

Een vroege diagnose van astma bij jonge kinderen door niet-invasieve metingen van biomarkers van oxidatieve stress/luchtwegontsteking

Gepubliceerd: 12-04-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het onderzoek kan in twee delen worden onderscheiden: 1) een vroege en betrouwbare diagnose van astma; 2) onderzoek naar etiologische factoren met betrekking tot de ontwikkeling van astma. Het hoofddoel van het onderzoek is een vroege diagnose van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31104

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vroege diagnose van astma bij jonge kinderen

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Nederlands Astmafonds; Stichting Astma Bestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, inflammatoire biomarkers, 'transient wheezing', vroege diagnose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameters voor deze studie zijn:

- Biomarkers in uitademingslucht condensaat: IL-13, IFN-gamma, MIF, en sICAM
- Biomarkers in uitademingslucht : FeNO en VOC*s

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire parameters voor deze studie zijn:

- In bloed:

Treg cellen, eiwitprofielen middels proteomics, antioxidanten/ oxidant markers (glutathion en superoxide dismutase), genexpressie van ontstekingsmarkers (IL-4, IL-13 en TNF alpha), polymorfismen van relevante genen (ADAM 33, IL-4 en TNF alpha), infectieserologie voor RS virus, chlamydia pneumoniae, rotavirus, etc.

- Mondwat/faecesmonster:

bacteriën/virussen zoals rotavirus, RS virus, pneumococci, chlamydia

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een chronische ziekte die gekarakteriseerd wordt door een permanente luchtwegontsteking. De prevalentie van astma bij kinderen in westers geïndustrialiseerde landen varieert tussen de 5-30% en is de laatste decennia aanzienlijk toegenomen. Er zijn grote problemen met de diagnostiek van astma bij jonge kinderen. Ongeveer 70% van de kinderen met terugkerende luchtwegsymptomen op jonge leeftijd blijkt op latere leeftijd klachtenvrij te

zijn en geen astma te hebben. De resterende 30% heeft wel astma. Het is op dit moment met de gebruikelijke diagnostiek niet goed mogelijk een onderscheid te maken tussen de kinderen met voorbijgaande klachten (ook wel *transient wheezers* genoemd) en de kinderen met werkelijk astma (*true asthmatics*). Een dergelijk onderscheid is wel van belang voor de behandeling van jonge kinderen. Een effectieve therapie voor astma is in de vorm van inhalatiecorticosteroiden beschikbaar. Deze therapie heeft niet alleen een gunstig effect op klachten, kwaliteit van leven, en longfunctie maar remt mogelijk ook het ontstaan van permanente schade aan de luchtwegen (ook wel bekend als *airway remodelling*). Daarnaast is bekend dat inhalatiecorticosteroiden niet effectief zijn bij *transient wheezers* en onnodige kosten met zich meebrengen. Een tijdige diagnose kan daarom onderbehandeling van jonge kinderen met astma en overbehandeling van *transient wheezers* voorkomen. Dit is van groot belang voor deze grote groep kinderen (en ouders) in de algemene bevolking. De laatste jaren zijn nieuwe longfunctietechnieken die bij jonge kinderen toepasbaar zijn ter beschikking gekomen (b.v de weerstandsmeting middels de Microrint). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat aan de hand van ontstekingsstoffen in uitgeademde lucht en bloed een betrouwbare astmadiagnose mogelijk is.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek kan in twee delen worden onderscheiden:

- 1) een vroege en betrouwbare diagnose van astma;
- 2) onderzoek naar etiologische factoren met betrekking tot de ontwikkeling van astma.

Het hoofddoel van het onderzoek is een vroege diagnose van astma bij kinderen aan de hand van niet invasieve inflammatoire markers in uitademingslucht en condensaat. Het doel is om uit een breder scala van potentiële parameters, niet meer dan vijf markers te destilleren die een vroege astma diagnose het beste voorspellen. Vluchtige stoffen in uitgeademde lucht en parameters uit condensaat die uit eerder onderzoek bij oudere astmakinderen het meest kansrijk bleken te zijn zullen onderzocht worden. Hiermee zal voor de meest voorspellende markers een predictief model worden gemaakt. Op basis van dit deel van het onderzoek is de sample size berekening en hoofdvraag bepaald.

De gouden standaard voor astma is de diagnose bij 6 jaar aan de hand van astmasymptomen in combinatie met typische longfunctiebevindingen (reversibiliteit voor beta-2 agonisten en/of aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit). Om een vroege astmadiagnose te kunnen stellen en om de ontwikkeling van astma te kunnen bestuderen worden kinderen van 2-3 jaar oud geselecteerd met de luchtwegsymptomen die mogelijk op astma wijzen. Bij het begin van het onderzoek op 2-3 jarige leeftijd worden diverse metingen van ontstekingsstoffen in uitademingslucht en condensaat gedaan en longfunctie. Om de definitieve astma diagnose te kunnen stellen worden de kinderen gevolgd tot de leeftijd van 6 jaar. Bij de analyse wordt middels multiële logistische regressie gekeken welke voorspellers (minder dan 5) bij 2-3 jaar astma met de

hoogste sensitiviteit en specificiteit (> 95%) kunnen voorspellen.

