

Een vroege diagnose van astma bij jonge kinderen door niet-invasieve metingen van biomarkers van oxidatieve stress/luchtwegontsteking, en longfunctie

Gepubliceerd: 14-02-2007 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Dit onderzoek test de hypothese dat een vroege en betrouwbare astmadiagnose bij jonge kinderen mogelijk is door gebruik te maken van metingen van ontstekingsstoffen in uitgeademde lucht, bloed en vroege longfunctiemetingen. Daardoor kan...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30167

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vroege diagnose van astma bij jonge kinderen

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Nederlands Astmafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, inflammatoire biomarkers, 'transient wheezing', vroege diagnose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek is de definitieve astma diagnose op 6 jarige leeftijd.

Daarnaast zijn primaire onderzoeksvariabelen:

- Stikstofmonoxide (NO) in uitademingslucht
- Breathogram van uitgeademde lucht
- Uitademingsluchtcondensaat
- Longfunctieonderzoek van de luchtweerstand
- Markers in veneus bloed voor de bepaling van totaal bloed beeld, totaal en specifiek IgE, aanwezigheid en functie van Treg cellen, cytokine profielen, markers van oxidatieve stress, genexpressie van biomarkers van oxidatieve stress en inflammatie.
- Respiratoire klachten en kwaliteit van leven

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen:

- gebruikte astmamedicatie (dosis, periode) tijdens de follow-up fase
- optreden van andere allergische ziekten als eczeem en/of allergische

rhinoconjunctivitis

- ziekenhuisopnames vanwege respiratoire problemen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een chronische ziekte die gekarakteriseerd wordt door een permanente luchtwegontsteking. De prevalentie van astma bij kinderen in westers geïndustrialiseerde landen varieert tussen de 5-30% en is de laatste decennia aanzienlijk toegenomen. Er zijn grote problemen met de diagnostiek van astma bij jonge kinderen. Ongeveer 70% van de kinderen met terugkerende luchtwegsymptomen op jonge leeftijd blijkt op latere leeftijd klachtenvrij te zijn en geen astma te hebben. De resterende 30% heeft wel astma. Het is op dit moment met de gebruikelijke diagnostiek niet goed mogelijk een onderscheid te maken tussen de kinderen met voorbijgaande klachten (ook wel *transient wheezers* genoemd) en de kinderen met werkelijk astma (*true asthmatics*). Een dergelijk onderscheid is wel van belang voor de behandeling van jonge kinderen. Een effectieve therapie voor astma is in de vorm van inhalatiecorticosteroiden beschikbaar. Deze therapie heeft niet alleen een gunstig effect op klachten, kwaliteit van leven, en longfunctie maar remt mogelijk ook het ontstaan van permanente schade aan de luchtwegen (ook wel bekend als *airway remodelling*). Daarnaast is bekend dat inhalatiecorticosteroiden niet effectief zijn bij *transient wheezers* en onnodige kosten met zich meebrengen. Een tijdige diagnose kan daarom onderbehandeling van jonge kinderen met astma en overbehandeling van *transient wheezers* voorkomen. Dit is van groot belang voor deze grote groep kinderen (en ouders) in de algemene bevolking. De laatste jaren zijn nieuwe longfunctietechnieken die bij jonge kinderen toepasbaar zijn ter beschikking gekomen (b.v. de weerstandsmeting middels de Microrint). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat aan de hand van ontstekingsstoffen in uitgedemde lucht en bloed een betrouwbare astmadiagnose mogelijk is.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek test de hypothese dat een vroege en betrouwbare astmadiagnose bij jonge kinderen mogelijk is door gebruik te maken van metingen van ontstekingsstoffen in uitgedemde lucht, bloed en vroege longfunctiemetingen. Daardoor kan onderdiagnostiek en onderbehandeling van jonge kinderen met astma en overbehandeling van kinderen met transient wheezing voorkomen worden. Dit zal een gunstig effect op de prognose van astma bij jonge kinderen.

De specifieke vraagstellingen zijn:

1. Welke niet-invasieve ontstekingsstoffen in uitademingslucht(condensaat) of

longfunctie (baseline luchtwegweerstand, verandering in luchtwegweerstand na een luchtwegverwijderaar) kunnen betrouwbaar een astmadiagnose op jonge leeftijd (2-3 jaar) aangeven? Wat zijn de beste voorspellers van een vroege astmadiagnose?

