect of rhDNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996; 51 (2): 119-25
30. Stern, M. and Wiedemann, B. Qualitätssicherung Mukoviszidose - Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten 2002. 2003. Hannover, Wissenschaftlicher Beirat Qualitätssicherung Mukoviszidose.
31. Voelker KG, Chetty KG, Mahutte CK. Resolution of recurrent atelectasis in spinal cord injury patients with administration of recombinant human DNase. *Intensive Care Med*. 1996; 22 (6): 582-4
32. Watelet, J. B., P. Gevaert, et al. (2004). "Collection of nasal secretions for immunological analysis." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261(5): 242-6.
33. Woodworth, B. A., K. Joseph, et al. (2004). "Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps." *Otolaryngol Head Neck Surg* 131(5): 585-9.
34. Yamada, T., S. Fujieda, et al. (2000). "Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage." *Am J Rhinol* 14(3): 143-8.

14. Anhänge

- 14.1 Protokoll und Amendments
- 14.2 Case report form und Patienten-/Elterninformation
- 14.3 Liste der verantwortlichen Ärzte inkl. kurzer Lebenslauf
- 14.4 Liste der Unerwarteten Ereignisse
- 14.5 Protokoll über Schwangerschaftstest

15. Erklärung

Ich bestätige, dass dieser Bericht den Verlauf und die Resultate der klinischen Prüfung nach bestem Wissen beschreibt.

Datum

Leiter der klinischen Prüfung
Sponsor