

Pilot studie: Biomarkers voor de diagnose van ernstig neutrofiel inflammatoir astma.

Gepubliceerd: 22-02-2017 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van deze pilot studie is om potentiële biomarkers, in niet-invasief verzamelde lichaamsvloeistoffen, te valideren voor de diagnose van patiënten met ernstig astma die baat hebben bij de behandeling met macrolide therapie. Th1/Th2/Th17...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42933

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkers voor ernstig neutrofiel inflammatoir astma

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Ernstig astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rijnstate Ziekenhuis

Overige ondersteuning: - Vriendenfonds Rijnstate;- Wageningen Universiteit

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Ernstig astma, Neutrofielen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Th1 / Th2 / Th17 patronen door het analyseren van cytokine concentraties (Th1:

IL-2, TNF, IFN γ ; Th2: IL-4, IL-6, IL-10; Th17: IL-17A) in nasale vloeistof

(neus wassen en watten methode), speeksel en bloed.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 10% van de astma patiënten heeft moeilijk te behandelen/refractair astma (= ernstig astma), die wordt gekenmerkt door "oncontroleerbaar" astma, zelfs wanneer een hoge doses corticosteroïden en een tweede controller worden toegediend. Ernstig astma is geassocieerd met verhoogde neutrofielen en T-helper (Th) 17 chemokine overexpressie in bronchiale biopsieën.

Fenotypering van patiënten belangrijk voor de juiste therapie. Terwijl patiënten met eosinofiel/allergisch astma goed reageren op anti-inflammatoire therapie met steroïden, vertonen ernstige eosinofiel en niet-eosinofiele astma patiënten (waaronder neutrofiel astma patiënten) onvoldoende respons. Voor niet-eosinofiel/niet-allergisch (neutrofiel) astma zijn therapeutische opties gericht op de Th17/IL-17 route; d.w.z. behandeling met macrolide antibiotica. Voor ernstig eosinofiel (met of zonder allergie) zijn anti-IL-5 of anti-IgE therapeutische opties.

In Nederland lijden 3,5% van de volwassenen en 4% van de kinderen onder de leeftijd van 15 jaar aan astma. In 2007 waren de totale uitgaven in de gezondheidszorg $\approx$ 300.000.000. De helft van deze kosten betreft medicatie, dat wil zeggen combinatiepreparaten (een langwerkende-sympathicomimeticum met inhalatiecorticosteroïden). De jaarlijkse directe medische uitgaven en indirecte niet-medische kosten variëren van ongeveer $\approx$ 500 voor gecontroleerd astma tot $\approx$ 2.281 voor ongecontroleerd astma.

Aangezien ernstig astma drukt op de totale kosten voor de gezondheidszorg, kan door vroegtijdige fenotypische classificatie van ernstig astma de meest

geschikte therapie gekozen worden die kan leiden tot een vermindering van exacerbaties en kosten voor de gezondheidszorg.

