

Een vergelijking van twee onderzoeksmethoden naar dynamische hyperinflatie bij COPD-patiënten:

1. Metronoom-gestuurde hyperventilatie met IC-metingen

2. Fietsergometrie met IC-metingen

Gepubliceerd: 02-09-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het doel van deze studie is om de metronoom-gestuurde hyperventilatietest (MPH) te vergelijken met de fietsergometrie bij patiënten met COPD om dynamische hyperinflatie aan te tonen. Hierbij wordt de diagnostische nauwkeurigheid van de MPH getoetst....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41187

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

vergelijking DH middels CPET en MPH

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

"rek uit de long", COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Centrum Leeuwarden

Overige ondersteuning: Geen; behalve deels uit de kosten, die door het ziekenhuis worden gemaakt in de vorm van loon voor de werken en leren situatie van de onderzoeker. Het leeuwendeel van deze inspanning echter zal in haar vrije tijd plaatsvinden. Verder wordt er geen materiaal verbruikt. De benodigdheden zijn bijzonder gering en voorhanden op de longfunctie afdeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD-patienten, Dynamische hyperinflatie, Fietsergometrie, Metronoom-gestuurde hyperventilatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil tussen de gemiddelde IC-MPH en ICrestMPH verkregen uit de metronoom-gestuurde hyperventilatie test.

Het verschil tussen de gemiddelde IC-CPET en ICrestCPET verkregen uit de ergometrie test.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een progressieve, behandelbare ziekte, die gekenmerkt wordt door niet volledig reversibele luchtwegobstructie. Het belangrijkste kenmerk is ontsteking van de luchtwegen, veroorzaakt door schadelijke deeltjes zoals rook of irriterende dampen. De ontsteking van de luchtwegen leidt tot structurele veranderingen in de luchtwegwanden en hierdoor tot verlies van elasticiteit van het longparenchym.

Deze veranderingen hebben belangrijke gevolgen voor de expiratoire (uitademing). Tijdens inspanning kunnen beperkingen in de uitademing leiden tot dynamische hyperinflatie. Dit wordt veroorzaakt door een toename van het eind-expiratoire longvolume, wat geassocieerd wordt met verminderde

inspanningstolerantie bij COPD.

Het meten van dynamische hyperinflatie worden vaak gedaan tijdens fietsergometrie. Fietsergometrie is echter een complexe en bewerkelijke test die alleen uitgevoerd kan worden in een klinische setting. De ontwikkeling van dynamische hyperinflatie, vooral bij patiënten met milde tot matige COPD, kan dus onopgemerkt blijven en tot aanzienlijke verminderde inspanningstolerantie leiden. Met een nauwkeurige eenvoudige test kan dynamische hyperinflatie makkelijk en eerder opgespoord worden bij COPD-patiënten, waardoor eerder optimale bronchodilatatie of trainingsprogramma kunnen worden aangeboden, zodat deze patiënten hun activiteiten kunnen behouden en deconditionering kan worden voorkomen. Een dergelijke eenvoudig alternatief voor de fietsergometrie is de metronoom-gestuurde hyperventilatie test (MPH). Gelb e.a. (2004) toonden aan dat dynamische hyperinflatie gemeten kan worden door 20 seconden te ademen op een tempo van twee keer de rust-ademfrequentie. De hierna gemeten dynamische hyperinflatie was vergelijkbaar met de dynamische hyperinflatie gemeten na een maximale inspanningstest (fietsergometrie) bij 16 patiënten met matige tot ernstige COPD. In latere studies werd de metronoom-gestuurde hyperventilatie test gebruikt om reacties op het longvolume te onderzoeken na het gebruik van bronchusverwijders (Gelb 2007, 2009) en het gevolg van dynamische hyperinflatie gedurende 2 jaar (Hannink, 2010).

Meer recent vonden Lahaije e.a. (2013) een goede algehele nauwkeurigheid voor de metronoom-gestuurde hyperventilatie test (sens 85%, spec 85%) om COPD patiënten te duiden die dynamische hyperinflatie ontwikkelen tijdens de fietsergometrie (de gouden standaard).

In ons observationeel onderzoek in het MCL (Leeuwarden), willen we onderzoeken of we dezelfde diagnostische nauwkeurigheid voor dynamische hyperinflatie met MPH kunnen vinden. Hierdoor zal de waarde van MPH als diagnostisch hulpmiddel in de klinische praktijk een verbetering zijn voor het diagnostische proces bij COPD-patiënten, wat minder inspanning vraagt van de patiënt.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de metronoom-gestuurde hyperventilatie test (MPH) te vergelijken met de fietsergometrie bij patiënten met COPD om dynamische hyperinflatie aan te tonen. Hierbij wordt de diagnostische nauwkeurigheid van de MPH getoetst.

De fietsergometrie, waarbij inspiratoire capaciteit manoeuvres gedaan worden, geldt als gouden standaard voor het vaststellen van dynamische hyperinflatie. We willen de equivalentie van de metronoom-gestuurde hyperventilatie test toetsen op onze longfunctieafdeling bij onze COPD-patiëntengroep.

hypothese: Dynamische hyperinflatie bij patiënten met COPD bepaald via fietsergometrie verschilt niet van dynamische hyperinflatie bepaald via metronoom gestuurde hyperventilatie. Hierbij wordt dynamische hyperinflatie via IC-manoevres bepaald en uitgedrukt in delta-IC (*IC).

