

Fluctuaties over de tijd van biomarkers bij patiënten met astma en gezonde controles; "proof of concept" voor het voorspellen van verlies van astma controle.

Gepubliceerd: 09-12-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1) Het vergelijken van fluctuaties in longfunctie- en van inflammatoire biomarkers in bloed, neuswassing, uitgeademde lucht en urine over de tijd tussen patiënten met astma en gezonde controles. 2) Het onderzoeken van de verandering in de variaties...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44025

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOFLUC

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

Astma, virus geïnduceerde exacerbatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Union

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma, Biomarkers, Exacerbaties, Fluctuaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoek is erop gericht om de fluctuaties over de tijd van klinische en inflammatoire biomarkers te bestuderen bij patiënten met astma en gezonde controles en om fluctuatie analyse te gebruiken voor het voorspellen van de ernst van het verlies van astma controle / exacerbaties zoals veroorzaakt door de experimentele rhinovirusinfectie.

Primaire studie parameters

1.) Longfunctiemetingen zoals spirometrie(FEV1) en oscillometrie FOT(Rrs5, Rrs19, Xrs),
2.) uitgeademd stikstof oxide (FeNO)
3.) vluchtige organische componenten in uitgeademde lucht (VOCs)
4.) eiwitten in neuswassing
5.) eiwitten in bloed
- 6.) metabolieten in urine
- 7) Microbiome uit neusuitstrijkje

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksparameters in de studie zijn gebaseerd op statistiek:

- Gemiddeldes, Covariantie, Scheefheid, Autocorrelatie, Cross correlatie etc.

zullen worden berekend tussen verschillende biomarkers en symptomen in eerste instantie voor ongeveer 10 dagen tijdens de stabiele fase en vervolgens vóór en na blootstelling aan de virus.

- Entropie-benadering en ruimte-fase space analyse , De-trended fluctuatie analyse over de tijdreeksen gegevens van biologische markers .

- Voor kortere tijdreeksen zullen we gebruik maken van entropie, metingen zoals monster benadering of permutatie entropieën om patronen in de gegevens te vinden.

- Herhalend kwantificeringsanalyse zal worden gedaan om de samenhang en het herhalingspatroon van fluctuaties te onderzoeken, indien het aantal gegevens groot genoeg is om inbedding dimensie en reconstructie vertraging te berekenen.

- Tenslotte zal er een multivariaat waarschijnlijkheid voorspellingsmodel worden gegenereerd met behulp van de correlatie exponenten voor de risico voorspelling.

Dit onderzoek is onderdeel van een groter project met als doel om te komen tot een niet-invasieve / beperkt-invasieve, compositie meting voor de risicobeoordeling van astma-exacerbaties (training set). De verkregen reeks van voorspellende parameters zal vervolgens worden klaar gemaakt voor gebruik in een prospectieve, real-life monitoring studie voor validatie van hun klinische bruikbaarheid (validatie set). Dit ERS-Marie Curie project heeft betrekking op de fase 1 studie.

Onze gegevens moeten leiden tot een gestratificeerd en verbeterd ziekte management en effectieve profylactische / therapeutische strategieën voor het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met astma en vermindering van de kosten van de gezondheidszorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische ziekten van de longen en luchtwegen vertegenwoordigen een belangrijke klinische en sociale last. Eén van de voornaamste chronische respiratoire ziektes is astma, met bijna 300 miljoen patiënten wereldwijd. (Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White book, June 21, 2013).

Astma is een chronische inflammatoire aandoening van de luchtwegen. Het wordt in verband gebracht met bronchiale hyperreactiviteit en een reversibele luchtwegobstructie. Pathologische kenmerken zijn onder andere structurele veranderingen in de luchtwegen, slijm productie en toegenomen ontsteking. In astma zijn er episodes van acuut opvlammen van ernstige symptomen en een snelle toename van obstructie (*astma exacerbatie*), dit wordt meestal veroorzaakt door een virale infectie van de luchtwegen en met name door het verkoudheidsvirus (rhinovirus). Dit kan leiden tot het bezoeken van de eerste hulp en opnames die een spoedeisende medische behandeling nodig hebben. De behandeling van zulke episodes is beperkt tot het gebruik van luchtwegverwijders en ontstekingsremmers (corticosteroiden) per inhalatie of tabletten; het voorkómen van dit soort astma aanvallen lukt nog maar niet of nauwelijks, zoals blijkt uit een recent netwerk meta-analyse van onze groep.

