

I-BALL 2: Non-invasieve Ziektemonitoring in jonge kinderen met Cystic Fibrosis

Gepubliceerd: 23-11-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het eerste doel van deze studie is om de eerdere bevindingen te valideren, en hierbij meer en dieper inzicht te krijgen in de biomarkers in BAL, en welke hiervan correleren met ziekteprogressie. We doen dit door middel van gespecialiseerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49034

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I-BALL 2 studie

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Bacteriële infectieziekten
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystische fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Cystic Fibrosis Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Broncho-alveolaire lavage vloeistof, Cystische fibrose, Inflammatoire markers, Non-invasieve diagnostische testen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Inflammatoire markers in BALV, gevalideerd tegen CT score en LCI
2. Inflammatoire markers in IS en ademlucht, gevalideerd tegen BAL, CT en LCI.
3. De detectie van intracellulaire pathogenen in perifere bloed-monocyten door middel van de TiMaSCAN, gevalideerd tegen BAL-kweek, induced sputum en nasopharyngeale swabs.

Secundaire uitkomstmaten

- CT-thorax scores volgens het PRAGMA-CF score-systeem
- Lung Clearance Index als een uitkomstmaat voor longfunctie
- Ouders zullen respiratoire klachten rapporteren middels een schriftelijke vragenlijst
- TiMaSCAN secundaire uitkomstmaten
 - o De overeenkomst tussen de uitslag van de TiMaSCAN en de klinische symptomen
 - o De prevalentie van verschillende micro-organismen die middels positieve TiMaSCAN worden vastgesteld, ongeacht de aanwezigheid van klinische symptomen. Data betreffende de prevalentie van specifieke pathogenen zal worden vergeleken met resultaten van luchtwegkweken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatie en infectie van de luchtwegen, die leidt tot progressieve longschade, is de voornaamste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in Cystische Fibrose (CF). De introductie van de hieprikscreening op CF heeft een uniek longitudinaal cohort van jonge kinderen met CF opgeleverd, waarin het vroege ziektebeloop kan worden onderzocht. In ons centrum hebben we een gestructureerd monitoring-programma opgezet, waarbij onder andere bronchoscopie en CT worden verricht om de progressie van de longziekte in kaart te brengen. In ons vorige I-BALL-onderzoeksc cohort zijn we erin geslaagd verschillende inflammatoire markers broncho-alveolaire lavage (BAL)-vloeistof te identificeren die correleren met ziekteprogressie. Specifieke markers voor neutrofielen en macrofagen, weefselherstel en T-cel communicatie bleken voorspellers te zijn van het ontwikkelen van bronchiëctasieën in kinderen met CF.

Onze hypothese is dat het verder onderzoeken van biomarkers in BAL een dieper inzicht zal bieden in de pathologische mechanismen die aan CF ten grondslag liggen, en dat ze hiernaast ook kunnen dienen als uitkomstmaten voor toekomstige studies. Daarnaast stellen we ook als hypothese dat minimaal-invasieve diagnostische testen een alternatief kunnen zijn voor BAL-afname, als het gaat om het meten van inflammatoire markers (opgehoest slijm en ademlucht) en het detecteren van respiratoire ziekteverwekkers (TiMaSCAN in bloed) - aangezien een bronchoscopie een ingrijpende procedure is.

Doel van het onderzoek

Het eerste doel van deze studie is om de eerdere bevindingen te valideren, en hierbij meer en dieper inzicht te krijgen in de biomarkers in BAL, en welke hiervan correleren met ziekteprogressie. We doen dit door middel van gespecialiseerde cellulaire en moleculaire karakterisering van BAL en bloed, waarbij deze data wordt vergeleken met radiologische bevindingen op CT en functionele longtesten.

Het tweede doel is om verschillende minimaal-invasieve methoden voor luchtwegonderzoek te valideren (induced sputum, perifeer bloed en organische verbindingen in ademlucht), gecombineerd met geavanceerde analysemethodes (flowcytometrie en massaspectrometrie). Onze hypothese is dat deze testen een minder invasief alternatief bieden voor BAL, voor het monitoren van inflammatie en/of infectie in de lagere luchtwegen. Ons ultieme doel is om minder invasieve en gevoeligere uitkomstmaten te vinden voor ziekteprogressie, zodat deze toegepast kunnen worden in de kliniek om jonge kinderen met CF te kunnen monitoren en als uitkomstmaten in therapeutische interventiestudies gebruikt kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Observationele studie, met in-vitro analyse op in-vivo verkregen BAL, perifeer bloed, induced sputum (opgehoest slijm) en ademlucht van jonge kinderen met CF, gecorreleerd aan klinische data zoals CT-uitslagen en longfunctie middels LCI.