Onderzoeksopzet

Aan patiënten met COPD waarvoor een fietsergometrie is aangevraagd, zal worden gevraagd om vrijwillig deel te nemen aan deze studie. De patiënten (met COPD) zullen dan eerst de metronoom-gestuurde hyperventilatie test (MPH) uitvoeren en daarna de fietsergometrie, beide met IC-manoeuvres. Op basis van de fietsergometrie, zullen de patiënten ingedeeld worden in *hyperinflators* of *niet-hyperinflators*. In dit observationeel onderzoek zal de diagnostische nauwkeurigheid van MPH voor het aantonen van dynamische hyperinflatie worden onderzocht. Omdat de fietsergometrie erg vermoeiend kan zijn, zal de MPH (is veel minder intensief) voorafgaand aan de fietsergometrie gedaan worden in hetzelfde bezoek aan de longfunctieafdeling.

Metronoom-gestuurde hyperventilatie test (MPH)

De patiënt zit rechtop en ademt door een mondstuk wat aangesloten is op de flowsensor. Na een rustige en stabiele ademhaling wordt de uitgangswaarde van de inspiratoire capaciteit (IC) (ICrestMPH) bepaald door het gemiddelde van drie acceptabele manoeuvres te nemen. Vervolgens wordt een metronoom op tweemaal de rust-ademfrequentie ingesteld en de patiënt wordt gevraagd om te ademen in dit tempo gedurende 20 seconden. Onmiddellijk hierna wordt een maximale inspiratie gemeten (IC) (ICMPH). Om de betrouwbaarheid van ICMPH te waarborgen, zal de procedure worden herhaald nadat de patiënt is teruggekeerd op zijn rustademniveau. Net zoals de criteria voor de IC gemeten in rust, zal de gemiddelde IC-MPH worden berekend op basis van drie acceptabele manoeuvres, die minder dan 10% van elkaar verschillen. MPH-geïnduceerde dynamische hyperinflatie (*ICMPH) wordt berekend uit het verschil tussen de gemiddelde ICMPH en ICrestMPH.

Fietsergometrie (CPET)

Alle patiënten ondergaan een inspanningstest op een elektrisch aangestuurde fietst met oplopende belasting (Lode BV, Lode Excalibur Sport, Groningen, Nederland). Patiënten dragen een lekvrij leeftijdsonafhankelijk masker, waarin een flowsensor bevestigd zit en een gas-bemonsteringsslangetje (ZAN, zan100, Accuramed, België).

De metingen worden uitgevoerd volgens de richtlijnen van de American Thoracic Society / European Respiratory Society voor ergometrie (2003). De referentiewaarden voor de maximaal voorspelde waarden van de patiënt worden verkregen door Wasserman.

Dynamische hyperinflatie wordt gemeten door veranderingen in de IC na te gaan. Terwijl de proefpersonen rechtop en ontspannen op de fiets zit, zal de uitgangswaarde van de inspiratoire capaciteit (IC) (ICrestCPET) worden gemeten. Deze wordt berekend door het gemiddelde te nemen van drie maximale inspiratoire manoeuvres gemeten vanuit een ademniveau van rustige expiratie. Het gemiddelde van de drie acceptabele IC-manoeuvres wordt gekozen als uitgangswaarde (ICrestCPET).

Op het moment van maximale inspanning, zal de IC worden gemeten (ICCPET). De

dynamische hyperinflatie (*ICCPET) wordt berekend uit het verschil tussen ICCPET en ICrestCPET.

Longfunctieonderzoeken

Alle longfunctieonderzoeken worden uitgevoerd volgens de '*ATS/ERS-richtlijnen' (Miller e.a., 2005, Wanger e.a., 2005). Referentiewaarden voor de berekening van de voorspelde waarden worden gehaald uit de voorschriften van de '*European Community for Steel and Coal' (Quanjer,1993) en voorspelde waarden voor de inspiratoire capaciteit (IC) worden berekend uit de voorspelde totale longcapaciteit (TLC) min de voorspelde functionele residuale capaciteit (FRC).

Statistiek

De kenmerken van de patiënten worden beschreven door het gemiddelde te nemen $\pm$ de standaarddeviatie.

De fietsergometrie met IC-metingen wordt gebruikt als referentie standaard (gouden standaard) voor het aantonen van dynamische hyperinflatie. Omdat er geen algemeen geaccepteerde normaalwaarde/afkapwaarde van de IC-afname (Inspiratoire Capaciteit) voor het aantonen van dynamische hyperinflatie, wordt in dit onderzoek de reproduceerbaarheidscoëfficiënt van de IC-metingen in rust gebruikt. Gesteld wordt het volgende: Als de totale afname in de IC de reproduceerbaarheidscoëfficiënt twee keer overschrijdt, dan is bij deze patiënt dynamische hyperinflatie aangetoond.