Het tweede deel van het onderzoek betreft de etiologie en ontwikkeling van astma en heeft een meer exploratief karakter. Zoals uit het eerste hoofdstuk blijkt, zijn er een groot aantal potentiële parameters in o.a. uitademingslucht, bloed en faeces, die gerelateerd zijn aan de vroege ontwikkeling van astma. In dit deel zal een groot aantal parameters worden onderzocht en gerelateerd aan de ontwikkeling van astma. Bij dit deel van het onderzoek wordt gebruik gemaakt van de groep van kinderen met astma, transient wheezers, maar ook gezonde controle personen. De parameters die uit dit onderzoek belangrijk lijken te zijn bij de ontwikkeling van astma zullen in een later stadium aan toetsend onderzoek worden onderworpen.

Onderzoeksopzet

Vanuit een groep van 1500 drie jaar oude kinderen uit de huisartspraktijk en een geboortecohortstudie wordt een prospectieve, gematchte, case control studie gestart van 200 kinderen met terugkerende luchtwegklachten (= cases) en 50 controlekinderen met geen of maar weinig luchtwegklachten (= controls). Op de leeftijd van 6 jaar wordt de definitieve diagnose wel/geen astma gesteld (=primaire uitkomstparameter). Bij 2-3 jaar vinden herhaalde metingen van de volgende voorspellers plaats: 1) stikstofmonoxide (NO) in uitademingslucht; 2) een profiel van ontstekingsstoffen in uitademingslucht door middel van een gaschromatografie time-of-flight massaspectrometer (GC-TOF-MS); 3) longfunctie voor en na een luchtwegverwijder door middel van de interruptertechniek (Rint); 4) de verbetering van longfunctie (=luchtwegweerstand via de Rint) en van ontstekingsstoffen in uitademingslucht tijdens een 2-maanden durende proefbehandeling met inhalatiecorticosteroïden. Alleen aan het begin van het onderzoek (2-3 jaar) en aan het eind van het onderzoek (6 jaar) zal een faesesmonster, mondwat en 8 ml veneus bloed worden afgenomen voor de bepaling van 1) volledig bloedbeeld, differentiatie en percentage eosinofielen, 2) Totaal en specifiek IgE, 3) aanwezigheid en functie van regulatoire T cellen, 4) Bepaling van cytokine profielen, 5) bepaling van markers van oxidatieve stress, 6) bepaling van genexpressie van markers van oxidatieve stress en inflammatie 7) polymorfisme van relevante genen 8) infectieserologie. Uitgaande van de definitieve diagnose op 6 jaar wordt gekeken welke van bovengenoemde voorspeller(s) bij 2-3 jaar astma al betrouwbaar kan aantonen of uitsluiten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit een 2 maanden durende behandeling met een inhalatiecorticosteroid (beclometason extra fijn (Qvar ®) 2 keer 100 microgram per dag via de aerochamber®). Alle andere anti-inflammatoire medicatie zal tenminste 4 weken voor de start van de trial worden gestopt. Dit zal gebeuren in overleg met de huisarts.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek duurt drie tot vier jaar (afhankelijk van de leeftijd van het kind bij inclusie). In het eerste jaar wordt onderzocht wat het effect is van een 2 maanden durende behandeling met een inhalatiecorticosteroid op de longfunctie en ontstekingsstoffen in de uitgeademde lucht. In dit jaar zijn er 3 meetmomenten; aan het begin van de studie, na 2 maanden en na 4 maanden. In het tweede en derde jaar van de studie is 1 maal een afspraak voor het onderzoek gepland. Als de kinderen 6 jaar zijn geworden, wordt definitief vastgesteld of er sprake is van astma of dat de luchtwegklachten van voorbijgaande aard zijn.

Elk bezoek bestaat uit 5 onderdelen en zal in totaal ongeveer 1,5 uur duren.

1. Er zal een vragenlijst worden ingevuld waarin o.a medicatie en klachten worden genoteerd.
2. Het kind zal worden gevraagd om drie seconden uit te ademen door een apparaat waarmee stikstofmonoxide (een ontstekingsstof) in de uitademingslucht (in een ballon) gemeten wordt.
3. Om luchtweg condensaat te verzamelen, wordt aan het kind gevraagd rustig door een mondstuk te ademen met een neusklem in een gekoelde buis, gedurende 10 minuten. Tijdens deze test kan het kind naar tekenfilms kijken of een kleurplaat kleuren.
4. uitgeademde lucht wordt opgevangen in een 1-liter zak.
5. Een eenvoudig longfunctieonderzoek zal worden uitgevoerd.

Alle vijf de onderdelen zijn niet-invasief en belastend voor de kinderen.

Aleen aan het begin van het onderzoek (2-3 jaar) en aan het eind van het onderzoek (6 jaar) zal 8 ml veneus bloed en een mondwat worden afgenomen. Daarnaast zal een faecesmonster worden verzameld.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Twee groepen worden geïncludeerd:

- Kinderen in de leeftijd van 2 tot 3 jaar met terugkerende luchtwegklachten
- Kinderen van dezelfde leeftijd zonder, of met minimale luchtwegklachten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

mentale retardatie, hartafwijkingen, congenitale afwijkingen, andere ziekten van de longen en/of luchtwegen, chronische inflammatoire systeemziekten als M. Crohn/reumatische aandoeningen, en het niet goed kunnen uitvoeren van de testen van uitademingslucht en/of longfunctiemetingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-05-2007
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Qvar Extrafijne Aerosol 100 inhalator
Generieke naam:	beclometasondipropionaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2007-001817-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00422747
CCMO	NL17407.000.07