

Kwantitatieve polymerase chain reaction (PCR) voor het verbeteren van detectie van pneumokokken bij community-acquired pneumonie.

Gepubliceerd: 21-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de toegevoegde diagnostische waarde van de lytA qPCR op respiratoire samples bovenop de routine microbiologische testen in het vaststellen van pneumokokken als verwekker bij patiënten met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50405

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

qPCR bij community-acquired pneumonie, CAPTAIN

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Longontsteking opgelopen buiten het ziekenhuis, pneumonie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Noordwest Ziekenhuisgroep

Overige ondersteuning: Pulmoscience

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autolysin (lytA), Community-acquired pneumonie (CAP), Kwantitatieve polymerase chain reaction (qPCR), *S. pneumoniae*

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

A. Primaire onderzoeksvariabelen (patiënten)

- Het voorkomen van pneumokokken pneumonie bevestigd door een positieve lytA qPCR met een resultaat boven de cutoff waarde in één van de samples.
- Het voorkomen van pneumokokken pneumonie bevestigd door één van de routine microbiologische testen.

B. Primaire onderzoeksvariabelen (controles)

Aantal DNA kopieën van *S. pneumoniae* geïdentificeerd door de lytA qPCR in samples van verschillen locaties bij patiënten met een positieve qPCR test:

- Nasopharynx
- Oropharynx
- Saliva
- Sputum

Secundaire uitkomstmaten

A. Secundaire onderzoeksvariabelen (patiënten)

- Het voorkomen van positieve lytA qPCR testen in verschillende samples: oropharynx, nasopharynx, speeksel and sputum;
- Het voorkomen van *S. pneumoniae* geïdentificeerd in de verschillende samples

door routine microbiologische testen;

-Aantal DNA kopieën van *S. pneumoniae* in alle *lytA* qPCR positieve patiënten;

-Ct-waardes in alle *lytA* qPCR positieve patiënten;

-CURB-65 scores (of andere scores om ernst van een CAP mee aan te geven);

-CRP levels;

-PCT levels.

B. Secundaire onderzoeksvariabelen (controles)

-Het voorkomen van *S. pneumoniae* geïdentificeerd met de *lytA* qPCR in ten minste één sample;

-Het voorkomen van *S. pneumoniae* geïdentificeerd door middel van kweken in ten minste één sample (kweek van oropharynx, nasopharynx, speeksel of sputum);

-Ct-waardes in alle *lytA* qPCR positieve proefpersonen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een pneumonie is een veel voorkomende ziekte. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) is de meest voorkomende verwekker van een community-acquired pneumonia (CAP). Echter wordt verwacht dat *S. pneumoniae* bij CAP onder gediagnosticeerd wordt door gebrek aan sensitiviteit van de huidige diagnostiek en inadequate sample collectie. De huidige diagnostische standaard (voornamelijk bestaande uit bloedkweken, sputumkweken en urine antigeentesten) vindt *S. pneumoniae* in minder dan 30% van de patiënten met een CAP. Testen met verbeterde sensitiviteit op makkelijk te verkrijgen samples kan de detectie van *S. pneumoniae* verbeteren en daarmee ook behandelstrategieën.

Een real-time kwantitatieve polymerase chain reaction (qPCR) op respiratoire samples gericht op het pneumokokken specifieke gen autolysine (*lytA*) zou mogelijk in staat kunnen zijn om het diagnostische proces te verbeteren en versnellen. Met een snelle en juiste diagnose van een pneumokokken pneumonie

kan mogelijk vaker met smal-spectrum antibiotica behandeld worden. Dit kan mogelijk bijdragen aan het voorkomen van antibiotica resistentie.

Op dit moment wordt qPCR gericht op het *lytA* gen (*lytA* qPCR) nog niet routinematig uitgevoerd. We hebben recent een home-made *lytA* qPCR opgezet en gevalideerd in een pilot-studie met patiënten met een CAP. De resultaten hiervan waren veelbelovend. Bovendien toonde een recente studie in Zuid-Afrika (Albrich 2012) een duidelijke meerwaarde van deze qPCR bij voornamelijk HIV-positieve patiënten met een CAP op nasopharynx watten. Het aantal gevallen van pneumokokken pneumonieën steeg in deze studie door het toevoegen van de uitslag van de qPCR van 27.1% naar 52.5%.

In de huidige studie willen we deze home-made *lytA* qPCR prospectief testen bij patiënten met een CAP en de toegevoegde diagnostische waarde bepalen van de qPCR op respiratoire samples bovenop de routine microbiologische testen bij het diagnosticeren van *S. pneumoniae* als verwekker van een CAP.

Voor de differentiatie tussen kolonisatie of ziekte met *S. pneumoniae* zullen we een cut-off waarde moeten bepalen door gebruik te maken van de testresultaten van CAP-patiënten en van gezonde mensen met kolonisatie. Patiënten met stabiel COPD en patiënten met een exacerbatie COPD zullen ook getest worden om inzicht te krijgen in het aantal DNA-kopieën bij stabiele ziekte en exacerbaties. We zullen de *lytA* qPCR bij alle proefpersonen op verschillende lichaamsmaterialen van de bovenste luchtwegen (oropharynx, nasopharynx, speeksel en sputum) testen omdat deze makkelijk te verkrijgen zijn en er al veelbelovende resultaten mee zijn gezien in eerdere studies.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de toegevoegde diagnostische waarde van de *lytA* qPCR op respiratoire samples bovenop de routine microbiologische testen in het vaststellen van pneumokokken als verwekker bij patiënten met een CAP.