De reproduceerbaarheidscoëfficiënt voor de IC-meting is 5% of 100 ml . De hoogste en de één-na-hoogste meting mogen dus onderling minder dan 5% of 100ml van elkaar afwijken. Als de IC-afname meer dan 10% is van de hoogst gemeten IC in rust, dan is er sprake van dynamische hyperinflatie. Dit is conform het onderzoek van Lahaije.

De vraagstelling van het onderzoek betreft primair de equivalentievraag van de bepaling van dynamische hyperinflatie door middel van fietsergometrie (als gouden standaard) en metronoom gestuurde hyperinflatie (MPH) bij COPD-patiënten.

Daarom luidt de hypothese: Dynamische hyperinflatie bij patiënten met COPD bepaald via fietsergometrie verschilt niet van dynamische hyperinflatie bepaald via metronoom-gestuurde hyperventilatie.

Voor de analyse stellen wij, dat equivalentie tussen beide bepalingen is aangetoond indien het verschil van de delta-IC (*IC) van beide tests niet meer dan 10% verschilt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een gepaarde t-test met een bepaling van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil in de delta-IC van beide diagnostische testen.

Aanvullend wordt een Bland-Altman analyse verricht, ter evaluatie van het verschil in delta-IC (de maat voor dynamische hyperinflatie) tussen beide testen over de volle range van de uitslagen, waarbij de mate van overeenstemming tussen beide tests inzichtelijker gemaakt kan worden.

Tenslotte wordt in het kader van diagnostische accuratesse van de MPH t.o.v. de fietsergometrie, een ROC-analyse (receiver operator curve) verricht ten opzichte van de gouden standaard (dynamische hyperinflatie aanwezig bij $\Delta\text{-IC} > 10\%$ bij fietsergometrie). Daarbij kan naast bepaling van sensitiviteit en specificiteit op basis van in gerapporteerde cutoff waarde worden geëvalueerd of een alternatieve cutoff waarde voor $\Delta\text{-IC}$ bij MPH de diagnostische accuratesse zou kunnen verbeteren.

a. Berekening omvang onderzoekspopulatie

Hieronder volgt de berekening van het aantal COPD-patiënten dat nodig is voor een betrouwbare uitspraak in dit onderzoek. Deze berekening is tot stand gekomen met de gegevens uit het onderzoeksartikel van Lahaije . Hieruit zijn een aantal aannames gedaan en met deze gegevens is een simulatie uitgevoerd (5000 Monte Carlo samples van de nul- en alternatieve distributie) , , .

Power gesteld op 80%, significantie niveau (alfa) op 0,05 bij 2 eenzijdige gepaarde t-tests.

Ten aanzien van de apriori vastgestelde grenswaarden voor equivalentie (met andere woorden: Welk verschil kun je nog accepteren om vanuit klinisch perspectief de twee metingen gelijkwaardig te noemen) is gekozen voor een maximaal verschil van 10% tussen $\Delta\text{-IC}$ van beide tests. Uit het onderzoek van Lahaije werd voor $\Delta\text{-IC}$ bij COPD de waarde van 2,6 liter (met SD 0,7 liter) gebruikt, waarbij 10% verschil als gestelde grens voor equivalentie, dus 2,85 liter (en 2,35 liter aan onderzijde) oplevert.

Bij de berekening speelt ook de correlatie tussen beide metingen een rol, deze werd op 0.20 gesteld. Dit is een conservatieve benadering, die recht doet aan de bestaande mate van onzekerheid.

Voor een correlatie van 0.20 en een geaccepteerde grenswaarde van 10% van het verschil in $\Delta\text{-IC}$ (waaronder de testuitslagen gelijk worden geacht), wordt door middel van de genoemde simulatietest een sample size van 110 patiënten die beide testen moeten ondergaan verkregen.

Vanwege de gestelde conservatieve correlatiecoëfficiënt zal er na 60 patiënten een interim analyse worden uitgevoerd ter verificatie van de aannames gebruikt in de sample size berekening.

Deze analyse zal worden uitgevoerd door een onafhankelijk statisticus niet betrokken bij het onderzoek (vanuit MCL Academie of afd. epidemiologie UMCG). Statistische analyses worden gedaan met SPSS, version 16.0 (SPSS Chicago, IL, USA).

Inschatting van belasting en risico

n.v.t.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2
Leeuwarden 8934AD
NL

Wetenschappelijk

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2
Leeuwarden 8934AD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De patiënten zijn 18 jaar of ouder.
- door de longarts gediagnosticeerd met COPD, gebaseerd op een na bronchusverwijder geforceerd expiratoir geblazen volume in 1 seconde/vitale capaciteit-ratio ($FEV1/VC$) < LLN (lower limit of normal) .
- Alle deelnemende patiënten geven hun *informed consent* voordat ze betrokken worden bij het onderzoek.
- Co-morbiditeit noch medicatie is een belemmering voor deelname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënten jonger dan 18 jaar
- geen deelname wanneer de IC manoeuvre niet correct kan worden uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-09-2014

Aantal proefpersonen: 110

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Ander register	aangemeld bij NTR 31-8-14
CCMO	NL50155.099.14