

Het voorspellen van acute exacerbaties bij COPD door middel van het respiratoire microbiom en klinische data analyse

Gepubliceerd: 26-04-2022 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het doel van de REDALERT studie is om de IS-Pro technologie en het geneXplain-platform te combineren om een geïntegreerde oplossing voor routinematige analyse van het respiratoir microbiom te ontwikkelen met: A) nieuwe verwerkingsmethoden voor IS-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REDALERT

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Chronisch obstructieve longziekte (COPD), chronische longziekte met aanhoudende vernauwing van de luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Eurostars E! 113530

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Exacerbaties, Individuele behandeling, Respiratoire microbiom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het ontwikkelen van een nauwkeurige risicobepaling voor het voorspellen van acute exacerbaties bij COPD patiënten op basis van de combinatie van microbiologische en klinische data analyse.

Secundaire uitkomstmaten

- De compositie van het respiratoir microbiom van COPD patiënten in relatie tot exacerbatie geschiedenis en verschillende klinische parameters.
- Clusteren van de samenstelling van het respiratoir microbiom op basis van een verschillend ziektebeeld.
- Het onderzoeken van verschillen in het respiratoir microbiom van COPD patiënten tijdens de stabiele fase, tijdens exacerbaties of tijdens herstel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) wordt gekenmerkt door progressieve luchtstroombeperking. Met een wereldwijde prevalentie van 5-10% is COPD een van de meest voorkomende aandoeningen van de luchtwegen en was het de meest voorkomende chronische luchtwegaandoening in 2017. Wereldwijd worden jaarlijks meer dan 3 miljoen sterfgevallen geregistreerd.

Het klinische verloop van de ziekte wordt gekenmerkt door perioden van relatieve klinische stabiliteit en perioden van acute verergering van de symptomen (exacerbaties). Exacerbaties zijn een belangrijke reden voor het verlies aan kwaliteit van leven en voor het intensief gebruik van de

gezondheidszorg.

De overgrote meerderheid van acute exacerbaties houdt verband met acute bacteriële of virale luchtweginfecties, die de ademhalingsymptomen verergeren en ontstekingsprocessen versnellen. Patiënten ervaren een verergering van symptomen zoals dyspnoe, hoesten of slijmproductie. Een aanpassing van de medicatie is meestal vereist.

Hoewel de frequentie en ernst van exacerbaties van patiënt tot patiënt verschillen, ervaren patiënten die aan frequente exacerbaties lijden een snellere verslechtering van de longfunctie en meer last van symptomen. Het sterftecijfer van in het ziekenhuis opgenomen patiënten als gevolg van een acute exacerbatie ligt tussen de 2,5 en 14%. Het sterftecijfer van een jaar na een ernstige exacerbatie ligt tussen de 23-43%. Preventie en vroege opsporing van exacerbaties is daarom een cruciaal doel bij de behandeling van COPD.

Huidige tools gebruiken uitsluitend sociodemografische en anamnestiche/klinische gegevens om het individuele exacerbatierisico te voorspellen. Hoewel deze tools complexer en nauwkeuriger zijn geworden door steeds meer gegevens in hun berekeningen te integreren, houden ze momenteel geen rekening met microbiologische bevindingen en shifts in bacterie samenstelling van de luchtwegen. Er is echter groeiend bewijs dat veranderingen van de samenstelling van de microbiële gemeenschap in de luchtwegen van COPD-patiënten geassocieerd is met het ontstaan, het verloop en de uitkomst van exacerbaties.

Een longitudinale analyse van de sputummicrobiota van patiënten met COPD wees uit dat bacteriële gemeenschappen relatief stabiel waren in de tijd bij de meeste proefpersonen, maar vond dat deze stabiliteit lager was tijdens acute exacerbaties. Bovendien bleek uit de studie dat microbiota-profielen verschilden tussen verschillende exacerbatietypen en oorzaken. Tijdelijke veranderingen van de sputummicrobiota zijn ook waargenomen in een ander cohort, dat vier verschillende clusters van microbiota-samenstelling beschreef, waarvan er drie werden gekenmerkt door dysbiose en significant verschilden van een stabiele kernmicrobiota. Bovendien bleek de samenstelling van de respiratoire microbiota verschillend te zijn bij patiënten met frequente exacerbaties en geassocieerd met een overleving van één jaar na ziekenhuisopname voor een acute exacerbatie van COPD. Deze bevindingen suggereren dat het monitoren van veranderingen in de samenstelling van de microbiota van de luchtwegen kan worden gebruikt om het individuele korte termijn risico op acute exacerbaties van COPD te beoordelen, en, in combinatie met klinische parameters, een nuttig hulpmiddel kan zijn voor risicostratificatie bij de preventie van COPD-exacerbaties .

