

VANISH: de evolutie van pulmonale laesies op hoge resolutie computertomografie scans in kinderen met een verzwakt immuunsysteem met een verdenking van een invasieve schimmelinfectie.

Gepubliceerd: 06-09-2023 Laatst bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie heeft twee doelen waarvoor de patiënt los toestemming voor kan geven. Doel 1: Het doel van deze studie is om de evolutie van pulmonale laesies op serie HRCT scans in pediatrische kinderen met een *possible* of *probable*/*proven* IA te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56261

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VANISH

Aandoening

- Overige aandoening
- Schimmelinfectieziekten
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

"Invasieve pulmonale schimmelinfectie" en "long schimmelinfectie"

Aandoening

Patiënten die een HSCT ontvangen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CT-scan, Diagnostiek, Invasieve schimmelinfectie, Pediatrische oncologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Radiologische beeldvorming:

De primaire uitkomstmaat van deze studie is de verandering in volume van de laesies op de serie HRCT scans. Het volume van de laesies op dag 7, 14, 28 en 42 worden ieder vergeleken met de basis scan op dag 0. Ten tweede wordt het laesie volume van de vervolg scans (t=7, t=14, t=28, t=42) vergeleken met de voorgaande scan. Dit geeft in het totaal 7 gepaarde vergelijkingen. Nieuwe laesies die worden gevormd gedurende de vervolgscaans worden niet meegenomen in dit eindpunt.

2. Vergelijking van een nieuwe diagnostische test met de huidige standaardtest.

Een nieuwe methode (cel vrij DNA) om schimmelinfecties op te sporen wordt vergeleken met de standaard diagnostiek. Iedere test zal een negatief of

positieve uitslag geven voor de opsporing van een schimmelinfectie. De standaardtest wordt gedaan op BAL vloeistof en op bloed. Hierbij is een positief resultaat gedefinieerd volgens de EORTC criteria (probable/proven).

Secundaire uitkomstmaten

Voor deelnemers aan studieonderdeel 1:

We stellen de hypothese dat andere radiologische markers zullen helpen met differentiëren tussen de waarschijnlijkheid van een invasieve schimmelinfectie en in het verloop van de ziekte. Met deze studie willen wij ontdekken en identificeren welke radiologische beeldende karakteristieken het meest gevoelig zijn voor het verloop van de ziekte.

Ten tweede stellen wij de hypothese dat de toevoeging van een scan op dag 7 een verbeterde schatting geeft van de uitkomst van de schimmelinfectie. Hiernaast stellen wij dat deze scan een toegevoegde waarde heeft in de monitoring van de schimmel ten opzichte van een eerste vervolgsan op dag 14 (standaard zorg).

Als laatste wordt de proportie van patiënten waarbij nieuwe laesies ontstaan gedurende de vervolgfase van de studie beschreven, de evolutie van de nieuwe laesies over tijd wordt ook beschreven.

Voor deelnemers aan studieonderdeel 2:

Hiernaast veronderstellen wij dat moleculaire markers aanwezig zijn in het bloed en BAL vloeistof die kunnen worden gebruikt bij de opsporing of het uitsluiten van een schimmelinfectie. Hierdoor kunnen de standaard gebruikte diagnostische methodes worden verbeterd. Een lopende pilot onderzoekt de

