

Op zoek naar nieuwe biomarkers om emfyseem op te sporen; de ENBED studie

Gepubliceerd: 12-06-2023 Laatste bijgewerkt: 28-05-2025

Het doel van de huidige studie is na te gaan of stem- of capnometrie, alleen of in combinatie met andere (niet-invasieve) biomarkers, kan worden gebruikt om het overwegend emfyseem COPD-fenotype ($\geq 25\%$ emfyseem op HRCT) te detecteren.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53600

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENBED

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD, emfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: capnografie, COPD, emfyseem, stem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie of stem of capnometry afzonderlijk of in combinatie met andere (non-invasieve) biomarkers gebruikt kan worden om emfyseem phenotype COPD vast te stellen ($\geq 25\%$ emfyseem op HRCT scan). Uitkomstmaten hierbij zijn (1) emfyseem kwantificatie (25% voxels onder -950HU op een HRCT scan), (2) stemkarakteristieken (o.a. lettergrepen per ademhaling, zie protocol tabel 1), (3) capnometry: end-tidal CO₂, SIp2 en SIp3 en emfyseem severity index (FEF25, FEF50, FEF75)

Secundaire uitkomstmaten

- evaluatie of het toevoegen van bloed biomarkers voor emfyseem (sRAGE) de nauwkeurigheid van het predictiemodel verbetert op het classificeren van emfyseem fenotype COPD ($\geq 25\%$ emfyseem op HRCT scan). Uitkomstmaten hierbij zijn (1) emfyseem kwantificatie (25% voxels onder -950HU op een HRCT scan), (2) stemkarakteristieken (o.a. lettergrepen per ademhaling, zie protocol tabel 1), (3) capnometry: end-tidal CO₂, SIp2 en SIp3 en emfyseem severity index (FEF25, FEF50, FEF75) en (4) bloed (sRAGE)

- evaluatie welke long functie parameters de nauwkeurigheid van het predictiemodel verbeteren op het classificeren van het emfyseem fenotype COPD. Uitkomstmaten hierbij zijn (1) emfyseem kwantificatie (25% voxels onder -950HU op een HRCT scan), (2) stemkarakteristieken (o.a. lettergrepen per ademhaling, zie protocol tabel 1), (3) capnometry: end-tidal CO₂, SIp2 en SIp3 en emfyseem

severity index (FEF25, FEF50, FEF75) en (4) bloed (sRAGE), (5) lung functie

(FEV1, FVC, FEV1/FVC, TLC, FRC, RV, FRC/TLC, RC/TLV, TLCO)

- evaluatie of specifieke kenmerken van spraak analyse geassocieerd zijn met het percentage emfyseem op de HRCT scan. Eindpunten zijn: percentage voxels < -950HU (continue maat 0-100%) en (2) stemkarakteristieken (zie protocol tabel 1).

- evaluatie of specifieke kenmerken van capnometry geassocieerd zijn met het percentage emfyseem op de HRCT scan. Eindpunten zijn (1) percentage voxels < -950HU (continue maat 0-100%) en (2) capnometry (end-tidal CO₂, SIp2, SIp3)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) bestaat uit twee hoofdfenotypen: luchtwegdominante COPD en emfyseemdominante COPD. Er zijn nieuwe geneesmiddelen in onderzoeksverband die specifiek gericht zijn op een van deze twee specifieke fenotypen van COPD. Om de ontwikkeling van geneesmiddelen gericht op specifieke COPD-fenotypen te ondersteunen, is het noodzakelijk een betrouwbaar onderscheid te maken tussen deze twee COPD-fenotypen.

De standaard voor de diagnose van emfyseem is de hoge-resolutie computertomografie (HRCT). Emfyseem wordt gekenmerkt door permanent vergrote luchtruimten met vernietiging van alveolaire wanden die op de HR-CT-scan zichtbaar zijn als focale gebieden met lage attenuatie, vaak zonder zichtbare wanden. Hoewel veel onderzoeken tegenwoordig een CT-scan omvatten voor de screening op emfyseem, stelt deze screening de deelnemers bloot aan straling. Alternatieven voor HRCT-scanning zijn longfunctietests, waarvan lichaamsplethysmografie het meest geschikt is om emfyseem op te sporen. Statische hyperinflatie (hoge totale longcapaciteit en restvolume) zijn markers voor emfyseem, maar niet gevoelig genoeg om emfyseem te voorspellen. Bovendien vereist de techniek van het uitvoeren van plethysmografie een ervaren

longfunctielaboratorium en is het apparaat zelf niet draagbaar, hetgeen de schaalbaarheid van deze screeningsmethoden belemmert. Ten derde zijn specifieke bloedbiomarkers, zoals sRAGE, in verband gebracht met emfyseem, maar hun diagnostische nauwkeurigheid is nog niet getest en daarvoor zou nog steeds veneus bloed moeten worden afgenomen. Er zijn nieuwe, gebruiksvriendelijke en bij voorkeur niet-invasieve manieren nodig om emfyseem op te sporen bij patiënten met COPD.

