

TAAI Erasmus Research initiatief om te vechten tegen CF: Monitoren van ontsteking bij CF Longziekten in een nieuw tijdperk

Gepubliceerd: 21-03-2022 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het algemene doel van de studie is om innovatieve minimaal invasieve diagnostische technieken te ontwikkelen die ontstekingen in de longen bij pwCF kunnen identificeren bij gebruik van zeer effectieve modulators, wat we vergelijken met pwCF die nog...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54176

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TERRIFIC-MILE

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Maagdarmslaandoeningen NEG
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

cystic fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting TAAI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ademluchtmeting, Cystic fibrosis, Long inflammatie, Monitoring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt is het verschil in VOC's, gemeten met GC-MS, tussen patiënten met CF die behandeld worden met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en een controle groep op 3 verschillende studiebezoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- De correlatie van ademprofielen/VOC's, gemeten door eNose, andere ontstekingsmarkers in geïnduceerd sputum (IL-8, vrij neutrofiel elastase, calprotectine en myeloperoxidase, plus een vooraf bepaald cytokinepanel), bloed (IL-18, IL-1 β , TNF, hsCRP, sCD14, calprotectine, HGMB-1, amyloïde en miRNA) en urine met gevestigde inflammatoire markers in geïnduceerd sputum (IL-8 en NE), longfunctie, kwaliteit van leven en symptoom scores op het beginpunt (indien beschikbaar) van de studie en gedurende 3 studiebezoeken.
- Verandering van VOCs gemeten door GC-MS en eNose van Baseline tot 3 maanden na start van ETI behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Progressieve schade van de longen is de belangrijkste oorzaak van een verkorte levensverwachting bij cystische fibrose (CF). Ontsteking en luchtweginfecties spelen een belangrijke rol bij CF-longziekte. Eerdere studies hebben aangetoond dat een toename van ontstekingsmarkers structurele longschade, zoals bronchiëctasieën bij jonge kinderen met CF, voorspelt. Het nauwlettend volgen van personen met CF (pwCF) is cruciaal voor het verlenen van optimale zorg. De pulmonale behandeling van CF-patiënten is gericht op het behandelen van infecties en longexacerbaties, en het behoud van zo gezond mogelijke longen door te sporten en door het stimuleren van de mucociliaire klaring, om progressieve structurele longschade te voorkomen of op zijn minst te vertragen. Om de behandeling te evalueren en tijdig in te grijpen is het van belang dat de longarts goed geïnformeerd is over de conditie van de longen. De belangrijkste diagnostische instrumenten in de reguliere CF-zorg zijn longfunctie, sputumculturen, symptoomrapportage en meer recentelijk beeldvorming door thorax-computertomografie (CT-scan) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). Vreemd genoeg zijn er momenteel geen betrouwbare diagnostische instrumenten welke in de kliniek gebruikt kunnen worden om inflammatie in de longen te meten, hoewel dit een belangrijke oorzaak is van progressieve long schade. We staan aan de rand van een nieuw tijdperk voor CF. De recent goedgekeurde zeer effectieve CFTR-modulatoren therapie, zoals elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor [ETI, Kaftrio®], zal het verloop van de ziekte veranderen. ETI is zeer effectief gebleken doordat het de longfunctie aanzienlijk verbetert en pulmonale exacerbaties met een factor drie verminderd. In onderzoeken met de eerste CFTR-modulatoren zoals ivacaftor en lumacaftor/ivacaftor is aangetoond dat hoewel de longfunctie verbetert en longexacerbaties worden verminderd, ontstekingen in de longen nog steeds aanwezig zijn. Lange termijn follow-up met de eerste generatie CFTR-modulatoren laat een afname van de longfunctie zien in de loop van de tijd, hoewel deze minder steil is dan voor de behandeling. Voor ETI zijn er nog geen lange termijn follow-up gegevens, en het is ook niet bekend of de mate van ontstekingen in de longen veranderen door het gebruik van ETI. Het monitoren van pwCF op CFTR-modulatoren kan anders zijn dan voorheen, omdat longschade die op CT wordt gezien, minder duidelijk zal zijn en de longfunctie aanzienlijk zal verbeteren, waardoor het geen geschikte markers meer zijn voor subtiele veranderingen in de longen. De focus van monitoring in het tijdperk van zeer effectieve CFTR-modulatoren moet dus veranderen, bij voorkeur gericht op het meten van ontstekingen in de longen. Een goed diagnostische instrument moet minimaal invasief en snel zijn. Daarnaast moet het een nauwkeurige waarde geven met een goede sensitiviteit en specificiteit. Breathomics, de analyse van vluchtige organische stoffen (VOC's) in uitgeademde adem, heeft een groot potentieel als niet-invasieve test om ontstekingen in de longen te meten. Dit kan worden gedaan met behulp van een eNose of gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS). Andere veelbelovende technieken zijn: inflammatoire markers in geïnduceerd sputum, bloed (cytokines en micro-RNA (miRNA)) en urine. Daarom willen we deze verschillende technieken bestuderen bij pwCF die beginnen met ETI, in vergelijking met patiënten die geen CFTR-modulatoren gebruiken. Voor validatie zullen deze innovatieve

technieken worden vergeleken met inflammatie markers in sputum, spirometrie en gevalideerde vragenlijsten voor symptomen en kwaliteit van leven.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van de studie is om innovatieve minimaal invasieve diagnostische technieken te ontwikkelen die ontstekingen in de longen bij pwCF kunnen identificeren bij gebruik van zeer effectieve modulatoren, wat we vergelijken met pwCF die nog niet die medicatie kunnen krijgen.