Op de leeftijden van 1, 3 en 5 jaar worden in het kader van de routine monitoring een bronchoscopie met BAL, CT-thorax, LCI (longfunctie), veneuze punctie en nasopharyngeale swab verricht. Op de leeftijden van 2 en 4 jaar worden een veneuze punctie, LCI, nasopharyngeale swab en induced sputum (opgehoest slijm) afgenomen in het kader van het monitoring programma. Naast deze standaardonderzoeken, zullen we ook op de leeftijden van 1, 3 en 5 jaar induced sputum afnemen, en jaarlijks (1-5 jaar) ademlucht en een extra nasopharyngeale swab voor PCR. We zullen toestemming vragen om restmateriaal van de BALV en sputum te gebruiken voor onderzoek, en om een extra buis bloed af te nemen tijdens de jaarlijkse bloedafname.

Inschatting van belasting en risico

Voor de meeste patiënten levert deelname aan deze studie een kleine extra belasting op, zonder toegevoegde risico's of voordelen. Het standaard monitoring programma houdt in dat patiënten jaarlijks naar de polikliniek komen voor een groot-onderzoek, naast de reguliere controles. Elk jaar worden een bloedafname, lung clearance index (LCI) en nasopharyngeale swab afgenomen. Daarnaast wordt er op de leeftijden van 1, 3 en 5 jaar een bronchoscopie met BAL-afname, en een CT-thorax verricht. Op de leeftijden van 2 en 4 jaar wordt in plaats van een bronchoscopie, induced sputum afgenomen.

Voor dit onderzoek zullen we de volgende extra materialen afnemen: een extra nasopharyngeale swab voor PCR-analyse, ademlucht, een extra buis EDTA-bloed, en induced sputum op de leeftijden van 1, 3 en 5 jaar. Voor een schematisch overzicht van de standaard zorg en de extra afnames voor onderzoek, zie figuur 4 op pagina 16 van het protocol.

- BAL wordt afgenomen tijdens de bronchoscopie onder algehele anesthesie. Het restmateriaal dat niet wordt gebruikt voor de klinische diagnostiek, wordt gebruikt voor dit onderzoek, zonder extra belasting van de patiënt.
- Bloed wordt afgenomen tijdens de bronchoscopie onder algehele anesthesie op de leeftijden van 1, 3 en 5 jaar, of tijdens de afname voor de jaarlijkse controle op de leeftijden van 2 en 4 jaar. In beide gevallen wordt een extra buis bloed afgenomen, waarvoor geen afzonderlijke venapunctie nodig is.
- Nasopharyngeale swab voor PCR analyse wordt afgenomen tijdens de bronchoscopie onder algehele anesthesie op de leeftijden van 1, 3 en 5 jaar, of tijdens het polikliniekbezoek op de leeftijden van 2 en 4 jaar. De afname onder algehele anesthesie is geen extra belasting voor de patiënt, de afname op de polikliniek is een kleine extra belasting.
- Uitgeademde lucht wordt afgenomen door de patiënt 10 seconden lang door een

masker te laten ademen, waarbij de uitgeademde lucht in een zak wordt opgevangen. Dit levert een verwaarloosbare belasting voor de patiënt op.

- Induced sputum (opgehoest slijm) wordt verkregen door de patiënt te vernevelen met een hypertone (7%) zoutoplossing, waarna het sputum uit de keel wordt gezogen door een fysiotherapeut of researchverpleegkundige. Dit is een vaak toegepaste methode in de kliniek om betrouwbare luchtwegkweken te krijgen van kinderen die het moeilijk vinden om zelf op te hoesten. Verneveling met 7% hypertone zoutoplossing wordt al veilig gebruikt als mucolyticum voor kinderen met CF, als onderhoudsbehandeling. Induced sputum hoort al bij de standaardzorg bij 2 en 4 jaar, en wordt als extra afname voor onderzoek toegevoegd bij 1, 3 en 5 jaar.

Ouder mogen besluiten om aan afzonderlijke onderdelen van de studie wel of niet deel te nemen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten komen in aanmerking voor de studie als zij:

- Gediagnosticeerd zijn met CF, door middel van een abnormale zweetest en/of bevestigd met 2 mutaties gevonden met genetische analyse tijdens de hielprikscreening of op een later tijdstip.
- De leeftijd hebben van 1, 3 of 5 jaar hebben, wanneer zij een bronchoscopie en CT-scan ondergaan in het kader van de routinecontrole voor CF.
- De leeftijd van 1, 2, 3, 4 of 5 jaar hebben, wanneer zij de polikliniek bezoeken voor het jaarlijkse *groot onderzoek*; dan komen zij in aanmerking voor induced sputum, exhaled breath en bloedonderzoek voor de TiMaSCAN
- Toestemming van ouders middels Informed Consent, voor afname van induced sputum, exhaled breath, een extra buis bloed en een extra nasopharyngeale swab voor analyse, voor gebruik en analyse van restmateriaal van de BAL-vloeistof wanneer dit van toepassing is, en toestemming voor gebruik van gecodeerde klinische gegevens voor onderzoek. Ouders mogen besluiten om voor afzonderlijke onderdelen van de studie wel of geen toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2021
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2022
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	NL75255.078.20