

Een integratief genomisch onderzoek naar pathofysiologie van severe (early-onset) COPD.

Gepubliceerd: 21-03-2017 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te achterhalen waarom een subgroep van COPD patiënten op vroeg leeftijd al ernstig COPD ontwikkelt terwijl zij relatief weinig packyears hebben gerookt. Dit vergt een functionele genomische benadering voor zowel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55665

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SHERLOCK

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Ernstig COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ernstig COPD, Fenotypering, Genotypering, Predispositie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Identificeren welke genen en gen-netwerken geassocieerd zijn met severe (early-onset) COPD.

Secundaire uitkomstmaten

- Identificeren welke veelvoorkomende en zeldzame genetische varianten de expressie van COPD geassocieerde genen in het bronchiale epitheel reguleren en welke meest waarschijnlijk de oorzaak zijn voor het ontwikkelen van severe early-onset COPD.
- Identificeren welke COPD geassocieerde genen en gen-netwerken worden gereguleerd door micro-RNA's en DNA methylatie locaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) wordt gekenmerkt door een chronische luchtwegobstructie geassocieerd met een abnormale ontstekingsreactie van de luchtwegen veroorzaakt door ingeademde schadelijke deeltjes of gassen. Het is de derde doodsoorzaak in de wereld, goed voor ongeveer 3 miljoen doden per jaar en de prevalentie zal naar verwachting nog verder toenemen in de komende tien jaar (WHO 2015). In de laatste twee decennia is er een teleurstellend tekort aan fundamentele doorbraken in het begrijpen van de pathofysiologie van COPD en er is momenteel geen farmacologische behandeling beschikbaar die de progressie van de ziekte doet stoppen. Een duidelijk alternatief voor het beschrijven van COPD bestaat ook niet, terwijl de identificatie van subgroepen van COPD patiënten op basis van klinische, genomische en epigenomische factoren nuttig zou zijn. Een klinisch relevante fenotype met een zeer waarschijnlijk genetische oorzaak is ernstig vroeg ontwikkelde COPD (severe early-onset COPD - SEO-COPD), gedefinieerd door

ernstige luchtwegobstructie ($FEV1 \leq 40\%$ voorspeld) op relatief jonge leeftijd (≤ 53 jaar). In het UMCG hebben we een continue stroom van ernstige COPD patiënten die naar ons ziekenhuis worden verwezen voor bronchoscopische longvolume reductiebehandeling of longtransplantatie. Ongeveer 40-50% van deze patiënten aan de criteria voor SEO-COPD. Als onderdeel van een eerder goedgekeurde studie ("Phenotyping in COPD", METC 2014/102), worden deze patiënten reeds gekarakteriseerd (wanneer ze bereid waren om deel te nemen en het toestemmingsformulier hebben ondertekend). Karakterisering wordt uitgevoerd met behulp van de longfunctie (i.e. spirometrie, body box), klinisch (i.e. vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, meting van de taille-heup ratio), radiologische (HRCT-scan) en systemische parameters (veneuze bloedafname). Bovendien worden de volgende weefsels afgenomen: bronchiale bipten, bronchiale en nasale brushes.

Er zijn twee doelstellingen wat deze studie toevoegt aan de reeds goedgekeurde studie ("Phenotyping in COPD", METC 2014/102). De eerste doelstelling is om de genetische en epigenetische mechanismen te identificeren die severe early onset COPD veroorzaken door bronchiale brushes en bipten te gebruiken welke heden afgenomen worden en 125 nieuwe patiënten toe te voegen bij ernstig COPD patiënten die al een bronchoscope gepland hebben staan. De tweede doelstelling is om twee controlegroepen toe te voegen ((ex-)rokende COPD GOLD I-II patiënten en (ex-)rokende non-COPD controles) gematcht aan leeftijd en packyears. Door deze twee doelstellingen te combineren hopen wij de genetische oorzaak en vatbaarheid van respectievelijk voor COPD te achterhalen, resulterende in een stap richting 'tailored treatment' van COPD subgroepen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te achterhalen waarom een subgroep van COPD patiënten op vroeg leeftijd al ernstig COPD ontwikkelt terwijl zij relatief weinig packyears hebben gerookt. Dit vergt een functionele genomische benadering voor zowel whole genome DNA-sequencing data in het bloed, transcriptomics data in het bronchiale epitheel als epigenetische regulatie. Uiteindelijk zal dit onderzoek leiden naar identificering van genen en gen-netwerken die geassocieerd zijn met severe (early-onset) COPD.

