

Farmacogenetica van astma-medicatie bij kinderen: Medicatie met anti-inflammatoire effecten met focus op neutrofielen.

Gepubliceerd: 11-11-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van het onderzoek is om de effecten van genetische variatie op de behandelrespons bij kinderen die astma medicatie gebruiken te onderzoeken. Farmacogenetica geeft inzicht om behandel respons in kinderen met astma te karakteriseren en te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41390

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pacman-cohort

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, GlaxoSmithKline, Universiteit Utrecht-GSK :

strategische alliantie (voor PACMAN1).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, behandelings respons, farmacogenetica, kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstenmaten:

- respons op behandeling.
- biomarkers die respons op behandeling kunnen identificeren

Onderzoeksvariabelen:

- genen/SNPs.
- patient kenmerken.

Om in kaart te brengen welke genetische variaties er bestaan in genen betrokken bij de farmacogenetica van astma medicatie wordt DNA verzameld en gegenotypeerd. Voor de selectie van genen en SNPS zal gebruik gemaakt worden van bioinformatica methoden. We zullen ons vooral richten op SNPs in genen betrokken in astma medicatie pathways.

Om de respons op behandeling te meten en te corrigeren voor eventuele confounders vullen de ouders een vragenlijst in over klachten/symptomen, medicatiegebruik, leefomgeving etc.

Andere onderzoeksvariabelen van deze studie zijn medicijngebruik: patronen in gebruik, verschillen in leeftijdsgroepen, combinatie gebruik van middelen etc en karakteristieken (andere dan genetische achtergrond) responders en

non-responders, en het kunnen meten van het microbioom in kinderen met ongecontroleerde klachten.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een chronisch inflammatoire luchtwegaandoening die gekarakteriseerd wordt door herhaalde luchtwegobstructie die spontaan of door behandeling verbetert. Astma is de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen. Er zijn verschillende medicijnen voor de behandeling van astma op de markt. De standaard behandeling is gebaseerd op gebruik van inhalatie corticosteroïden en het gebruik van β 2-agonisten om astma-aanvallen te voorkomen, goede longfunctie te behouden en ontstekingsreacties te moduleren. Niet alle patiënten reageren goed op behandeling en de reactie op behandeling met medicijnen verschilt per persoon. Het is niet duidelijk welke factoren de interindividuele variatie in behandelrespons bepalen, maar een mogelijke verklaring kan zijn het bestaan van verschillende ziekte fenotypes, milieu factoren en de genetische achtergrond.

Farmacogenetica richt zich op de vraag in welke mate de genetische achtergrond verantwoordelijk is voor de interindividuele variabiliteit in behandel respons. Farmacogenetische informatie kan helpen om corticosteroiden en andere therapiën beschikbaar te maken voor kinderen die er het meest profijt of de minste bijwerkingen van hebben.

Verder, zullen er ook mogelijkheden zijn om medicijnen te ontwikkelen die normaal gesproken niet op de markt zouden komen vanwege potentiële toxiciteit in een subgroep van patiënten. Farmacogenetica zal leiden tot verbeterde individuele behandel responsen. In dit project richten we ons op de farmacogenetica van astma medicatie bij kinderen, maar de kennis zal toepast worden voor alle astma patiënten.

Daarnaast zullen we ons richten op het bestuderen van ontstekingspatronen bij astma en het identificeren van niet-genetische markers voor behandelrespons, met een focus op ontstekingsmarkers. Luchtwegontsteking is een belangrijk kenmerk van astma. Bij luchtwegontsteking kunnen verschillende typen immuuncellen betrokken zijn, waaronder eosinofielen en neutrofielen. Meer inzicht in de verschillende typen van inflammatie en hoe deze verschillende typen reageren op medicatie kan bijdragen aan een betere behandeling van astmapatiënten. Daarnaast zullen we in het kader van een pilot variaties in het

microbioom bestuderen bij kinderen met ongecontroleerd astma. Het microbioom verwijst naar de samenstelling van bacteriestammen in de darmen. Deze samenstelling ligt al vroeg in het leven vast, maar kan beïnvloed worden door ziekte en geneesmiddelen. Het microbioom in de darmen heeft invloed op het immuunsysteem en we willen onderzoeken of we het microbioom kunnen meten bij kinderen met ongecontroleerd astma en of ouders en kinderen hieraan mee willen doen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de effecten van genetische variatie op de behandelrespons bij kinderen die astma medicatie gebruiken te onderzoeken. Farmacogenetica geeft inzicht om behandel respons in kinderen met astma te karakteriseren en te voorspellen. In de tweede fase van het onderzoek worden ook andere (niet-genetische) karakteristieken van kinderen die wel of niet reageren op astma medicatie onderzocht. De focus ligt hierbij op het verband tussen inflammatie en behandelrespons.

Daarbij zullen de volgende onderzoeksvragen beantwoord worden:

- Wat zijn de karakteristieken van kinderen die niet reageren op farmacologische behandeling?
- Welke polymorfismen in genen betrokken in farmacologische of anti-inflammatoire routes kunnen gedetecteerd worden bij kinderen die astmamedicatie gebruiken?
- Welke polymorfismen in genen betrokken in farmacologische of anti-inflammatoire routes zijn geassocieerd met behandel respons bij kinderen die astmamedicatie gebruiken?
- Hebben kinderen die niet reageren op medicatie een ander type luchtwegontsteking, dan kinderen die wel reageren op astmamedicatie?
- Kunnen ontstekingsmarkers de behandelrespons bij kinderen die astmamedicatie gebruiken voorspellen?
- Kunnen we variaties in het microbioom meten bij kinderen die veel astmaklachten hebben ondanks astmamedicatie?

