

Een multicentrisch longitudinaal onderzoek voor het opstellen van het ziekteprofiel van astma

Gepubliceerd: 14-06-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Dit onderzoek is opgezet om de moleculaire en cellulaire profielen te beschrijven in perifeer bloed, urine, geïnduceerd sputum en bronchiaal weefsel van de drie hoofdcategorieën van astma (aanhoudend licht, matig en ernstig) en deze profielen te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

profilering van de ziekte astma

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

niet aanwezig

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag International NV; in NL vertegenwoordigd door Janssen-Cilag B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, profilering, ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van biologische merkers omvat de bepaling van biologische merkers in serum, urine en vol bloed alsook uit endobronchiale biopten, borstelmonsters en monsters van geïnduceerd sputum. Mogelijke merkers omvatten, maar zijn niet beperkt tot TNF*, IL-8, eotaxine, myeloperoxidase, MMP2, MMP9, IL-4, IL-13, cysteïnylleukotriënen, 8-isopropaan, differentiële uitdrukingsprofielen van mRNA en miRNA.

Secundaire uitkomstmaten

genomische evaluatie (als deelnemer hiervoor toestemming geeft)

vragenlijsten over astma

veiligheidsevaluaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Luchtwegontsteking, intermitterende obstructie van de luchtstroom en bronchiale hyperreactiviteit zijn belangrijke componenten van de pathofysiologie van astma (Barnes, 2008; Linzer, 2007; Maddox en Schwartz, 2002). Er werd voorgesteld dat een onderliggende oorzaak van deze componenten zou liggen aan een ontsteking die acuut, subacuut of chronisch kan zijn (NIH, 1997; Toews, 2001). Daarnaast dragen ook luchtwegoedeem (Chu et al., 2001; Rogers en Evans, 1992) en mucussecretie (Rogers, 2004) bij aan obstructie van de luchtstroom en bronchiale reactiviteit. Chronische luchtwegontsteking veroorzaakt luchtwegremodeling, gekenmerkt door subendotheliale fibrose, bekercehyperplasie, hypertrofie van de gladde spieren, verdikking van het basale membraan en infiltratie met ontstekingscellen (Maddox en Schwartz, 2002; Tidden et al., 2000). Tevens kan de versterkte epitheliale afschilfering

in het bronchuslumen (Yoshihara et al., 2006) kan leiden tot blootstelling van sensorische zenuwuiteinden en een verstoring van het evenwicht in de cholinerge en peptiderge neuronale controle, wat de aanhoudende luchtwegobstructie verergert.

De moleculaire en cellulaire mechanismen die leiden tot luchtwegontsteking als reactie op verschillende uitlokkende milieufactoren zijn nog niet goed doorgrond, hoewel er toch al een aanzienlijke vooruitgang werd geboekt. Bij de voornaamste cellen die kenmerkend zijn voor luchtwegontsteking zien we mestcellen, neutrofielen, eosinofielen, epitheelcellen, macrofagen, en geactiveerde T-lymfocyten. Tal van cytokines afgegeven door T-lymfocyten spelen een belangrijke rol in de regulatie van luchtwegontsteking. Daarnaast dragen ook andere cellen in de luchtwegen, zoals fibroblasten, endotheelcellen, en epitheelcellen bij aan de chroniciteit en ernst van de aandoening (Yoshihara et al., 2006). Op moleculair niveau zijn er pro-inflammatoire cytokines en andere factoren zoals adhesiemoleculen (bv. selectinen, integrinen), lipidemediatoren (prostaglandinen en leukotriënen) (Huang en Peters-Golden, 2008), zuurstofradicalen en toxische granuleproteïnen cruciaal voor het richten van de inflammatoire veranderingen in de luchtwegen. Tot slot beïnvloeden mediators uit de cellen de gladde spiertonus en produceren ze structurele veranderingen en remodeling van de luchtwegen (Barnes, 2008; Tiddens et al., 2000).

