

RESCUE STUDIE: DE ZIEKTELAST VAN RSV

Een observationele studie welke de gevolgen van Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) op COPD onderzoekt.

Gepubliceerd: 07-04-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het primaire doel van dit prospectief observationele onderzoek is om de incidentie van RSV-infecties in COPD patiënten te achterhalen. Daarnaast zal onderzocht worden of de RSV-infectie effect heeft op lange-termijntkomsten als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45338

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESCUE Studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Exacerbatie, Predispositie, RSV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit prospectief observationele onderzoek is om de incidentie van RSV-infecties in COPD patiënten te achterhalen. Primaire uitkomstmaat is dus incidentie van RSV-infectie in COPD patiënten.

Daarnaast zal onderzocht worden of de RSV-infectie effect heeft op lange-termijnuitskomsten als longfunctieverslechtering, duur van symptomen en de frequentie van COPD exacerbatie gedurende de follow-up van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Een secundaire doel is om te onderzoeken of het mogelijk is om de lange-termijnuitskomsten van COPD, het vóórkomen van COPD exacerbaties en de vatbaarheid voor respiratoire virale infecties (waaronder RSV) te voorspellen.

Om hier een antwoord op te vinden zal klinische data moeten worden gecombineerd met genetisch materiaal in bloed en neusepitheel. De volgende parameters zullen worden onderzocht:

- Lungfunctie (PEF, FEV1, FEV1/FVC, FVC, FEF25-75%).
- Dagelijkse Peak Expiratory Flow metingen, opgeschreven in het dagboek.
- IOS metingen, R5, R10, R15, R20, R5-R20, Fres, X5, AX.
- Multiple Breath Nitrogen Washout.
- In- en expiratoire HRCT scan.
- PExA metingen.

- Vragenlijst (health status [CCQ and SGRQ] and CAT).
- Bloed transcriptomics voor bepaling van genetische vatbaarheid.
- Bloed RSV serologie.
- Bloed algemeen lab voor cel differentiatie.
- Frozen whole blood.
- Bloed mononucleaire cellen voor aangeboren immuunrespons.
- Spontaneous sputum voor virale RT-PCR, ontstekingscel aantallen, inflammatoire cytokine en bacteriologie.
- Afname slijmvies neus-keelholte voor virale RT-PCR.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is een van de koplopers in sterfgevallen wereldwijd met een reeds stijgende mortaliteit en morbiditeit. De WHO voorspelt dat COPD de op vier na grootste veroorzaker van sterfte in de wereld zal zijn rond 2030.

COPD wordt gedefinieerd door de "Global Initiative for Chronic Obstructive Disease" (GOLD) als een preventieve en behandelbare ziekte met significant extra-pulmonaire effecten dat de ernst van de ziekte kan beïnvloeden op de individuele patiënt. De pulmonaire component karakteriseert zich middels irreversibele luchtwegobstructie. De luchtwegobstructie is meestal progressief en geassocieerd met een abnormale inflammatoire respons van de longen t.g.v. schadelijke partikels en gassen. Een belangrijk pathologische kenmerk van COPD is weefsel remodellering van de kleine luchtwegen (fibrose en gladdespierweefsel hypertrofie) en weefseldestructie van de longen leidend tot emfyseem. De eerste symptomen van COPD zijn vaak chronisch hoesten, verhoogde sputumproductie en kortademigheid. De aanwezigheid en ernst van COPD wordt over het algemeen uitgedrukt in FEV1 in vergelijking met de voorspelde FEV1 in procenten en een verminderde FEV1/FVC ratio welke niet tot weinig reversibel is na gebruik van inhalatie bronchodilatoren. Daarnaast komt 'air trapping' voor in een substantiële groep van COPD patiënten, wat uitgedrukt wordt in een toegenomen RV/TLC ratio. 'Air trapping', ook wel hyperinflatie genoemd, verergert de intensiteit van kortademigheid wat de COPD patiënt ervaart.

Een COPD exacerbatie worden gezien als een belangrijke factor voor de COPD-gerelateerde prognose, vanwege het feit dat een toegenomen frequentie van deze episodes geassocieerd wordt met een versnelde progressie van de ziekte met een daarbij horend versnelde afname van longfunctie (FEV1) en toegenomen mortaliteit risico. Dit geldt zeker wanneer een COPD exacerbatie gevolgd wordt door ziekenhuisopname. Het mechanisme wáárom deze exacerbaties tot een verslechtering van longfuncties leiden, is echter onbekend. Het is echter aannemelijk dat acute inflammatie en daarbij geassocieerde longweefselschade een grote rol speelt. Onderzoek toont aan dat de persisterende klachten ná een COPD exacerbatie gevolgd door prednisolon en/of antibioticakuur, nog weken kan duren. Het is daarom belangrijk om een behandeling te vinden voor de chronische inflammatie die volgt na een COPD exacerbatie.

Virussen die vaak worden geassocieerd met acute COPD exacerbaties in COPD patients zijn het influenza virus, picornavirus, coronavirus en het paramyxovirus. Het gros van de gepubliceerde studies bestonden uit kleine onderzoekspopulaties, waarbij de percentage van luchtweginfecties in COPD patiënten t.g.v. RSV i.v.m. andere microben varieerden tussen de 0 en 17.4%. Ondanks het feit dat de range van varieert, wordt RSV als een belangrijke veroorzaker van COPD exacerbatie beschouwd.