Secundair doel (meest belangrijke, overigen worden in het protocol beschreven): Het bepalen van de cut-off waarde van het aantal *lytA* DNA kopieën om het onderscheid te kunnen maken tussen kolonisatie of pneumonie met *S. pneumoniae*.

Onderzoeksopzet

Multicenter cross-sectionele case-control studie met een korte follow-up periode (ongeveer 30 dagen) in de patiënten groep en met 4 verschillende controlegroepen.

Twee centra: Noordwest Ziekenhuisgroep en Spaarne Gasthuis.

Inschatting van belasting en risico

Het uitvoeren van qPCR vormt geen risico's voor de patiënt. Het afnemen van nasopharyngeale swabs zorgt voor een tijdelijk onprettig gevoel. Het risico van het afnemen van een extra bloed sample bij patiënten is verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Noordwest Ziekenhuisgroep

Wilhelminalaan 12
Alkmaar 1815JD
NL

Wetenschappelijk

Noordwest Ziekenhuisgroep

Wilhelminalaan 12
Alkmaar 1815JD
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)

Patiënten:
-18 jaar of ouder;

- Presentatie op een Eerste Hulp (EH);
- Werkdiagnose CAP op de EH met de aanwezigheid van ten minste twee van de volgende symptomen:
 1. Nieuwe of toegenomen hoestklachten;
 2. Productie van purulent sputum of verandering van de kleur van het sputum;
 3. Temperatuur $>38.0^{\circ}\text{C}$ or $\leq 36.0^{\circ}\text{C}$ (gemeten in het oor);
 4. Auscultatoire bevindingen overeenkomend met een pneumonie, crepitaties, of aanwijzingen voor een pulmonaire consolidatie (gedempte percussie, bronchiaal ademgeruis, crepitaties of verscherpt ademgeruis), of beiden;
 5. Aantal witte bloedcellen $>10 \times 10^9$ cellen/L of $<4 \times 10^9$ cellen/L of $>15\%$ bands;
 6. C-reactive protein (CRP) waarde $\geq 30\text{mg/L}$;
 7. Dyspneu, tachypneu, (ademhalingsfrequentie >20 per minuut), of hypoxemie (arteriële $\text{pO}_2 < 60\text{mmHg}$ or perifere O_2 saturatie $<90\%$).
- Nieuwe consolidatie(s) op X-thorax of computed tomography scan (CT-scan);
- Geen andere verklaring voor klachten en symptomen; Controle groep 1 - Controles gerelateerd aan CAP-patiënten
 - 18 jaar of ouder;
 - Nauw gerelateerd aan CAP-patiënt gedefinieerd als wonend in hetzelfde huis als de patiënt of dagelijks face-to-face contact;
 - Relatie is in het ziekenhuis op het moment van inclusie van de CAP-patiënt of wil naar het ziekenhuis komen voor het afnemen van testen binnen 7 dagen.
- Controle groep 2 - Ongerelateerde gezonde controles
 - 18 jaar of ouder;
 - Controle met een afspraak op het pre-operatieve spreekuur met een anesthesioloog voor een geplande chirurgische ingreep;
 - Voor leeftijd, geslacht en tijd gematcht aan een geïncludeerde CAP-patiënt.
- Controle groep 3 - Patiënten met stabiel COPD
 - 18 jaar of ouder;
 - Diagnose COPD bevestigd met spirometrie (GOLD criteria 2017).
- Controle groep 4 - Patiënten met een exacerbatie COPD
 - 18 jaar of ouder;
 - Diagnose COPD bevestigd met spirometrie (GOLD criteria 2017);
 - Diagnose van exacerbatie COPD: gedefinieerd als een acute gebeurtenis gekarakteriseerd door verslechtering van de respiratoire symptomen van de patiënt buiten de normale dag-tot-dag variatie en noodzaak tot antibiotische en/of corticosteroïden behandeling;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor alle groepen:

- Pneumonie in de laatste maand of pneumokokken pneumonie (aangetoond met huidige diagnostiek) in laatste drie maanden;
- Niet in staat om de informatie te begrijpen die nodig is om informed consent

te tekenen. Patiënten:

- Aspiratie pneumonie;
 - Ziekenhuisopname voor twee of meer dagen in de laatste 14 dagen;
 - Cystische fibrose.Voor alle controlegroepen:
 - Huidige of recente ziekenhuisopname (14 days);
 - Antibioticagebruik in de laatste 14 dagen, ook onderhoudstherapie. Controle groepen 1 en 2 - Gerelateerde en niet gerelateerde gezonde controles
 - Actieve infectieuze respiratoire klachten gedefinieerd als twee of meer van de volgende symptomen (hoesten, loopneus, verstopte neus, keelpijn or niezen);
 - Temperatuur >38.0 °C;
 - Chronische longaandoening: COPD, astma, cystische fibrose, bronchiëctasieën.
- Controle groep 3 - Patiënten met stabiel COPD
- Temperatuur >38.0 °C;
 - Stabiele ziekte;
 - Recente exacerbatie (<1 maand) gedefinieerd als toegenomen respiratoire symptomen met de noodzaak tot antibiotische en/of corticosteroiden behandeling.
- Controle groep 4 - Patiënten met exacerbatie COPD
- Pneumonie;
 - Recente exacerbatie (<1 maand) gedefinieerd als toegenomen respiratoire symptomen met de noodzaak tot antibiotische en/of corticosteroiden behandeling.
- antibiotic an

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-03-2020
Aantal proefpersonen:	980
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2020

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT03315403
CCMO	NL63200.094.17