Gebrek aan goed gekenmerkte markers voor verschillende fenotypes van de aandoening is nog steeds één van de voornaamste obstakels voor het inzicht in het natuurlijke verloop van astma en voor het instellen van de geschikteste behandeling. Recente onderzoeken (Woodruff et al., 2007; Woodruff et al., 2009) hebben subsets van astmapatiënten gekenmerkt aan de hand van de moleculaire mechanismen van luchtwegontstekingen. In deze onderzoeken werden uitdrukingsprofielen van mRNA (boodschapper ribonucleïnezuur) met microarrays verkregen uit luchtwegepitheelcellen (verkregen door bronchoscopie/epitheelbalayage) van 42 licht tot matig steroïdnaïeve astmapatiënten en 28 gezonde niet-rokende controlepatiënten. Er werd ontdekt dat deze astmapatiënten meer CLCA1, periostine, ovalbumine en serpineB2 uitdrukten dan gezonde controlepersonen (Woodruff et al., 2007), en dat de concentraties van mRNA van deze genen de responsiviteit op inhalatiecorticosteroiden konden voorspellen (Woodruff et al., 2007). De gekenmerkte genen worden sterk gereguleerd door IL-13 in gekweekte luchtwegepitheelcellen (Woodruff et al., 2009). Bovendien wezen de gegevens erop dat astmapatiënten in ten minste 2 verschillende fenotypes opgedeeld konden worden (Th2-laag en Th2-hoog) naar de mate van ontsteking door T-helperlymfocyten 2 (Th2) zoals geëvalueerd door de mate van uitdrukking van IL 13 (Woodruff et al., 2009). De astmasubgroep Th2-laag leverde geen aanvullende clusters op, wat erop wijst dat bij ten minste 50% van de astmapatiënten andere processen die geen verband houden met Th2 kunnen bijdragen aan de astmafenotypes.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is opgezet om de moleculaire en cellulaire profielen te

beschrijven in perifeer bloed, urine, geïnduceerd sputum en bronchiaal weefsel van de drie hoofdcategorieën van astma (aanhoudend licht, matig en ernstig) en deze profielen te correleren aan de respectieve klinische fenotypes.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, longitudinaal, verkennend onderzoek van biologische merkers, klinische en fysiologische parameters bij patiënten met licht, matig en ernstig astma en gezonde controlepatiënten. Er is geen therapeutische interventie en dit protocol beperkt noch de medische, noch de farmaceutische behandelingen en voegt er ook geen toe. De deelnemers aan het onderzoek ondergaan de volgende procedures: longfunctietest, evaluatie van luchtwegreactiviteit, bloedafnamen voor routine laboratoriumtests, bepaling van biologische merkers en DNA (met afzonderlijke toestemming van de patiënten), afname van geïnduceerd sputum en opvangen van uitgeademd stikstofmonoxide. Alle patiënten met astma moeten extra controlebezoeken afleggen na 3, 6, en 12 maanden voor herhaalde afname van biologisch materiaal voor de analyse van biologische kenmerken en evaluatie van klinische en fysiologische parameters. Tot dertig patiënten uit elke groep met een verschillende ernstgraad van astma en alle gezonde patiënten ondergaan een bronchoscopie voor endobronchiale biopsie en borstelmonsters. Deze monsters worden gebruikt voor de analyse van proteïnen, RNA en andere biologische merkers in het endobronchiale weefsel en epitheelcellen.

Inschatting van belasting en risico

De volgende risico's gerelateerd aan deelname aan het onderzoek zijn vermeld in de informatie voor de deelnemer:

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen?

Bijwerkingen van de tests:

- Bloedtests: Bloedafname kan blauwe plekken veroorzaken op de aanprikplaats, flauwvallen en in zeldzame gevallen infectie.
- Longfunctietests: Longfunctietests kunnen ijlhoofdigheid, duizeligheid, vermoeidheid, hoesten of kortademigheid veroorzaken. U kunt wat algemeen ongemak ondervinden in de borstkas door de diepe inademing die vereist is om deze test correct uit te voeren. Als u zich op enig ogenblik tijdens de test zorgen maakt, moet u de technicus die de test uitvoert informeren.
- Test voor respons op de bronchodilatator: Gevallen van netelroos, zwelling onder de huid, uitslag, spanning van de spieren rond de luchtwegen, heesheid en onregelmatige hartslag werden gemeld na het gebruik van albuterol/salbutamol. Bovendien kan albuterol/salbutamol bijwerkingen veroorzaken zoals verhoogde bloeddruk, pijn in de borstkas, draaiduizeligheid, stimulatie van het centrale zenuwstelsel, slapeloosheid, hoofdpijn en uitdroging of irritatie van mond en keel.