Onderzoeksopzet

Het betreft een observationele studie: aan de ouders van kinderen die astma medicatie gebruiken wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen en wordt gekeken of de kinderen hun inhalatie medicijnen op de juiste wijze gebruiken, daarnaast worden er DNA monsters verzameld en genotyperingen gedaan. Tijdens het apotheekbezoek zullen we spirometrie en stikstofoxide in uitademingslucht meten. Dit zijn beiden non-invasieve metingen en geven een indicatie voor luchtwegconditie en ontsteking van de luchtwegen. Daarnaast zullen we de huisarts van de kinderen een brief sturen met de vraag of er gegevens beschikbaar zijn omtrent IgE in bloed en longfunctie onderzoek (bronchiale hyperreactiviteit) van de afgelopen 12 maanden. Indien dit zo is, zullen we

deze gegevens uit het huisartsinformatiesysteem extraheren.

Een subgroep van de kinderen (slechte responders en goede responders) zullen we uitnodigen voor verder onderzoek bij de afdeling kinderlongziekten van het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Tevens zullen 10 kinderen met astma die onder behandeling staan bij de afdeling Kinderlongziekten geïnccludeerd worden voor het onderzoek. Voorafgaand dit bezoek zullen ouder en kind thuis een vragenlijst invullen over astmaklachten, medicatiegebruik en omgevingsfactoren middels het astmaportaal (digitaal). Tijdens het bezoek in het WKZ zal er spirometrie worden uitgevoerd bij het kind, vluchtige en niet-vluchtige stoffen in uitademingslucht worden gemeten en speeksel en bloed (30mL) worden afgenomen voor onderzoek naar inflammatoire markers voor therapieresponse. Profielen van biomarkers worden vergeleken tussen goede en slechte responders, waarbij deze 2 groepen verder worden gestratificeerd op NO. Het betreft waarschijnlijk 180 kinderen die benaderd zullen worden voor vervolgonderzoek (zie p. 17 studieprotocol).

Van de laatste 5 kinderen met astma die onder behandeling staan bij de afdeling Kinderlongziekten en daar geïnccludeerd worden zullen we ook vragen of ze een beetje ontlasting willen inleveren voor onderzoek naar het microbiom. Dit ontlasting kan thuis worden afgenomen in speciale buisjes en meegenomen worden naar het studiebezoek. Ook zullen we de ouders en het kind vragen om een vragenlijst in te vullen met factoren die van invloed kunnen zijn op het microbiom (bijv. antibiotica gebruik, geboortekanaal en voedingspatronen)

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname. De belasting voor de proefpersonen bestaat eruit dat ze met hun ouders naar de apotheek moeten komen voor het invullen van de vragenlijst, het krijgen van de inhalatie instructie en de uitvoering van twee korte long functie testen. Daarnaast zal een speekselmonster geleverd worden.

Met betrekking tot fase 2 van het PACMAN onderzoek zijn de risico's voor de proefpersoon minimaal. Een deel van de kinderen wordt uitgenodigd voor aanvullend onderzoek in het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Voorafgaand aan het onderzoek vullen de ouders en het kind een vragenlijst in middels het astmaportaal. Tijdens het bezoek in het WKZ wordt longfunctie onderzoek uitgevoerd (weerstand van de luchtwegen en een reversibiliteitstest), worden vluchtige en niet-vluchtige stoffen in uitademingslucht gemeten en wordt een speeksel monster afgenomen. Dit betreffen non-invasieve metingen. Tevens zal er bloed worden afgenomen (eenmalig, 30 mL). Verdovende creme of spray zal gebruikt worden om om de pijn van het prikken te minimalizeren.

Met betrekking tot de microbiome analyse zijn er geen risico's verbonden aan deelname. De belasting voor de proefpersonen bestaat eruit dat ze thuis feces-samples zullen afnemen (m.b.v. een collectie-kit) en een vragenlijst

invullen.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Utrecht

Universiteitsweg 99
Utrecht 3508 TB
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Utrecht

Universiteitsweg 99
Utrecht 3508 TB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gebruik R03 medicatie
- Leeftijd tussen 4-12 jaar
- Ouders beheersing Nederlandse taal

- Tenminste 2 jaar medicatiehistorie beschikbaar waarin ≥ 1 prescriptie voor astma medicatie in de afgelopen 6 maanden en tenminste 2 prescripties in de afgelopen 12-24 maanden; Voor PACMAN fase 2 zullen we een subgroep van de kinderen opnieuw uitnodigen;
- ouders hebben toestemming gegeven om benaderd te worden voor vervolgonderzoek
- kind is 8 jaar of ouder
- kind gebruikt ICS en is therapietrouw
- kind is geclassificeerd als 'non-responder' of 'responder' mbt astma medicatie; Daarnaast willen we 10 kinderen met astma (vergelijkbaar aan de non-responders) die onder behandeling staan bij de afdeling Kinderlongziekten van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht uitnodigen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- kind gebruikt geen ICS
- kind is niet therapietrouw aan ICS
- er is geen consent verkregen tijdens fase 1 om het kind en de ouders/verzorgers opnieuw te benaderen voor vervolgonderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-04-2009
Aantal proefpersonen:	1010
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL21242.041.08