Tot voor kort was celtelling in een sputuminductie de enige methode voor astma fenotypering. Dit is echter een dure techniek, niet overal beschikbaar, en is oncomfortabel voor de patiënt. Voor eosinofiel/allergisch astma zijn niet-invasieve diagnostische testen beschikbaar; bijv. bloed eosinofielen, serum IgE/huidtest, uitgeademde stikstofmonoxide. Echter, er zijn geen routinematige niet-invasieve laboratoriumtesten beschikbaar voor de diagnose van patiënten met neutrofiel astma. Verder is niet bekend welke patiënten met niet-eosinofiel/niet-allergisch astma goed reageren op macrolide therapie. Astma wordt steeds meer beschouwd als een ontstekingsziekte van zowel de onderste als bovenste luchtwegen. Meerdere publicaties laten een significante correlatie zien tussen het cytokine profiel in sputum/bronchiale biopsie en nasale biopsie, waaruit blijkt dat de neus kan worden beschouwd als de spiegel van de bronchi. In een recente studie van Sorbello et al. (2015) werd aangetoond dat bij ongecontroleerd/ernstig astma, in tegenstelling tot mild astma en controles, verhoogd aantal neutrofielen/IL-17 in nasale/bronchiale biopsieën aanwezig waren. Voorts werden significante correlaties waargenomen tussen bronchiaal IL-17 en neutrofielen, nasaal IL-17 en bronchiaal neutrofiel/IL-17, wat suggereert dat nasaal IL-17 informatief is voor bronchiaal-IL-17 aangedreven neutrofilie. Albano et al (2013) toonden aan dat de niveaus van IL-17 hoger zijn in sputum en nasale lavage van kinderen met mild-moderate astma vergeleken met intermediair astma en gezonde controles. Little et al. (2014) toonden aan dat ook speeksel geschikt kan zijn voor fenotypering van astma patiënten aangezien speeksel myeloïde merkers (zoals IL-8) waren geassocieerd met ziekte beheersing en exacerbaties. Aangezien nasale lavage en speeksel afname minder invasieve procedures zijn in vergelijking met sputum inductie, zijn deze lichaamsvloeistoffen interessant voor verder onderzoek.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze pilot studie is om potentiële biomarkers, in niet-invasief verzamelde lichaamsvloeistoffen, te valideren voor de diagnose van patiënten met ernstig astma die baat hebben bij de behandeling met macrolide therapie. Th1/Th2/Th17 patronen bij patiënten met ernstig eosinofiel en/of allergisch astma en niet-eosinofiel/niet-allergisch astma worden vergeleken. De groep van niet-eosinofiel/niet-allergisch astma worden tweemaal getest, voor en na behandeling met macrolide therapie gedurende 12 weken (standaard therapeutische procedure). Th1/Th2/Th17 patronen worden bepaald door analyse van cytokine concentraties (Th1: IL-2, TNF, IFN γ , Th2: IL-4, IL-6, IL-10, Th17: IL-17A) in neusvloeistof, speeksel en bloed. De resultaten van deze in de astma populaties worden ook vergeleken met de resultaten uit de pilot studie met gezonde controles. De pilot studie met gezonde controles (METC nr. NL56960.091.16) werd recentelijk uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

De studie is een observationele pilotstudie met beperkte invasieve behandeling. De studie omvat 20 patiënten die lijden aan ernstig eosinofiele en/of allergische astma en 20 patiënten met ernstige niet-eosinofiele/niet-allergische astma (beschikbaar voor macrolide therapie). De groep niet-eosinofiele/niet-allergische astma patiënten worden tweemaal getest, voor en na behandeling met macrolide therapie gedurende 12 weken. Alle patiënten zijn 18 jaar of ouder en wilsbekwaam. Patiënten brengen een bezoek aan de polikliniek longgeneeskunde van het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem. Het bezoek duurt 30 tot 45 minuten. Tijdens het bezoek wordt bloed, nasale vloeistof (twee verschillende methoden) en speeksel afgenomen. De vloeistoffen worden verwerkt en opgeslagen tot analyse.

Inschatting van belasting en risico

Risico's voor het afnemen van de monsters betreffen de reguliere risico's bij deze gangbare afnameprocedures. Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven en neusspoelingen kunnen prikkelingen en een droog gevoel in de neus veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Rijnstate Ziekenhuis

Wagnerlaan 55
Arnhem 6815 AD
NL

Wetenschappelijk

Rijnstate Ziekenhuis

Wagnerlaan 55
Arnhem 6815 AD
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)

Alle patiënten die aan dit onderzoek meedoen lijden aan ernstig astma. Wanneer de diagnose van astma wordt bevestigd en comorbiditeit is aangepakt, is ernstig astma gedefinieerd als astma, die een behandeling met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS) plus een tweede controller (en / of systemische CS) nodig heeft om te voorkomen dat het een "ongecontroleerde" vorm wordt of die "ongecontroleerd" blijft ondanks deze therapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mensen die lijden aan andere (chronische long- of autoimmuun) aandoeningen dan astma
- Mensen die lijden aan bovenste of onderste luchtweg infectie binnen vier weken voorafgaand aan onderzoek
- Mensen met een immunodeficiëntie
- Mensen die antibiotica gebruiken (inclusief macrolide proef) of probiotica, vier weken voorafgaand aan het onderzoek
- Mensen die orale corticosteroiden gebruiken
- Mensen die roken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-07-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL57426.091.16