- **Methacholinetest:** De methacholinetest kan hoofdpijn, keelirritatie, ijlhoofdigheid en jeuk en dezelfde bijwerkingen als longfunctietests veroorzaken. Aangezien de test is opgezet om bronchospasme (vernauwing van de luchtwegen) te veroorzaken, zult u waarschijnlijk astmasymptomen krijgen zoals fluitende ademhaling, kortademigheid, en borstbeklemming. In zeldzame gevallen, kan de test ernstige bronchospasme veroorzaken. Na de test, of als het bronchospasme ernstig is, zal de technicus u de nodige geneesmiddelen laten inhaleren om de luchtwegen te openen.
- **Afname van geïnduceerd sputum:** U wordt gevraagd om door een masker een nevel van zout water in te ademen gedurende ongeveer 10 minuten. Op verschillende momenten wordt u gevraagd om speeksel uit te spuwen en slijm uit uw longen op te hoesten in een bakje. Sputuminductie en de noodzaak om te hoesten kan kortademigheid veroorzaken bij sommige patiënten. Meestal is deze licht, maar soms kan deze ook ernstig zijn. Uw longfunctie zal worden gemeten vóór, tijdens en na de sputuminductie. Als kortademigheid optreedt, kan de test stopgezet worden en kunt u een geneesmiddel krijgen dat uw luchtwegen opent of zo nodig ook zuurstof.
- **Bronchoscopie:** Bronchoscopie met optische vezels is een over het algemeen veilige procedure met weinig risico op ernstige complicaties. De procedure kan echter ernstige complicaties veroorzaken, hoewel dit zelden voorkomt. Zulke complicaties worden hieronder beschreven.

Risico's als gevolg van bronchoscopie omvatten de volgende:

- **Bijwerkingen van de longfunctietests uitgevoerd vóór en na de procedure.** Deze omvatten ijlhoofdigheid, duizeligheid, vermoeidheid, hoesten of kortademigheid. U kunt wat algemeen ongemak in de borstkas ondervinden door de diepe inademing die vereist is om de test correct uit te voeren.
- **Bijwerkingen door de geneesmiddelen gebruikt voor het kalmeren en voor verdooving van de luchtwegen.** Deze omvatten overmatige sedatie (slaperigheid) en slaperigheid na de procedure, allergische reacties op de geneesmiddelen en lidocaïnetoxiciteit van de verdovingsmiddelen. Uw arts zal u vragen stellen over geneesmiddelallergieën en u nauwlettend in het oog houden voor tekenen van overmatige sedatie. Er wordt ook nauwlettend toegezien op de totale dosis van de verdooving om toxiciteit te voorkomen.
- **Bloedingen in neus of mond als gevolg van de passage van de bronchoscoop door de neus of mond.** In zeldzame gevallen kunnen deze bloedingen ernstig zijn.
- **Bronchospasme van uw luchtwegen:** dit kan optreden wanneer de bronchoscoop in uw luchtwegen wordt geschoven en kan fluitende ademhaling, kortademigheid en borstbeklemming veroorzaken zoals een astma-aanval. Als dit gebeurt, kan de bronchoscoop verwijderd worden en wordt u behandeld met geneesmiddelen die uw luchtwegen ontspannen en krijgt u zuurstof toegediend. De bronchospasmen verdwijnen gewoonlijk snel. In zeldzame gevallen kunnen de bronchospasmen ernstig zijn en lang aanhouden en dan kan het zijn dat u voor de nacht wordt opgenomen.
- **Lichte bloedingen in de luchtwegen komen zeer vaak voor bij bronchoscopie.** U kunt na de test wat bloed opmerken in uw slijm. In zeldzame gevallen kan de bloeding ernstig en zelfs levensbedreigend zijn.
- **Een pneumothorax of klaplong.** Dit gebeurt al er lucht ontsnapt al gevolg van

de puntie van uw long tijdens de bronchoscopie. Uw long klapt dan in elkaar. Deze complicatie komt minder voor na de geplande procedures voor de bronchoscopieën (luchtwegbiopsieën en brushings) tijdens dit onderzoek, maar kunnen toch optreden. Als een pneumothorax optreedt, kunt u pijn in de borstkas en kortademigheid ondervinden. Als uw arts vermoedt dat u een klaplong heeft, kan hij of zij een röntgenfoto van de borstkas aanvragen. Bij een klaplong kan het nodig zijn om lucht te verwijderen door een naald of een buisje in de borstkas aan te brengen en /of een ziekenhuisopname.

