

Inflammatoire markers in Bronchoalveolaire lavage vloeistof als risicofactor voor longschade in jonge kinderen met Cystic Fibrosis: de I-BALL studie

Gepubliceerd: 16-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Om beter te begrijpen hoe vroege longschade bij CF ontstaat willen we de lipiden profielen en PMN dysfunctie bestuderen in relatie tot de ernst van vroege longziekte bij kinderen met CF. We maken daarvoor gebruik van BALF samples en perifeer bloed....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47114

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I-BALL studie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

cystic fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: nieuwe NIH grant aanvraag wordt ingediend voor PMN deel. Lipidomics deel is geld voor van ZonMW; kan al uitgevoerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bronchiectasie, bronchoalveolaire lavage vloeistof, Cystische fibrose, Inflammatoire markers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Correlatie lipiden profielen met vroege longschade bij CF: lipidomics eindpunten. Het primaire eindpunt zijn de concentraties van verschillende bioactieve lipiden in de BALF van jonge kinderen met CF, gemeten dmv liquid chromatografie (LC) in combinatie met mass spectrometrie (MS). Lipiden profielen zullen worden verkregen uit BALF supernatant.
2. Associatie vroege longschade bij CF met reprogrammering van luchtweg neutrofielen: PMN eindpunten. Het primaire eindpunt voor FACS analyse van cellen uit BALF is de oppervlakte CD63 op luchtweg PMN's (exostose van neutrofiele elastase rijke granules). waarbij al eerder is aangetoond dat dit correleert met longfunctie in CF longziekte.

Secundaire uitkomstmaten

Andere studie parameters: we zullen de correlatie bekijken van verschillende parameters:

- * Bioactieve lipiden concentraties en CT scan score
- * Bioactieve lipiden concentraties en eerder doorgemaakte exacerbations en

antibiotica kuren

- * Bioactieve lipiden concentraties en latere (na moment van afname BALF en

CT-thorax) exacerbaties en antibiotica kuren (bioactieve lipiden als

risciofactor voor latere problemen)

- * Bioactieve lipiden concentraties and microbiom (microorganismes uit BALF,

sputum en nasopharynx)

- * PMN eindpunten en CT scan score

- * PMN eindpunten en eerder doorgemaakte exacerbations en antibiotica kuren

- * PMN eindpunten en latere (na moment van afname BALF en CT-thorax)

exacerbaties en antibiotica kuren (PMN eindpunten als risciofactor voor latere

problemen)

- * PMN eindpunten en microbiom

- * PMN eindpunten en bioactive lipid concentraties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Progressieve longschade door vroege en ernstige inflammatie is de belangrijkste oorzaak voor morbiditeit en mortaliteit in Cystic Fibrose (CF). Mechanismes van luchtweginflammatie in CF zijn nog onduidelijk. Dit staat het ontwikkelen van betere therapieën voor de behandeling van longschade in de weg. Door de recente invoering van de hielprikscreening voor CF kunnen we kinderen al vanaf een hele vroege fase vervolgen, waarbij nog nauwelijks longschade is opgetreden. In ons ziekenhuis gebruiken we een gestructureerd monitoringsprotocol waarbij we op gezette tijden CT-scans van de longen en bronchoscopieën met afname van broncho-alveolaire lavage vloeistof (BALF) verrichten om vroege longschade te op te sporen. Ons protocol is gebaseerd op het protocol dat gebruikt wordt door de Australische AREST-CF consortium. Uit een aantal BALF samples van deze Australische kinderen toonde Dr Scholte's groep aan dat lipiden profielen in BALF verschillen in CF kinderen met een hoge score (veel schade) voor longschade in vergelijking met een lage score (weinig schade). Sommige van deze

lipiden zijn producten van geactiveerde polymorfonucleaire neutrofielen (PMN*s). Andere zijn receptor-activerende moleculen die betrokken zijn bij het ontstaan van inflammatie en weefselschade. Tevens werd in de groep vna Dr Tirouvanziam aangetoond dat PMN*s in luchtwegen van CF patienten anders geprogrammeerd zijn dan in normale luchtwegen. Dit leidt tot een toename van vrijkomen van inflammatoire factoren en toxische enzymen. Onze hypothese is dat gebrek aan CFTR functie (het basis defect van CF) een abnormaal ontstekingssignaal veroorzaakt in de longen van kinderen met CF, waardoor een abnormale programmering van infiltrerende PMN*s uit het perifere bloed ontstaat en dientengevolge ernstige longschade

Doel van het onderzoek

Om beter te begrijpen hoe vroege longschade bij CF ontstaat willen we de lipiden profielen en PMN dysfunctie bestuderen in relatie tot de ernst van vroege longziekte bij kinderen met CF. We maken daarvoor gebruik van BALF samples en perifeer bloed. Om deze samples goed te onderzoeken zullen we gebruik maken van state-of-the-art technologieën voor in vivo karakteriseren en in vitro testen van PMN functie en lipidomics en innovatieve methodes om cellen en vloeistoffen te analyseren. Begrip van mechanismes die een rol spelen in de luchtweginflammatie bij jonge kinderen met CF kan leiden tot nieuwe aanknopingspunten voor therapieën.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele exploratieve studie om lipiden en PMN biomarkers te karakteriseren in BALF restmateriaal van jonge kinderen met CF. De uitkomsten van de biomarkers zullen worden gecorreleerd met klinische uitkomstparameters, primair de aanwezigheid van bronchiectasieën op CT-thorax

Inschatting van belasting en risico

Voor de meeste patiënten zijn er geen extra belasting, risico*s of voordelen in deze studie. Het materiaal dat gebruikt wordt zal restmateriaal zijn (niet gebruikt voor klinische redenen) van het BAL vloeistof dat verkregen is in het kader van het huidige AREST-CF programma.

Echter, in een aantal patiënten zullen 1 tot 2 extra aliquots zoutwater nodig zijn om genoeg materiaal te verzamelen, als de hoeveelheid opgezogen BALF te weinig is. Dit is minimaal extra belasting voor de patiënten zonder extra risico.

Ook worden er standaard bloed afgenomen tijdens de ingreep voor de jaarlijkse routine controle. Hierbij wordt voor deze studie ook 1 extra EDTA buis afgenomen van minimaal 200 ul tot 5 ml maximaal, maar hiervoor hoeft niet opnieuw geprikt te worden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De inclusie criteria zijn:

- * De patiënten zijn gediagnosticeerd met CF, bevestigd met 2 mutaties uit de genetische analyse, hielprikscreening of patiënten die later zijn gediagnosticeerd.
- * 1-, 3- en 5-jarige patiënten, wanneer zij bronchoscopie ondergaan in het kader van de routine controle voor CF.
- * Toestemming dmv Informed consent van de ouders voor evt. extra spoeling(en) tijdens de bronchoscopie om genoeg materiaal te verkrijgen en een extra bloedsample in EDTA buisje tijdens routine bloedprikken. Toestemming om het restmateriaal te mogen opslaan en

gebruiken, en de klinische gegevens gecodeerd te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Afwezigheid van gegeven informed consent voor wetenschappelijk gebruik van gecodeerde klinische data.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-05-2015

Aantal proefpersonen: 60

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(Rotterdam)

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	NL49725.078.14