Het voorspellen van exacerbaties

Een geschiedenis van exacerbaties verhoogt het risico voor latere exacerbaties ongeacht de ernst van de ziekte en onderhoudsmedicatie. Pogingen om met klinische kenmerken de ernst van exacerbaties te voorspellen, op basis van een bepalingen op een enkel tijdstip waarnemingen en via eendimensionale en multidimensionale klinische modellen zijn slechts zeer beperkt succesvol geweest. Voorspellingsmodellen van (de ernst van) astma exacerbaties op basis van klinische kenmerken hebben de neiging om het gemiddelde risico van een populatie te overschatten, en hiermee kan risico van een individuele patiënt onvoldoende worden ingeschat. In de kliniek is er grote behoefte aan individuele risicobeoordeling voor exacerbaties, met het oog op intensivering van de behandeling bij de juiste patiënt op het juiste moment.

Tijdreeks-analyses van longfunctie en uitgeademde stikstofmonoxide (FENO) zijn al nuttig gebleken bij het identificeren van verlies van astma controle en toekomstige exacerbaties. Frey e.a. konden klinische risico's voorspellen met behulp van fluctuaties analyses van tijdreeksen van piekstroom gegevens. Daarom veronderstellen we dat ook bij andere ziektekenmerken tijdreeksen nodig zijn om de afzonderlijke ernst van exacerbatie van een patiënt te identificeren. De monitoring omvat in deze studie allereerst de voorgeschiedenis van exacerbaties en vervolgens tijdreeksen van klachten en klinische verschijnselen, longfunctiemetingen zoals piekstroom, spirometrie (FEV1 / FVC) en / of respiratoire impedantie met behulp van oscillometrie. Hoewel aanbevolen voor de diagnose en behandeling van astma (www.ginasthma.org), kunnen dit soort klinische metingen onvoldoende de heterogeniteit van astma sub-types (fenotypes) beschrijven. Dit laatste vereist het vastleggen van de complexe onderliggende biologie, die het best door een systeem geneeskundige benadering aangepakt kan worden. Daarom worden in deze studie ook tijdreeksen gemeten van ontstekings biomarkers, ondersteund door bioinformatica ten behoeve van een adequate voorspelling van de ernst van astma exacerbaties.

Doel van het onderzoek

- 1) Het vergelijken van fluctuaties in longfunctie- en van inflammatoire biomarkers in bloed, neuswassing, uitgeademde lucht en urine over de tijd tussen patiënten met astma en gezonde controles.
- 2) Het onderzoeken van de verandering in de variaties van deze biomarkers na een experimentele rhinovirusinfectie.
- 3) Het maken van een model op basis van tijdreeks-analyses om de ernst van door het rhinovirus geïnduceerde controleverlies / exacerbatie van astma te voorspellen.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele studie (fase 1) en daarna een ongecontroleerde interventie (fase 2). Het onderzoek zal beginnen met een screeningsvisite waarna de proefpersonen dagelijks thuis Astma Controle Vragenlijsten moeten invullen en 2 maal daags longfunctie metingen (Spirometrie) moeten uitvoeren. Dit blijven ze gedurende de hele studie doen. Daarna volgt een de start van de inlooperperiode waarbij alle studie specifieke metingen worden uitgevoerd.

De twee fasen van de studie zijn:

- Fase 1 : Een twee-groeps observationele prospectieve follow-up studie, met astmapatiënten en gezonde controles gedurende de eerste 50 dagen.
- Fase 2 : Een twee-groeps prospectieve interventie studie tijdens de volgende 25 dagen met alle proefpersonen uit fase 1, met experimentele blootstelling aan het verkoudheidsvirus rhinovirus 16
- De uitkomstparameters zullen worden gemeten volgens het opgenomen studie-schema

Onderzoeksproduct en/of interventie

Provocatie d.m.v. een experimentele infectie met verkoudheidsvirus (rhinovirus)

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor proefpersonen :

34 x bezoeken

34 x FOT , FENO , EBC , Exhaled VOS , Urine

13 x bloedafname

20 x neus wassing

13 x Neusuitstrijkje

5 x sputum inductie

2 x zwangerschapstest

1 x huidpriktest (allergie test)

1 x methacholine provocatie test

1x blootstelling aan verkoudheidsvirus (RV16)

Dagelijkse opname van FEV1 en symptoomscores

Spirometrie,FOT: hoesten, kortademigheid en een droge mond

Condensaat van uitgeademde lucht: licht gevoel in het hoofd, duizeligheid en droge mond

Neuswassing: Licht ongemak

Neusuitstrijkje: Licht ongemak

Bloed prikken: Gelokaliseerde blauwe plekken, bloeden, ongemak

Huidpriktest: jeuk, huidirritatie, systemische allergische reacties (zelden)