- Hoesten tijdens en na de procedure. Dit verdwijnt gewoonlijk snel na afloop van de bronchoscopie.
- Infectie van uw longen: bronchitis of pneumonie kunnen in de eerste dagen of zelfs een week na de bronchoscopie optreden. Als dit optreedt krijgt u koorts en hoest u groen slijm op. U moet dan met antibiotica behandeld worden en het kan zelfs zijn dat u in het ziekenhuis opgenomen moet worden voor behandeling.
- Koorts: sommige patiënten krijgen een lichte temperatuurverhoging na een bronchoscopie en deze kan een dag aanhouden.
- U kunt keelpijn of heesheid ondervinden na de procedure. Deze symptomen zijn gewoonlijk licht en verbeteren snel.
- Andere risico's omvatten rillingen, spierpijn, lager zuurstofgehalte in het bloed, en in zeldzame gevallen overlijden.

Al deze risico's worden tot een minimum beperkt omdat de procedure alleen uitgevoerd wordt door artsen die specialisten zijn in bronchoscopie, door opgeleid personeel bij de procedure te laten assisteren en door het meten van de zuurstofconcentratie (met gebruik van een vingerclip) en de hartslag (ECG monitoring) tijdens de procedure. Zo nodig staan alle noodhulpmiddelen ter beschikking

Lidocaïne wordt gebruikt om uw keel en luchtwegen te verdoven voor de bronchoscopie. Als u te veel lidocaïne krijgt, kan dit problemen veroorzaken met uw hart of bloedvaten (trage hartslag, lage bloeddruk of andere veranderingen in uw hartritme), uw ademhaling (overademen, kortademigheid, verminderd zuurstofgehalte in uw weefsels, of periodes met verminderde ademhaling), of uw centraal zenuwstelsel (ijlhoofdigheid, duizeligheid, gevoelloosheid, verwardheid, stuipaanvallen, bewustzijnsverlies of coma). Daarom wordt er nauwkeurig gelet op de hoeveelheid lidocaïne die u krijgt, om ervoor te zorgen dat u niet teveel krijgt. Er bestaan richtlijnen om de dosering te beperken en er zal een arts aanwezig zijn tot deze geneesmiddelen uitgewerkt zijn.

Als u aanvullende verdoving krijgt, kan dit uw herinnering aan de bronchoscopie verzwakken. Sommige mensen krijgen last van sufheid, vermoeidheid, hoofdpijn, coördinatieverlies, misselijkheid, braken, allergie voor het geneesmiddel, trage/ondiepe ademhaling, lage bloeddruk, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, aderontsteking en ongemak op de aanprikplaats. Uw ademhaling wordt continu gemeten en zo nodig wordt u behandeld voor deze reacties. Omdat deze geneesmiddelen u versuffen, moet u plannen om geen machines te bedienen of voertuigen te besturen tot de volgende dag. U moet zorgen voor begeleiding naar huis door een volwassene na deze procedure.

Er kunnen nog andere ongemakken of risico's verbonden zijn aan dit onderzoek,

die nu nog niet bekend zijn. Het kan zijn dat tijdens het onderzoek de opdrachtgever of uw onderzoeksarts nieuwe feiten ontdekken over bronchoscopie. Het is mogelijk dat u door deze informatie uw beslissing om deel te nemen aan het onderzoek wilt herzien. Als er nieuwe informatie wordt ontdekt, zal uw onderzoeksarts u daar onmiddellijk over inlichten.

- Andere procedures: lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, alcohol ademtest, meting van gewicht en lengte, elektrocardiogram (ECG) houden over het algemeen geen risico in voor u.

Tijdens het onderzoek kan uw astma onveranderd blijven of verergeren.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

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)

Gezonde patiënten

De deelnemers moeten voldoen aan al de volgende criteria om deel te nemen aan het onderzoek:

- een formulier voor toestemming op basis van informatie ondertekenen waarin ze aangeven dat ze het doel van het onderzoek en vereiste procedures begrijpen en bereid zijn om deel te nemen aan het onderzoek.
- bereid en in staat om het bezoekschema voor onderzoeken en andere protocolvereisten te volgen.
- van 18 t/m 55 jaar oud zijn op de datum dat het toestemmingsformulier ondertekend werd.
- geen klinisch significante afwijkingen hebben in de medische voorgeschiedenis, medisch onderzoek, evaluaties van bloedchemie, hematologische evaluaties met telling van alle bloedcellen (CBC), urineanalyse (zie Bijlage 2 voor klinische laboratoriumanalyses), meting van vitale functies en ecg.
- een queteletindex (BMI) hebben van minder of gelijk dan 32* kg/m².
- in staat zijn om een adequate hoeveelheid geïnduceerd sputum te produceren bij de selectie, gedefinieerd als een geselecteerd pluggewicht van ten minste 50mg en een plaveiselceltelling < 20% (zie Onderzoekreferentiehandleiding).
- naar het oordeel van de hoofdonderzoeker in aanmerking komen voor bronchoscopie.
- geen voorgeschiedenis hebben van chronische ademhalingsaandoeningen, ook geen astma.
- geen voorgeschiedenis hebben van allergische symptomen (bv. allergische rinitis, eczeem).
- >= 1 jaar niet roken bij het initiële selectiebezoek en <= 10 pakjes per jaar gerookt hebben.
- geen andere acute aandoening hebben in de 6 weken voor de selectie.
- geen contra-indicaties hebben voor de procedures in dit onderzoek, inclusief klinische of onderzoeksbronchoscopie.
- geen bloedingsstoornis hebben en ook geen anticoagulantia en antithrombotica gebruiken die een bloedingsrisico zouden inhouden voor de patiënten. Het zonder risico kunnen stellen zonder aspirine gedurende 7 dagen en NSAID gedurende 3 dagen voor de bronchoscopie.
- geen contra-indicaties hebben voor bewuste verdoving of geneesmiddelen gebruikt bij de bronchoscopie.

• om deel te nemen aan de optionele component met genoomtests van dit onderzoek, moeten patiënten het toestemmingsformulier na verstrekking van informatie voor genoomtests ondertekend hebben om aan te geven dat ze daarmee instemmen. Weigering van toestemming voor deze component sluit de deelnemer niet uit van deelname aan het onderzoek.;Inclusiecriteria voor astmapatiënten

De deelnemers moeten voldoen aan al de volgende criteria om deel te nemen aan het onderzoek:

- een formulier voor toestemming op basis van informatie ondertekenen waarin ze aangeven dat ze het doel van het onderzoek en vereiste procedures begrijpen en bereid zijn om deel te nemen aan het onderzoek.
- bereid en in staat om het bezoekschema voor onderzoeken en andere protocolvereisten te volgen.

- van 18 t/m 70 jaar oud zijn op de datum dat het toestemmingsformulier ondertekend werd. Patiënten die instemmen met de bronchoscopie moeten van 18 t/m 55 jaar oud zijn bij het verstrekken van de toestemming.
- geen klinisch significante afwijkingen hebben in de medische voorgeschiedenis, medisch onderzoek, evaluaties van bloedchemie, hematologische evaluaties met CBC, urineanalyse (zie Bijlage 2 voor klinische laboratoriumanalyses), meting van vitale parameters en ecg.
- een BMI kleiner of gelijk aan 32 kg/m^2 .
- in staat zijn om een adequate hoeveelheid geïnduceerd sputum te produceren bij de selectie, gedefinieerd als een geselecteerd pluggewicht van ten minste 50mg en een plaveiselceltelling $< 20\%$ (zie Onderzoekreferentiehandleiding).
- ≥ 1 jaar niet roken bij het initiële selectiebezoek en ≤ 10 pakjes per jaar gerookt hebben.
- geen contra-indicaties voor de procedures in dit onderzoek.
- symptomen verenigbaar met astma gedurende ten minste 6 maanden vóór de selectie (wheezing, dyspnoe, borstbeklemming, bevestiging door de onderzoeksarts van diagnose van astma van elke ernst en uitsluiting van alternatieve diagnoses, en ten minste 1 van de volgende, sequentieel getest bij de selectie of op basis van de anamnese:
 - bronchodilatatiereversibiliteit na inhalatie van SABA bij de selectie of gedocumenteerd binnen de afgelopen 24 maanden gedefinieerd als een toename van de FEV1 $\geq 12\%$ en ten minste 200 ml t.o.v. begin. Als de reversibiliteit $< 12\%$ is en volgens mening van de PI kan een herhalings broncodilator reversibiliteits test uitgevoerd worden; dit resultaat kan gebruikt worden voor enrollment van de patiënt.
 - PC20 methacholine $\leq 16 \text{ mg/ml}$ bij de selectie of gedocumenteerd binnen 24 maanden vóór de selectie.
 - obstructieve fysiologie gedefinieerd als een FEV1/FVC-ratio $< 0,7$.
- onder één van de ernstcategorieën vallen voor astma (licht, matig of ernstig) zoals beschreven voor de onderzoekspopulatie (zie rubriek 4.1).
- FEV1 vóór toediening van bronchodilatator $\geq 50\%$ voorspeld bij de selectie.
- klinisch stabiele astma (zie rubriek 7.2.2. Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.) gedurende ten minste 6 weken vóór screening.
- geen acute aandoening, ook geen astma-exacerbatie die versterking van de behandeling vereiste in de 6 weken vóór selectie.
- op hun huidige astmacontroletherapie gebleven zijn gedurende ten minste 6 weken vóór de selectie. Lichte astmapatiënten moeten het minstens 6 weken vóór de selectie zonder astmacontroletherapie gesteld hebben. Versterking of afbouw van astmacontrolegeneesmiddelen om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek is verboden.
- voor astmapatiënten die bronchoscopie ondergaan:
 - van 18 t/m 55 jaar oud zijn op de datum dat het toestemmingsformulier ondertekend werd.
 - naar het oordeel van de onderzoeksarts in aanmerking komen voor bronchoscopie.
 - geen medische voorgeschiedenis van levensbedreigende astma, ook geen intubatie en spoedopname.
 - FEV1 na inname van bronchodilatator $\geq 60\%$ voorspeld bij de selectie.
 - geen voorgeschiedenis van bijwerkingen als gevolg van een eerdere bronchoscopie, inclusief, maar niet beperkt tot, aanzienlijke verergering van astma, aanzienlijke bloeding of reactie op sedativa.
 - geen bloedingsstoornis hebben en ook geen anticoagulantia en antithrombotica gebruiken