Het primaire doel is om te beoordelen of het meten van VOC's met GC-MS een gevoelige methode is om veranderingen in ontstekingen in de longen bij pwCF te volgen.

Secundaire doelstellingen zijn:

- Om te beoordelen of eNose een gevoelige methode is om veranderingen in ontstekingen in de longen bij pwCF te volgen.
- Het nut van verschillende andere ontstekingsmarkers in bloed en urine onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Een explorerende cohort studie die gericht is op het ontwikkelen van innovatieve minimaal invasieve monitoringstechnieken die longontsteking bij pwCF kunnen identificeren bij gebruik van zeer effectieve CFTR-modulatoren. (eNose, GC-MS, inflammatoire markers in urine en bloed), in vergelijking met een controle groep: pwCF die geen CFTR-modulator gebruiken. Daarnaast valideren we de technieken met inflammatoire markers in geïnduceerd sputum, conventionele spirometrie, symptoom en kwaliteit van leven scores.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van dit onderzoek wordt als laag beschouwd. PwCF die in aanmerking komen om te starten met ETI kunnen worden geïncubeerd, en een groep patiënten die dat niet zijn. De start van ETI maakt deel uit van de routinezorg en is al goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor deze indicatie. De studiebezoeken worden zoveel mogelijk gecombineerd met de routinecontroles. Bij de studiebezoeken zullen er extra tests voor het onderzoek plaatsvinden, naast de routinezorg, wat ongeveer 30 minuten tot 1 uur extra tijd zal inhouden naast het kliniekbezoek. Om de belasting van de studie voor patiënten onder 12 jaar te verkleinen zullen we bij hen niet alle metingen verrichten.

Patiënten >12 jaar: Bij alle bezoeken zal er ademlucht worden afgenomen, 3 extra buisjes bloed tijdens een bloedafname, geïnduceerd sputum, urinemonster en 2 vragenlijsten. Voor patiënten van 12-18 jaar zal een multiple breath washout (MBW) procedure voor LCI worden gepland voor de reguliere zorg tijdens

de studiebezoeken.

Patiënten <12 jaar: Bij alle bezoeken zal er ademlucht worden afgenomen en 1 vragenlijst door middel van een interview met het kind. Hiernaast worden er 2 extra buisjes bloed afgenomen op het laatste studiebezoek.

Uitademing en urineafname zullen een verwaarloosbare belasting veroorzaken. Voor pwCF die een ETI-behandeling ondergaan, maakt een laboratoriumbloedonderzoek deel uit van de routinematige patiëntenzorg. Voor pwCF, die niet in aanmerking komen voor een ETI-behandeling, maakt een bloedafname niet altijd deel uit van de routinematige zorg. Zij kunnen afzien van een extra bloedafname voor het onderzoek als ze hiervoor extra geprikt moeten worden. Geïnduceerd sputum wordt verkregen door hypertone zoutoplossing in te ademen en daarna moet het sputum worden opgehoest met luchtwegklaringstechnieken. Dit is iets dat patiënten thuis dagelijks zelf moeten doen, dus dit is slechts een kleine belasting. VIPS-MRI en LCI kosten vooral tijd, maar geen last, omdat er geen contrasttoediening nodig is. Aan geen van de testen zijn risico's verbonden. Er zijn geen directe voordelen voor de deelnemende proefpersonen, maar het onderzoek zal waardevolle informatie opleveren voor de toekomstige ontwikkeling van niet-invasieve monitoringstechnieken.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:

Gediagnosticeerd met CF, hetzij door abnormale zweettest en/of bevestigd met 2 CF-veroorzakende mutaties gevonden door genetische analyse, of door hielprikscreening, of later in het leven gediagnosticeerd. Patiënten moeten ouder zijn dan 6 jaar. Voor de leeftijd passende schriftelijke geïnformeerde toestemming is vereist.

Bovendien moeten patiënten voldoen aan de criteria van een van de volgende onderzoeksgroepen:

Groep 1: CF-patiënten, die al gestart zijn of in aanmerking komen om te starten met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Groep 2: CF-patiënten, die niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Deze groep zal functioneren als controle groep.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten wie geen instructies kunnen volgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-03-2022
Aantal proefpersonen:	103
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	SpiroNose
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 22-04-2024
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	NL79377.078.21