Onderzoekopzet

Dit is een single-center, observationele, cross-sectionele studie.

De 250 (ex-)rokende COPD GOLD I-II patiënten en 150 (ex-)rokers zonder COPD worden als volgt gekarakteriseerd:

Visite 1: demografie, medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, lichaamscompositie (waist-hip ratio), vragenlijsten (CCQ, CAT, SGRQ), bloedafname, ECG, spirometrie met reversibiliteit en sputuminductie.

Visite 2: diffusie capaciteit, bodybox en IOS, PC20 methacholine, FeNO, Multiple Breath Nitrogen Washout (MBNW), in- en expiratie HRCT van de thorax.

Urine en ontlasting verzameling.
Visite 3: neusbrushes, bronchoscope.

Jaarlijkse visite: Bijwerken voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vragenlijsten, spirometrie en reversibiliteit.
Exacerbatie visite: Anamnese, venapunctie, spirometrie, sputuminductie, neusswab (niet hetzelfde als neusbrush).

De 125 patiënten met ernstig COPD worden voornamelijk gekarakteriseerd in het kader van reguliere zorg. Daarnaast vullen zij een extra vragenlijst in, doen zij extra longfunctiemetingen (FeNO), leveren ze urine en ontlasting in en tijdens de bronchoscope voor longvolume reductie worden ook samples afgenomen voor studiedoelstellingen.

Inschatting van belasting en risico

1. Kortademigheid ten gevolge van sputuminductie en provocatie test met methacholine.
2. Bronchospasme tijdens bronchoscope of desaturatie tijdens de bronchoscope.
3. Bloeding bij afname van luchtwegbiopten en brushes of bij afname van slijmvlies uit de neus.

Behandeling en preventie van bovenstaande punten:

Ad 1: Voorafgaand aan de sputuminductie en ná de provocatietest met methacholine, krijgt de deelnemer salbutamol toegediend ter behandeling van kortademigheid. Bij ernstig COPD of een FEV1 < 1,2 L wordt geen provocatietest of sputuminductie gedaan.

Ad 2: Als bronchospasme optreedt tijdens de bronchoscope, zal de procedure gestopt worden en zo nodig krijg de deelnemer luchtwegverwijdende medicatie toegediend. Tijdens de bronchoscope wordt het zuurstofgehalte bijgehouden. Bij daling van de saturatie zal extra zuurstof worden toegediend via een neusbril en zo nodig wordt het onderzoek gestopt.

Ad 3: Bij een bloeding zal xylometazoline toegediend worden om deze te stoppen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

Alle studiedeelnemers:

- Deelnemers moeten zich houden aan de studie visite schema en andere protocol benodigdheden.
- Leeftijd 40-75 jaar.
- ≥ 5 packyears gerookt.
- Afwezigheid van astma.

Inclusie voor huidig rokende mildere COPD patiënten (COPD GOLD I-II):

- COPD classificatie I of II volgens de Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (post bronchodilator FEV1/FVC <0.7).
- Rookt gemiddeld 2 sigaretten per dag in het afgelopen jaar

Inclusie voor ex-rokende mildere COPD patiënten (COPD GOLD I-II):

- COPD classificatie I of II volgens de Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (post bronchodilator FEV1/FVC <0.7).
- 6 maanden of langer gestopt met roken

Inclusie voor huidig rokende controles zonder COPD:

- Afwezigheid van COPD op basis van de Global initiative for Chronic

Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (post bronchodilator FEV1/FVC <0.7).

- Rookt gemiddeld 2 sigaretten per dag in het afgelopen jaar

Inclusie voor ex-rokende controles zonder COPD:

- Afwezigheid van COPD op basis van de Global initiative for Chronic

Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria (post bronchodilator FEV1/FVC <0.7).

- 6 maanden of langer gestopt met roken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van relevante acute infecties zoals hepatitis, pneumonie, pyelonefritis in de afgelopen 3 maanden.
- Tekenen en symptomen van ernstig, progressieve of onregelbare renale, hepatische, hematologische, endocriene, pulmonaire, cardiale, neurologische of cerebrale ziekte.
- Maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar (met uitzondering van basaal- en/of plaveiselcelcarcinoom van de huid welke is behandeld zonder aanwijzingen voor recidief).
- Alcohol- of drugsmisbruik.
- Vrouwen in vruchtbare leeftijd zonder adequate anticonceptie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-10-2017
Aantal proefpersonen:	525

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NCT04263961

Register

CCMO

ID

NL57656.042.16