mogelijkheid om cel vrij DNA sequencing te gebruiken om pulmonale IA op te sporen in bloed en BAL vloeistof. De VANISH studie is de ideale setting waarin nieuwe moleculaire methodes getest kunnen worden. Het verzamelen van bloed en BAL samples kan minimaal invasief aangezien de patiënten al een centrale lijn hebben en regelmatig bloed afgeven in het kader van de standaard zorg. De populatie van deze studie heeft de meeste baat bij een verbeterde schimmel diagnostiek. Het testen van nieuwe technieken in een grotere populatie leidt hopelijk tot een verbeterde schimmeldiagnostiek, ter voordelen van patiënten in dezelfde kwetsbare populatie als de proefpersonen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Invasieve schimmel infecties (ISI) blijven een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit in kinderen met hemato-oncologische maligniteiten. De incidentie van ISI in pediatrie oncologische patiënten wisselt erg tussen studies en een range van 1,7 en 35% is beschreven, dit wisselt tussen verschillende onderliggende ziektes. In pediatrie patiënten met een verzwakt immuunsysteem is de meest voorkomende vorm van ISI invasieve aspergillose (IA). Persistente koorts in neutropenie in de aanwezigheid van radiologische abnormaliteiten op een HRCT scan van de longen suggestief voor een ISI leidt vaak tot de start van antifungale therapie. Dit omdat een tijdige start van therapie in de patiënten met een ISI van belang is voor overleving. Voor patiënten met een IA de aanbevolen initiële combinatietherapie bestaat uit voriconazol/isavuconazol met liposomal amphotericin B (L-AmB), of voriconazol/isavuconazol met een echinocandinen. De definitieve diagnose van IA is lastig en zelfs na invasive microbiologische onderzoeken blijft het in de meeste gevallen bij een *possible* of *probable* IA verdenking volgens de EORTC/MCG criteria. Hierdoor is radiologisch onderzoek van de longen een belangrijk onderdeel van de management van IA. De continuatie of aanpassing van de antifungale therapie is erg afhankelijk van de serie analyse van computertomografie (CT) scans. De evolutie van CT scans van patiënten met een IA zijn niet goed onderzocht. De volumes van Aspergillose laesies van 30 volwassen patiënten met een *probable* of *proven* IA namen significant toe tussen dag 0 en dag 7 en namen af tussen dag 7 en dag 14. Hiernaast blijkt de

serie analyse van laesie volume preciezer de uitkomst te voorspellen dan een vergelijking met de basis scan. Uit dit onderzoek blijkt dat een toename in laesie volume op de CT scan tussen dag 7 en dag 14 een sensitieve maker is voor een lethale uitkomst. Bovendien, is er een wisselend patroon met een afname van de initiële laesies en toename van nieuwe laesies beschreven op CT-scans. Er wordt gesuggereerd dat deze wisselende (mixed) reactie wordt veroorzaakt door een combinatie van een infectie met azole-resistente en azole-gevoelige IA. Meer kennis over de evolutie van pulmonale laesies die wordt gebruikt om het therapie effect te bepalen in kinderen met een IA leidt hopelijk tot eerdere vermindering van de combinatie therapie of voorkomt het onnodig versterken van de antifungale therapie. Het is belangrijk om te focussen op de verminderen van antifungale middelen omdat de huidige therapie veel bijwerkingen, hoge kosten en interacties met andere geneesmiddelen heeft. Hiernaast ontstaat er steeds meer resistentie tegen antifungale middelen.

Naast de radiologische evaluatie is microbiologie een belangrijk onderdeel van de schimmeldiagnostiek. Er is veel progressie gemaakt gedurende de afgelopen jaren maar de definitieve diagnose van een schimmelinfectie wordt vermoeilijkt door de lage sensitiviteit van diagnostische testen.

De standaard microbiologische testen bestaan uit Galactomannan antigeen testen, cultuur en PCR test op broncho-alveolaire lavage of Galactomannan test op serum. Idealiter zijn nieuwe diagnostische testen in staat om schimmelinfecties op te sporen uit minimaal invasief verkregen materiaal, zoals bloed. Dit met een hoge sensitiviteit en specificiteit. Een hoopvolle nieuwe methode is het sequensen van DNA buiten de cel om microben op te sporen (zoals *Aspergillus* spp.). Een 'proof-of-concept' studie laat zien dat er een hoge sensitiviteit en specificiteit is bij het opsporen van *Aspergillus Fumigatus*. Om de potentie van deze nieuwe methode aan te tonen, moet het worden getest in een grotere populatie. Hierbij moet het worden vergeleken met de standaard diagnostiek. Deze nieuwe test zal bestaan uit relevante schimmel soorten, *Aspergillus* en niet-*aspergillus* soorten.

