

Vroege opsporing van longaanvallen bij patiënten met COPD

Gepubliceerd: 23-10-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

1) het onderzoeken van een panel van (bio)markers (symptomen, vitale tekenen, longfunctie, biosamples van bloed, sputum, neusholte en ontlasting) die voorspellend zijn voor een (preklinische) longaanval en/of luchtweginfectie in patiënten met COPD....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54493

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de MARKED studie

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Chronische bronchitis, longemfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ciro

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca en Health-Holland, Stichting Life Sciences Health-TKI, tradename: Health-Holland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Chronisch obstructief longlijden, Diagnostiek, Longaanvallen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat zijn longaanvallen die optreden tijdens de observatieperiode. Aan de hand van de monitoring van symptomen, vitale tekenen, longfunctie, markers in bloed, sputum, neusholte en ontlasting zullen exploratieve (bio)markers voor longaanvallen opgespoord worden. Aan de hand hiervan zullen (bio)markers voor vroegdiagnostiek bestudeerd worden. Op grond van eerder onderzoek is te verwachten dat longaanvallen niet aan de hand van 1 marker voorspeld kunnen worden en dus wordt er een panel van lokale en systemische markers onderzocht.

Secundaire uitkomstmaten

Klinische karakteristieken zullen als additionele uitkomsten gebruikt worden: lichaamssamenstelling, exacerbatie geschiedenis, kortademigheid, gezondheidsstatus, angst en depressie, medische geschiedenis, fysiek functioneren, etc.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COPD is een veel voorkomende, te voorkomen en behandelbare longziekte die gekenmerkt wordt door chronische luchtwegklachten en persisterende luchtwegvernauwing, ten gevolge van ontsteking en afwijkingen aan de luchtwegen en longblaasjes na langdurige blootstelling aan schadelijke gassen en/of deeltjes. Kortademigheid, hoesten en opgeven zijn de meest voorkomende klachten bij COPD. In Nederland zijn er zo'n 600 duizend COPD patiënten. De ziekte gaat

gepaard met een hoge ziektelast en mortaliteit en hoge kosten voor de gezondheidszorg. Zo'n 80% van de gevallen in Nederland is veroorzaakt door roken.

Het natuurlijk beloop van COPD wordt gekenmerkt door het optreden van exacerbaties, ook wel longaanvallen genoemd. Dit zijn plotselinge verslechtingen in de symptomen van COPD waardoor aanvullende behandeling noodzakelijk is. Toename in kortademigheid, hoesten en sputum (purulentie) zijn de meest voorkomende klachten van een longaanval. Longaanvallen dragen in belangrijke mate bij aan de ziektelast van de aandoening COPD. Ze zijn een belangrijke reden van ziekenhuisopnames, leiden tot versnelde achteruitgang van longfunctie en gaan gepaard met een verhoogd risico op overlijden.

De oorzaken van longaanvallen zijn heterogeen. Zowel bacteriële als virale infectie van de luchtwegen kunnen deze veroorzaken. Ook toegenomen concentratie van eosinofiele witte bloedcellen zijn geassocieerd met het optreden van longaanvallen en er zijn longaanvallen waarbij de mate van ontsteking in de luchtwegen niet toegenomen is. Verstoringen in het microbiom van de longen, kunnen zowel oorzaak als gevolg zijn van longaanvallen en er zijn aanwijzingen dat ook andere orgaansystemen van invloed zijn op longaanvallen (darm, hart, nieren). Ook leiden niet alle luchtweginfecties bij COPD patiënten tot een longaanval en het is momenteel niet duidelijk wat het mechanisme hierachter is. Ongeacht de oorzaak is de behandeling van longaanvallen op dit moment echter voor de meeste patiënten vergelijkbaar. Met name orale corticosteroiden en antibiotica worden frequent voorgeschreven.

De klachten van longaanvallen lijken bovendien veel op de klachten van andere acute aandoeningen, waarvan sommige vaker vóórkomen bij COPD: hartinfarct, hartdecompensatie, longembolie en pneumothorax. Ook de klachten van bijvoorbeeld een paniekaanval kunnen lijken op een longaanval. Differentiatie tussen een longaanval en andere oorzaken voor de toegenomen klachten is belangrijk voor adequate en tijdige behandeling. Het is immers bekend dat vroegtijdige behandeling van longaanvallen leidt tot afname van de negatieve gevolgen hiervan. In de praktijk wordt er nog onvoldoende aandacht besteed aan de differentiaal diagnose van longaanvallen en is er een gebrek aan vroege (bio)markers voor deze gebeurtenissen. Ontwikkeling van dergelijke biomarkers vormt de basis van beter begrip van longaanvallen, vroegtijdige (preklinische) diagnostiek en behandeling en de ontwikkelingen van nieuwe interventies, mogelijk aan de hand van nieuwe aangrijpingspunten.

Doel van het onderzoek

- 1) het onderzoeken van een panel van (bio)markers (symptomen, vitale tekenen, longfunctie, biosamples van bloed, sputum, neusholte en ontlasting) die voorspellend zijn voor een (preklinische) longaanval en/of luchtweginfectie in patiënten met COPD.
- 2) het onderzoeken van longitudinale veranderingen in de microbiële samenstelling en host microbiom interacties tijdens de stabiele, longaanval en herstel fase.
- 3) het bestuderen van de heterogeniteit van longaanvallen door uitgebreide

klinische, functionele, microbiële, proteomische, transcriptomische, genetische, metabole, inflammatoire en biochemische karakterisatie van deze events

4) het onderzoeken van correlaties tussen microbiële veranderingen in de luchtwegen en darmen en inflammatoire biomarkers in het bloed tijdens de longitudinale follow-up.