Het humaan Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) veroorzaakt ernstige luchtweginfecties met name in de jonge kinder-, geriatrische- en hoog-risico groepen. Naar grove schatting kregen 34 miljoen mensen in 2005 een onderste luchtweginfectie t.g.v. RSV, waarvan 3.4 miljoen in het ziekenhuis belandden, resulterende in een mortaliteitsaantal van 55.000 - 199.000 kinderen onder de 5 jaar. Een RSV infectie op kinderleeftijd is daarnaast geassocieerd met 'childhood wheezing' en astma. In de geriatrische populatie veroorzaakt RSV vele onderste luchtweginfecties bij COPD patiënten. De meeste data van RSV-gerelateerde ziekte(last) komt uit de VS en uit de klinische setting. Hierdoor ontstaat er een Europese kennis-lacune, met de nodige gevolgen op evidence-based besluitvorming op nationaal niveau m.b.t. vaccinaties en behandelingen. Om deze lacune te bestrijden, moet er meer onderzoek worden gedaan naar RSV-infecties d.m.v. klinische trials en translationeel onderzoek voor identificatie van biomarkers.

COPD wordt van oudsher gezien als een ziekte die men zelf veroorzaakt heeft door als patiënt te roken. Echter neemt de longfunctie bij gezonden ook langzaam af door de jaren. De nieuwe gedachtegang is dat de ene persoon COPD ontwikkelt omdat hij of zij 'gevoelig' is voor rook- en of omgevingsfactoren, gevolgd door een snellere verslechtering van de longfunctie door de jaren heen. Daarnaast is voor de meeste patiënten niet te achterhalen of men geboren is met een slechte longfunctie (slechte longgroei) en hoe snel de longfunctie door de jaren is afgenomen. De oorzaken voor slechte longgroei op kinderleeftijd kunnen genetisch en epigenetisch zijn, geassocieerd met omgevingsfactoren zoals een ondervoeding, recidiverende luchtweginfecties in kinderjaren, passief roken en/of prematuriteit. Als we deze factoren meenemen als oorzaak voor slechte

longfunctie op latere leeftijd, kan COPD worden gezien als een klinisch eindstadium t.g.v. vele diverse moleculaire pathways. Deze nieuwe concepten zijn fundamenteel voor het begrijpen van de ziekte COPD, gezien het een mogelijkheid biedt om in de toekomst de desbetreffende patiënten in te delen in longfunctieverleden, resulterende in gerichtere behandeling op specifieke moleculaire netwerken. Deze studie is gericht om COPD patiënten te identificeren die gevoelig zijn voor virale (RSV) COPD exacerbaties, welke moleculaire en genetische mechanismen daarin een rol spelen en welke behandeling daar in de toekomst voor kan worden gegeven.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit prospectief observationele onderzoek is om de incidentie van RSV-infecties in COPD patiënten te achterhalen. Daarnaast zal onderzocht worden of de RSV-infectie effect heeft op lange-termijntuitkomsten als longfunctieverslechtering, duur van symptomen en de frequentie van COPD exacerbatie gedurende de follow-up van het onderzoek.

Een secundaire doel is om te onderzoeken of het mogelijk is om de lange-termijntuitkomsten van COPD, het vóórkomen van COPD exacerbaties en de vatbaarheid voor respiratoire virale infecties (waaronder RSV) te voorspellen. Om hier een antwoord op te vinden zal klinische data moeten worden gecombineerd met genetisch materiaal in bloed en neusepitheel.

Onderzoekopzet

Dit is een prospectief observationeel onderzoek welke zich plaatsvindt gedurende drie opeenvolgende RSV-seizoenen. Hiervoor worden 500 klinisch stabiele COPD patiënten (GOLD classificatie I t/m IV) geïnccludeerd en gevolgd voor drie jaar. Op baseline worden deelnemers uitgebreid gekarakteriseerd middels in kaart brengen van medische voorgeschiedenis en medicatiegebruik, longfunctieonderzoek (e.g. spirometrie, body box, MBNW, PExA, methacholine provocatietest), CT-scan, bloedafname, afname van neusslijmvlies en slijmvlies van neus-keelholte en afname van spontane sputum sample. De deelnemer wordt vervolgens per half jaar opnieuw gezien, waarbij opnieuw een spirometrie wordt verricht en bloed, neusslijmvlies, neus-keelholteslijmvlies en sputum word afgenomen. Indien er sprake is van een COPD exacerbatie, zal de deelnemer - binnen 7 dagen van deze episode - tevens onderzocht worden in het UMCG.

Inschatting van belasting en risico

Afname van neusslijmvlies kan het neusslijmvlies irriteren en mogelijk een neusbloeding veroorzaken. De ernst van deze neusbloeding is verwaarloosbaar. Daarnaast kan men een blauwe plek ontwikkelen op de plaats waar een venapunctie plaatsvindt. Spirometrie, methacholine provocatietest en ophoesten voor de sputum sample kan kortademigheid veroorzaken, maar dezen zullen ondervangen

worden door nadien een bronchodilatator e.g. salbutamol te geven.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

Inclusie criteria:

- Leeftijd ≥ 40 jaar tijdens inclusie.
- Roker/ex-roker met ≥ 10 packyears rookverleden.

- COPD patiënt met een FEV1/FVC <0.7.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

- Patiënten met een geschiedenis met astma, significante bronchiëctasieën, bronchuscarcinoom, of een andere klinisch relevante longziekte.
- Patiënten met onderhouds immunosuppressiva.
- Actieve kanker diagnose.
- Patiënten met onderhouds prednisolonbehandeling (*10 mg/dag).
- Vrouwen met kans op zwangerschap zonder efficiënte contraceptie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-07-2017

Aantal proefpersonen: 250

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL60190.042.16
Ander register	volgt