die een bloedingsrisico zouden inhouden voor de patiënten. Het zonder risico kunnen stellen zonder aspirine gedurende 7 dagen voor de bronchoscopie.

- geen contra-indicaties hebben voor bewuste verdoving of geneesmiddelen gebruikt bij de bronchoscopie.

- om deel te nemen aan de optionele component met genoomtests van dit onderzoek, moeten patiënten het toestemmingsformulier na verstrekking van informatie voor genoomtests ondertekend hebben om aan te geven dat ze daarmee instemmen. Weigering van toestemming voor deze component sluit de deelnemer niet uit van deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria gezonde proefpersonen

Proefpersonen die voldoen aan één van de volgende criteria worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

- naar het oordeel van de onderzoeksarts een ongeschikte kandidaat zijn voor het onderzoek.
- voorgeschiedenis van elke klinisch significante medische aandoening of medische stoornissen, waaronder (maar niet beperkt tot) cardiovasculaire aandoeningen, neuromusculaire, hematologische aandoeningen inclusief bloedingsstoornissen, ademhalingsaandoeningen, lever- of gastro-intestinale aandoeningen, neurologische of psychiatrische aandoeningen, oogstoornissen, neoplastische aandoeningen, nier- of urinewegaandoeningen of huidaandoeningen.
- diagnose van chronisch obstructief longlijden (COPD), mucoviscidose, of andere significante ademhalingsstoornissen, inclusief significante beroepsmatige of omgevingsafhankelijke blootstelling met aanwezige ademhalingssymptomen.
- een bronchodilatiereactie van meer of gelijk dan 12% en ten minste 200 ml als uitgangswaarde of een FEV1-waarde van minder dan *85% van de voorspelde waarde bij de selectie.
- een bekende voorgeschiedenis van slaapapnoe die medisch ingrijpen vereist.
- grote of invasieve operaties binnen de 3 maanden vóór de selectie.
- een positief resultaat op de urinezwangerschapstest
- een recente voorgeschiedenis (binnen de afgelopen 6 maanden) van alcohol- of drugmisbruik.
- een positieve urinetest voor middelenmisbruik, inclusief, maar niet beperkt tot amfetamines, barbituraten, benzodiazepinen, cannabinoïden, cocaïne, methadon, opiaten en tricyclische antidepressiva.
- een positieve urinetest voor nicotine (urinecotininetest).
- een positieve ademtest voor alcohol bij het eerste selectiebezoek.
- een positieve serumtest voor hiv-antilichamen, hepatitis B-oppervlakteantigen (HBsAg), of hepatitis C-virusantilichaam (anti-HCV) bij de selectie.
- een positieve phadiatoptest.
- bloed gegeven hebben (volume $\geq$ 500 ml) binnen 56 dagen vóór de selectie.
- een experimenteel antilichaam of biologische therapie gekregen hebben binnen de 6 maanden vóór de selectie, of een andere experimentele therapie of nieuw onderzoeksmiddel

gekregen hebben binnen 60 dagen of 5 halfwaardetijden (wat langer is) vóór het begin van het onderzoek.