Doel van het onderzoek

Het doel van de REDALERT studie is om de IS-Pro technologie en het

geneXplain-platform te combineren om een geïntegreerde oplossing voor routinematige analyse van het respiratoir microbioom te ontwikkelen met:

- A) nieuwe verwerkingsmethoden voor IS-Pro om de relatieve hoeveelheid en verschuivingen in het respiratoir microbioom nauwkeurig in kaart te kunnen brengen
- B) algoritmen voor klinische besluitvorming op basis van het geneXplain-platform om exacerbaties van respiratoire monsters en bijbehorende klinische patiëntgegevens te voorspellen

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een prospectief, longitudinaal, observationeel onderzoek in twee onderzoekscentra.

Patiëntenwerving:

Patiënten zullen worden geworven en gescreend op geschiktheid bij klinische en poliklinische afdelingen in zowel het Universitair Ziekenhuis Frankfurt als het Universitair Medisch Centrum Maastricht. Patiënten kunnen zowel in de acute als in een verergerde (exacerbatie) ziekte-toestand worden benaderd voor dit onderzoek, echter is klinische stabiliteit een vereiste voor het baseline onderzoek en de eerste gegevensregistratie. Bezoeken bestaan uit het inclusie bezoek, een baseline bezoek, bezoeken op afstand (telefonisch), halfjaarlijkse bezoeken en bezoeken tijdens exacerbaties.

Inclusie bezoek:

Voor deelname aan het onderzoek wordt de geschiktheid van de patiënt gecontroleerd door een arts/onderzoeker. Een toestemmingsformulier wordt ondertekend door de patiënt vóór deelname aan het onderzoek.

Baseline onderzoek:

Vindt plaats na het ondertekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier. Het baseline bezoek vindt plaats tijdens een periode van stabiliteit, d.w.z. ten minste 4 weken nadat de laatste acute exacerbatie heeft plaatsgevonden en ten minste 4 weken na de laatste behandeling met antibiotica of corticosteroïden. Als aan deze voorwaarden is voldaan tijdens het inclusie bezoek, dan kunnen het inclusie- en baselineonderzoek gecombineerd worden. Als aan deze voorwaarden niet wordt voldaan, dan zal het baseline onderzoek op een later moment plaatsvinden (wanneer aan de criteria is voldaan).

Het baseline onderzoek bestaat uit een anamnese, lichamelijk onderzoek en verzameling van biomaterialen voor aanvullende analyses (een keelmonster, sputummonster). Co-morbiditeiten, huidige en recent gebruikte medicatie zullen worden geregistreerd alsook een opname in het ziekenhuis of een verandering in de medicatie omwille van opgetreden exacerbaties in de afgelopen 12 maanden. De ernst van symptomen gerelateerd aan COPD wordt geëvalueerd aan de hand van de 'modified Medical Research Council (mMRC) dyspneu score. Daarnaast wordt met

behulp van een referentie voorspellingstool (ACCEPT-tool) de kans op het optreden van exacerbaties berekend.

Tijdens het baseline onderzoek krijgen deelnemers bovendien instructies om zelf keel- en sputummonsters te verzamelen voor de bezoeken op afstand en deze gereed te maken voor verzending naar het onderzoek centrum. Indien mogelijk, vindt de zelfstandige afname van monsters eenmalig onder toezicht van een lid van het studieteam plaats.

Bezoeken op afstand:

Bezoeken op afstand (alleen bemonstering, extra bemonsteringsmomenten op V1, V4 en tijdens exacerbatie bezoeken)

Eén week (+/- 2 dagen) na het baseline bezoek (V1), één week (+/- 2 dagen) na het bezoek van 6 maanden en vier weken (+/- 4 dagen) na het bezoek na een acute exacerbatie (AECOPD). Patiënten verzamelen zelfstandig een keelmonster en spontaan opgehoest sputum om de korte termijn variabiliteit en samenstelling van het respiratoir microbiom te kunnen bepalen na herstel van een acute exacerbatie. Dit wordt binnen 5 dagen naar het studiecentrum gestuurd. Als monsters per post worden verstuurd, ontvangen de proefpersonen het juiste verzendmateriaal en instructies.