5) het longitudinale bestuderen van (bio)markers van exacerbaties in klinisch relevante subgroepen van patiënten met COPD (rokers versus niet-rokers, hoog versus laag eosinofiel, met of zonder frequente longaanvallen)

6) het onderzoeken of er host-microbioom interacties, biomarkers en voorspellende modellen zijn die een onderscheid maken tussen patiënten die wel dan wel niet een longaanval ontwikkelen tijdens een luchtweginfectie.

Onderzoeksopzet

Het betreft een exploratief, prospectief, single-center, longitudinaal, observationeel onderzoek van 162 COPD patiënten, opgenomen voor een klinisch longrevalidatieprogramma in CIRO. De onderzoeksduur betreft 8 weken.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens deelname aan het onderzoek worden COPD patiënten niet aan een groot risico blootgesteld. Standaard behandeling wordt hen niet onthouden. Medicatie wordt niet gestaakt of gewijzigd. Geen experimentele interventies worden verricht. Deelnemende patiënten worden tijdens het onderzoek zorgvuldig gemonitord door longartsen in het centrum, als onderdeel van de reguliere zorg. Daarnaast zullen symptomen en vitale kenmerken frequent gemeten worden door de onderzoeker, hetgeen wellicht in het voordeel van de patiënt werkt als hiermee de optredende longaanvallen vroegtijdig opgespoord en behandeld worden. We weten uit eerder onderzoek dat 42% van de opgenomen patiënten in CIRO inderdaad een longaanval krijgt tijdens hun klinische longrevalidatie. De verwachting is dat de deelnemende patiënten verbetering van hun kwaliteit van leven, inspanningsvermogen en symptomen krijgen door deelname aan de longrevalidatie, net als bekend bij reguliere deelnemers.

In het kader van het onderzoek worden de volgende additionele handelingen verricht:

- * een tweetal vragenlijsten (c-LRTI-VAS en EXACT) om luchtwegklachten te meten: dit zal worden uitgevoerd bij de start van inclusie, dagelijks (Ma t/m Vr), tijdens exacerbaties en bij de eindmeting.
- * meten van vitale tekenen (hartslag, bloeddruk, saturatie, temperatuur, ademhalingsfrequentie): bij de start van inclusie, dagelijks (Ma t/m Vr) en bij de eindmeting.
- * pre-bronchodilator spirometrie: bij de start van inclusie, 3x per week (Ma-Woe-Vr) en tijdens exacerbaties.
- * sputummonster, mits sputum aanwezig bij patiënt voor microbioom analyse: bij

de start van inclusie en 3x per week (Ma-Woe-Vr).

* neusstrip voor microbiom analyse: bij de start van inclusie, 3x per week (Ma-Woe-Vr) en tijdens exacerbaties.

* veneuze bloedprik: voor inflammatoire parameters, anti-bacteriële titers en multi-omics bij de start van inclusie, 3x per week (Ma-Woe-Vr), tijdens exacerbaties en bij de eindmeting. Daarnaast zal een veneuze bloedprik worden uitgevoerd voor extracellulaire vesicles, exosome en cell-free DNA sequencing tijdens de start van inclusie, tijdens exacerbaties en bij de eindmeting. Ook zal eenmalig tijdens de inclusie veneus bloed afgenomen worden voor genomische analyse op mutaties geassocieerd met een verhoogd risico op exacerbaties en microbiële infecties.

* ontlasting, voor microbiom analyse: bij de start van inclusie, tijdens exacerbaties en bij de eindmeting.

Risico's: hematomen na bloedafname: tijdelijke klachten, geen aanvullende behandeling; spirometrie: tijdelijke kortademigheid, mogelijk extra pufje nodig; vragenlijsten: tijdelijke vermoeidheid, geen aanvullende behandeling nodig; neusstrip: kortdurende irritatie van de neusholte tijdens afname, geen aanvullende behandeling nodig; sputummonster/ontlasting: geen risico.

Contactpersonen

Publiek

Ciro

Hornerheide 1
Horn 6085 NM
NL

Wetenschappelijk

Ciro

Hornerheide 1
Horn 6085 NM
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)

Voor deelname aan het onderzoek dient een patient aan de volgende criteria te voldoen:

- ≥ 40 jaar
- ≥ 10 pakjaren
- hoofddiagnose COPD met post-bronchodilator ratio van forced expiratory volume in the first second (FEV1) en forced vital capacity (FVC) van < 0.70 .
- klinische indicatie voor longrevalidatie in CIRO
- schriftelijke informed consent voor deelname aan de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor deelname aan het onderzoek gelden de volgende exclusie voor COPD patiënten:

- actuele diagnose astma
- onstabiele bijkomende cardiovasculaire, metabole, renale, gastro-intestinale en musculoskeletale chronische aandoeningen (zoals beoordeeld door de onderzoeker)
- chronisch gebruik van orale corticosteroïden > 10 mg prednison equivalenten/dag
- start met onderhoudstherapie met macroliden < 6 weken voor de start en meedoen met het onderzoek
- anemie, gedefinieerd als hemoglobine < 8.1 mmol/L voor mannen en < 7.5 mmol/L voor vrouwen
- deelname in een studie met onderzoeks- of regulier verkrijgbare produkten < 8 weken voor inclusie in het onderzoek
- onvermogen tot lezen, spreken of begrijpen van de Nederlandse taal

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 25-07-2022

Aantal proefpersonen: 162

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2025
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL71364.100.19