Spraakanalyse zou een eerste van dergelijke nieuwe manier van diagnostiek kunnen zijn. Dyspneu en hoesten zijn veel voorkomende symptomen bij COPD-patiënten, en hebben waarschijnlijk invloed op de stemkenmerken van de personen. Studies hebben aangetoond dat kenmerken van de stem kunnen worden gebruikt om COPD te onderscheiden van gezonde controles, en dat veranderingen in de stem worden geassocieerd met veranderingen in de symptomen bij COPD. Ook emfyseem heeft specifieke spraakkenmerken wanneer de patiënt in een bepaald tempo ademt, wat vermoedelijk dynamische hyperinflatie weerspiegelt. Hoewel bepaalde spraakkenmerken worden geassocieerd met COPD, in het bijzonder met emfyseem, is nog niet bekend of spraak kan worden gebruikt om onderscheid te maken tussen de twee COPD-fenotypen.

Naast spraak zou tijdgebaseerde capnometrie een andere niet-invasieve, op de ademhaling gebaseerde, diagnostische methode voor de opsporing van emfyseem kunnen zijn. Capnometrie analyseert het patroon van kooldioxide (CO₂) dat uit de longen wordt geëlimineerd als functie van de tijd. Het produceert een curve, het capnogram, die de totale hoeveelheid CO₂ weergeeft die door de longen tijdens elke ademhaling wordt geëlimineerd. Van kenmerken uit het capnogram, zoals de helling van fase 2 (Slp2) en de helling van fase 3 (Slp3), is aangetoond dat zij verband houden met luchtwegobstructie en nuttige informatie kunnen verschaffen over de heterogene betrokkenheid van longstructuren bij COPD.⁽⁹⁾ Slp2 vertegenwoordigt de snelle toename van CO₂ afkomstig van korte wegen naar alveoli; het komt onmiddellijk na de verwijdering van de lucht uit de dode ruimte. Slp3 is een belangrijk kenmerk van gasuitspoelingscurven en bevat informatie over het gastransport in de alveolaire luchtwegen van de longperiferie.⁽⁹⁾ Bij volumetrische capnografie hebben emfyseempatiënten naar verluidt een lagere ETCO₂, Slp2, en Slp3 in vergelijking met COPD-patiënten met overwegend luchtwegaandoeningen, en zouden dus nuttige biomarkers kunnen zijn om de twee fenotypen te onderscheiden in tijdscapnografie.

Doel van het onderzoek

Het doel van de huidige studie is na te gaan of stem- of capnometrie, alleen of in combinatie met andere (niet-invasieve) biomarkers, kan worden gebruikt om het overwegend emfyseem COPD-fenotype ($\geq 25\%$ emfyseem op HRCT) te detecteren.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een cross-sectionele, observationele studie in het MUMC+.

Inschatting van belasting en risico

Aan deze studie nemen alleen volwassen patiënten met COPD deel die de Nederlandse taal kunnen begrijpen, lezen en schrijven. De risico's en ongemakken in verband met deze studie zijn minimaal en blijven beperkt tot de tijdsinvestering in verband met de niet-invasieve onderzoeksmetingen. De deelnemers aan het onderzoek zullen één venapunctie ondergaan die een klein risico op een lokaal hematoom inhoudt, maar wordt beschouwd als een procedure met een zeer laag risico. De 5-Sit-to-Stand test is een veilige procedure met laag risico voor COPD-patiënten om lichaamsbeweging op te wekken en kan bij die patiënten gepaard gaan met gevoelens van dyspneu, maar dit wordt over het algemeen niet als onaangenaam beschouwd (bv. lage BORG-scores, gemiddeld < 4). Het NTC-apparaat dat in deze studie zal worden gebruikt, is een draagbare, handbediende capnometer (N-Tidal C Handset) waarmee de patiënten vrij kunnen ademen zonder enige weerstand.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
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)

- volwassenen van 18 jaar of ouder
- respiratoire symptomen (kortademigheid, hoesten of slijm)
- Middels spirometrie vastgestelde niet volledig reversibele bronchusobstructie (gedefinieerd als FEV1/FVC kleiner dan 0.7) en/of emfyseem op beeldvorming
- Aanwezigheid van risicofactoren of oorzaken geassocieerd met COPD
- CT thorax verricht binnen 12 maanden voorafgaand aan start van de studie
- Nederlandse taal machtig in lezen en schrijven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- exacerbatie COPD < 8 weken voor inclusie
- comorbiditeiten die spraak of ademhalingscoördinatie beïnvloeden (neuromusculaire ziekten, CVA)
- comorbiditeiten die de spraakkenmerken van kortademigheid beïnvloeden (ernstig hartfalen, interstitiele longziekten)
- comorbiditeiten die het respiratoire systeem aantasten, zoals (maar niet uitsluitend) astma of taaislijmvliesziekte
- comorbiditeiten die de interpretatie van spraak (audio signalen) beïnvloeden, zoals de ziekte van Parkinson, bulbaire palsy, of stembandparalyse
- onmogelijkheid om capnografiemetingen uit te kunnen voeren
- twijfel over de mogelijkheid dat de onderzochte persoon kan voldoen aan de protocolreglementen
- deelname aan een ander onderzoek met investigational products. Deelname aan observationeel onderzoek is toegestaan.
- medische voorgeschiedenis van lobectomie of Endoscopische Long Volume Reductie (ELVR)
- BMI > 40

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: 07-09-2023

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2025

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	ID
CCMO	NL83173.068.22