Volledig bezoek op afstand:

Twee maanden (V2), vier maanden (V3), acht maanden (V5) en tien maanden (V6) na het baseline bezoek; alles +/- 7 dagen.

Tijdens telefonische afspraken wordt de patiënten gevraagd of ze sinds het laatste studiebezoek een acute exacerbatie hebben ervaren. Bovendien wordt hen gevraagd of zij een luchtweginfectie hebben doorgemaakt, of er een verandering is in medicatie en of ze zijn opgenomen geweest in het ziekenhuis omwille van COPD gerelateerde klachten sinds het laatste bezoek aan het studiecentrum. Zo kunnen mogelijk niet-gemelde/niet-gedetectede exacerbaties in de periode sinds het laatste bezoek worden geïdentificeerd. Symptoomscores (CAT, mMRC) en exacerbatierisicobepaling met behulp van de ACCEPT-tool worden geregistreerd. Patiënten verzamelen zelfstandig een keelmonster en spontaan opgehoest sputum en sturen dit binnen 5 dagen op naar het onderzoekcentrum.

Halfjaarlijks bezoek:

Zes maanden (V4) en 12 maanden (V7) na baselinebezoek (+/- 14 dagen)

Na zes en 12 maanden worden de patiënten verzocht om terug te keren naar het studiecentrum voor lichamelijk onderzoek, korte check-up van de studie en het uitleveren van de resterende studiematerialen. CAT-scores, mMRC-score en bovengenoemde vragenlijsten worden geregistreerd. De exacerbatierisicobepaling (ACCEPT-tool) zal worden bijgewerkt. Indien van toepassing, wordt de documentatie van co-morbiditeiten geupdate. Er zullen ook keel- en sputummonsters worden afgenomen.

Exacerbatie bezoeken:

Patiënten die een acute exacerbatie ervaren, gedefinieerd als een acute verslechtering van symptomen gerelateerd aan de ademhaling waar aanvullende therapie voor is vereist, zullen worden gevraagd om binnen 3 dagen na aanvang contact op te nemen met het onderzoekcentrum.

Patiënten zullen zelfstandig een keel- en sputummonster afnemen en deze binnen 5 dagen naar het onderzoekcentrum sturen. Ademhalingssymptomen, CAT en mMRC worden geregistreerd. Vier weken na de exacerbatie worden de patiënten opnieuw gevraagd om zelf keel- en sputummonsters af te nemen en deze naar het onderzoekcentrum te sturen. Als patiënten worden behandeld voor een acute exacerbatie bij het onderzoekscentrum, kunnen hier ook monsters en vragenlijsten worden afgenomen. Evenzo, kan het afnemen van keel- en sputummonster ook ter plaatse worden uitgevoerd in plaats van op afstand.

Inschatting van belasting en risico

Het invasieve karakter van deze studie is erg mild en het risico voor de proefpersonen is zeer laag/verwaarloosbaar. De resultaten van deze studie kunnen echter een belangrijke bijdrage leveren voor een zeer grote patiëntengroep. Met de resultaten is beoogd om uiteindelijk de individuele behandeling van COPD aanzienlijk te verbeteren, waardoor de kwaliteit van leven zal verbeteren en het sterftecijfer als gevolg van deze ziekte zal terugdringen.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

Leeftijd ≥ 18 jaar

Ondertekend toestemmingsformulier proefpersonen

COPD diagnose door de arts vastgesteld en bevestigd (spirometrie) ($FEV_1 \leq 80\%$ voorspeld)

Rokersgeschiedenis: Min. 10 pakjaren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvermogen om de aard, omvang en mogelijke gevolgen van het onderzoek te begrijpen

Levensverwachting van minder dan 12 maanden

Een nieuwe diagnose van actieve longtuberculose in de afgelopen 12 maanden

Instabiele cardiopulmonale of metabole co-morbiditeiten

Macrolide onderhoudsbehandeling

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-12-2023
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

CCMO

Ander register

ID

NL79498.068.21

NL9801