Gedurende de afgelopen twee jaren (2020-2021) werden er 43 kinderen behandeld voor een *possible* (n=19), *probable* (n=22) of *proven* (n=1) IA binnen het Prinses Máxima centrum. Drie kinderen overleden door de progressie van een onderliggende ziekte niet direct gerelateerd met IA. Antifungale therapie (therapie en secundaire profylaxe) werd gedurende een langere periode gegeven aan de kinderen met een *possible* en een *probable*/*proven* IA.

Doel van het onderzoek

Deze studie heeft twee doelen waarvoor de patiënt los toestemming voor kan geven.

Doel 1:

Het doel van deze studie is om de evolutie van pulmonale laesies op serie HRCT scans in pediatrische kinderen met een *possible* of *probable*/*proven* IA te onderzoeken doormiddel van een evaluatie van de volume grootte van de laesies.

Eerste primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van deze studie is het onderzoeken van de evolutie van longlaesies op seriële HRCT scans bij pediatrische patiënten met "possible" of "probable"/"proven" IA. De laesies zullen 3D worden gemeten en vijf scans per patiënt zullen worden vergeleken (dag 0, 7, 14, 28, 42) en de evolutie zal worden uitgedrukt als toename of afname van het volume ten opzichte van de baseline scan (dag 0) en ten opzichte van de voorgaande scan. Dit zal gebeuren door het meten van de volumegrootte van (maximaal vijf) pulmonale laesie(s).

Tweede primaire doelstelling:

Het vergelijken van twee diagnostische testen. De sensitiviteit van de standaard diagnostiek wordt vergeleken met de test waarbij cel vrij DNA wordt gesequenced in de detectie van schimmelinfecties in bloed.

Secundaire doelstelling(en):

Secundaire exploratieve doelstellingen van deze studie zijn:

- Het identificeren van andere kwalitatieve radiologische markers die gevoelig zijn voor de differentiatie in het verloop van de schimmelinfectie en de bijbehorende klinische uitkomst.
- De toegevoegde waarde van een scan op dag 7 zal worden vergeleken met de standaardzorg en geëvalueerd.
- bloed en BAL verzamelen om moleculaire detectiemethoden (behalve cel vrije DNA sequencing) voor longschimmelinfecties te verbeteren
- Het aandeel patiënten waarbij nieuwe laesies verschijnen tijdens de behandelingsperiode en de evolutie van deze nieuwe laesies in de tijd beschrijven (mixed effect)

Onderzoeksopzet

De studie is prospectief en observationeel. Het wordt uitgevoerd binnen het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie. De patiënten zullen worden geïncludeerd gedurende een periode van 3 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Om een accurate radiologische respons te beoordelen zal op dag 7 een extra HRCT-scan worden gemaakt in vergelijking met de standaardzorg. De belasting door extra bestraling zal minimaal zijn. Een HRCT-scan van de longen duurt ongeveer 5-10 minuten. De extra bloedafname en de afname van BAL zullen een minimale extra belasting vormen; de bloedafname zal zoveel mogelijk gelijktijdig met de standaard bloedafname plaatsvinden en alleen het residu van de bronchoalveolaire spoeling (BAL) zal worden verzameld en bewaard. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal niet groter zijn dan 0,8 mL/kg. Dit vormt een minimale extra belasting voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
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)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen van 0 t/m 18 jaar met een hemato-oncologische maligniteit of post-HSCT en gediagnostiseerd met een 'possible', 'probable' of 'proven' invasive

aspergillose

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Weigering om geïnformeerde toestemming te geven.

Voor onderdeel 1: niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven en patiënt kan geen HRCT-scan ondergaan zonder verdoving.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-01-2024

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-01-2025
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL84319.041.23