- niet in staat of niet bereid zijn om meerdere aderprikken te ondergaan vanwege de slechte verdraagbaarheid of door moeilijke toegang tot de aderen.
- een werknemer van de onderzoeksarts, het onderzoekscentrum, of opdrachtgever of hun familieleden.
- elke toestand die naar het oordeel van de studiearts het onderzoek of het welzijn van de deelnemer zou compliceren of in gevaar brengen.;Uitsluitingscriteria voor astmapatiënten
- naar het oordeel van de onderzoeksarts een ongeschikte kandidaat zijn voor het onderzoek.
- voorgeschiedenis van elke klinisch beduidende medische aandoening of medische stoornis die naar het oordeel van de hoofdonderzoeker een risico inhoudt voor de patiënt, inclusief (maar niet beperkt tot) cardiovasculaire aandoeningen, neuromusculaire, hematologische aandoeningen inclusief bloedingsstoornissen, ademhalingsaandoeningen, lever- of GI aandoeningen, neurologische of psychiatrische aandoeningen, oogstoornissen, neoplastische aandoeningen, nier- of urinewegaandoeningen of huidaandoeningen. Patiënten met stabiele aandoeningen die goed onder controle zijn, kunnen in aanmerking genomen worden na overleg met de medische monitor van de opdrachtgever.
- diagnose van allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA), allergische bronchopulmonale mycose (ABPM) of beroepsmatige astma.
- diagnose van COPD, mucoviscidose, of andere ernstige ademhalingsstoornissen, inclusief ernstige beroepsmatige of omgevingsafhankelijke blootstelling met aanwezige ademhalingsymptomen.

. Als de methacholine provocatietest wordt uitgevoerd tijdens screening resulteert een PC20 van > 16 mg/ml in exclusie van de patiënt.

- grote of invasieve operaties binnen 12 weken voor de selectie.
- een bekende voorgeschiedenis van slaapapnoe die medisch ingrijpen vereist.
- een positief resultaat op de urinezwangerschapstest
- een recente voorgeschiedenis (binnen de afgelopen 6 maanden) van alcohol- of drugmisbruik.
- een positieve urinetest op drugs, inclusief, maar niet beperkt tot cannabinoïden, cocaïne en methadon.

. een positieve urinetest op drugs, inclusief, maar niet beperkt tot amfetamines, barbituraten, benzodiazepinen, opiaten en tricyclische antidepressiva, of de resultaten kunnen toegeschreven worden aan het gebruik van bijkomende medicatie door de PI voor een aandoening zoals geïdentificeerd in de medische geschiedenis. In dit geval kan de deelnemer worden ingesloten na consultatie en overeenstemming van de medical monitor van de sponsor.

- een positieve urinetest op nicotine (urinecotininetest).
- een positieve ademtest op alcohol bij het eerste selectiebezoek.
- een positieve serumtest op hiv-antilichamen, HBsAg, of anti-HCV bij de selectie.
- bloed gegeven hebben (volume $\geq$ 500 ml) binnen 56 dagen vóór de selectie.
- niet in staat of niet bereid zijn om meerdere aderprikken te ondergaan vanwege de slechte verdraagbaarheid of door moeilijke toegang tot de aderen.
- een experimenteel antilichaam of biologische therapie gekregen hebben binnen de 6 maanden vóór de selectie, of een andere experimentele therapie of nieuw onderzoeksmiddel gekregen hebben binnen 60 dagen of 5 halfwaardetijden (wat langer is) vóór het begin van het onderzoek.

- een werknemer van de onderzoeksarts, het onderzoekscentrum, of opdrachtgever of hun familieleden.
- elke toestand die naar het oordeel van de onderzoeksarts het onderzoek of het welzijn van de deelnemer zou compliceren of in gevaar brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-07-2011

Aantal proefpersonen: 34

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2011

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
CCMO	NL34963.078.10