Sputum inductie: Piepen, kortademigheid, hoesten, bronchoconstrictie en zelden misselijkheid

Methacholine provocatie: hoofdpijn, irritatie van de keel, licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, hoesten, piepende ademhaling

blootstelling aan RV16: Verkoudheid klachten en milde exacerbaties voor deelnemers met milde astma

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105 AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Astma patiënten worden geselecteerd aan de hand van de volgende inclusie criteria:

- Leeftijd 18-50 jaar
- Voorgeschiedenis van aanvalsgewijs beklemmend gevoel en piepen op de borst
- Periodiek of licht tot matig ernstig persisterend astma volgens de Global Initiative for Asthma richtlijnen (Global Initiative of Asthma. www.ginasthma.org)
- Niet-rokend of meer dan 12 maanden geleden gestopt met roken en minder dan 5 pakjaren.
- Klinisch stabiel, geen exacerbaties in de laatste 6 weken voorafgaand aan het onderzoek
- Steroïd-naïeve deelnemers of deelnemers die momenteel geen corticosteroïden gebruiken en geen corticosteroïden in welke toedieningsvorm dan ook hebben gebruikt binnen 6 weken voorafgaand aan het onderzoek of diegenen die alleen zo nodig bronchusverwijdende medicatie gebruiken
- Bij aanvang van het onderzoek een pre-bronchodilator FEV1 $\geq$ 70% van voorspeld
- Bronchiale hyperreactiviteit, zoals blijkt uit een positieve methacholine bromide (MeBr) provocatie test met een PC20 $\leq$ 9.8 mg/ml
- Positieve huidpriktest (SPT) voor één of meer van de 12 meest voorkomende allergenen in de lucht, gedefinieerd als een kwaddel met een gemiddelde diameter = $>$ 3 mm
- Geen andere afwijkingen van klinische betekenis in voorgeschiedenis of bij klinisch onderzoek.

- In staat zijn tot het geven van een schriftelijke en gedateerde toestemming na mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek, voorafgaand aan onderzoeks-specifieke procedures.;Gezonde proefpersonen worden geselecteerd aan de hand van de volgende inclusie criteria:

- Leeftijd 18-50 jaar
- Niet-rokend of meer dan 12 maanden geleden gestopt met roken en minder dan 5 pakjaren.
- Steroïd-naïeve, niet- atopische deelnemers die momenteel geen enkele onderhoudsmedicatie gebruiken (proefpersonen met orale anticonceptie mogen deelnemen)
- Bij aanvang van het onderzoek een FEV1 $\geq$ 80% van voorspeld
- Een negatieve methacholine bromide (MeBr) provocatie test met een PC20 $\geq$ 19.6 mg/ml
- Negatieve huidpriktest (SPT) voor alle van de 12 meest voorkomende allergenen in de lucht
- Geen pulmonale voorgeschiedenis, of van enig ander relevant ziektebeeld
- In staat zijn tot het geven van een schriftelijke en gedateerde toestemming na mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek, voorafgaand aan onderzoeks-specifieke procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiele deelnemers die voldoen aan één of meer van onderstaande criteria worden uitgesloten van deelname aan de studie:

- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of een positieve urine zwangerschapstest hebben bij aanvang van het onderzoek
- Deel genomen hebben aan een geneesmiddelenstudieprotocol in de voorafgaande 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel (of 12 weken als de halfwaardetijd onbekend is) voorafgaande aan het screeningsbezoek
- Lijden aan een ziekte of conditie die het onderzoek kan beïnvloeden, of waarvan de behandeling het onderzoek kan beïnvloeden, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico met zich mee brengt voor de patiënt ;De volgende additionele exclusie criteria worden toegepast bij fase 2:
- RV16 titer $> 1 : 8$ in serum, tijdens het screeningsbezoek (visite 1), en ook op visite 24
- Voorgeschiedenis van episodes van klinische betekenis van hypotensie of symptomen van flauwvallen, duizeligheid of licht in het hoofd.
- Een astma exacerbatie gedurende de laatste 6 weken voorafgaand aan de studie
- Een acute ziekte, inclusief een verkoudheid, 4 weken voorafgaand aan visite 1
- Nauw contact met jonge kinderen of met patiënten met immunosuppressie
- Bloed gedoneerd of een bloedverlies van meer dan 450 ml gehad binnen 60 dagen voorafgaand aan screening visite 1 of van plan om bloed te doneren tijdens de studie.
- Positieve uitslag voor een virus in de nasale spoeling op bezoek 24.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-01-2016
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23727

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL54293.018.15
Ander register	NTR (TC=5426)
OMON	NL-OMON23727