2. Welke biomarkers in bloed of infectieparameter in een faecesmonster / mondwat kunnen betrouwbaar een astmadiagnose op jonge leeftijd (2-3 jaar) aangeven? Wat zijn de beste voorspellers van een vroege astmadiagnose?

2. Wat zijn de verschillen in niet-invasieve inflammatoire biomarkers en longfunctie tussen gezonde kinderen, kinderen met astma, en patienten met transient wheezing?

Onderzoekopzet

Vanuit een groep van 1500 drie jaar oude kinderen uit de huisartspraktijk en een geboortecohortstudie wordt een prospectieve, gematchte, case control studie gestart van 200 kinderen met terugkerende luchtwegklachten (= cases) en 50 controlekinderen met geen of maar weinig luchtwegklachten (= controls). Op de leeftijd van 6 jaar wordt de definitieve diagnose wel/geen astma gesteld (=primaire uitkomstparameter). Bij 2-3 jaar vinden herhaalde metingen van de volgende voorspellers plaats: 1) stikstofmonoxide (NO) in uitademingslucht; 2) een profiel van ontstekingsstoffen in uitademingslucht door middel van een gaschromatografie time-of-flight massaspectrometer (GC-TOF-MS); 3) longfunctie voor en na een luchtwegverwijderaar door middel van de interruptertechniek (Rint); 4) de verbetering van longfunctie (=luchtwegweerstand via de Rint) en van ontstekingsstoffen in uitademingslucht tijdens een 2-maanden durende proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden. Alleen aan het begin van het onderzoek (2-3 jaar) en aan het eind van het onderzoek (6 jaar) zal een faecesmonster, mondwat en 8 ml veneus bloed worden afgenomen voor de bepaling van 1) volledig bloedbeeld, differentiatie en percentage eosinofielen, 2) Totaal en specifiek IgE, 3) aanwezigheid en functie van regulatoire T cellen, 4) Bepaling van cytokine profielen, 5) bepaling van markers van oxidatieve stress, 6) bepaling van genexpressie van markers van oxidatieve stress en inflammatie 7) polymorfisme van relevante genen 8) infectieserologie. Uitgaande van de definitieve diagnose op 6 jaar wordt gekeken welke van bovengenoemde voorspeller(s) bij 2-3 jaar astma al betrouwbaar kan aantonen of uitsluiten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit een 2 maanden durende behandeling met een inhalatiecorticosteroid (beclometason extra fijn (Qvar ®) 2 keer 100 microgram per dag via de aerochamber®), en een 2 maanden durende controle periode met een placebo. De placebo medicatie zal als inhalatiemedicatie worden samengesteld en geproduceerd door dezelfde producent als beclometason extra fijn (Qvar ®). Dit betreft de firma IVAX/TEVA Pharmaceutical industries inc. (Kamer van Koophandel nr. 300993690000, Haarlem). De randomisatie en uitgifte van de medicatie zal vanuit de apotheek van het azM geschieden.

De helft van de kinderen in de experimentele groep start met inhalatiecorticosteroïden, de andere helft met placebo, waarbij de volgorde is gerandomiseerd. Alle andere anti-inflammatoire medicatie zal tenminste 4 weken voor de start van de trial worden gestopt. Dit zal gebeuren in overleg met de huisarts.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek duurt drie tot vier jaar (afhankelijk van de leeftijd van het kind bij inclusie). In het eerste jaar wordt onderzocht wat het effect is van een 2 maanden durende behandeling met een inhalatiecorticosteroid op de longfunctie en ontstekingsstoffen in de uitgeademde lucht. In dit jaar zijn er 3 meetmomenten; aan het begin van de studie, na 2 maanden en na 4 maanden. In het tweede en derde jaar van de studie is 1 maal een afspraak voor het onderzoek gepland. Als de kinderen 6 jaar zijn geworden, wordt definitief vastgesteld of er sprake is van astma of dat de luchtwegklachten van voorbijgaande aard zijn.

Elk bezoek bestaat uit 5 onderdelen en zal in totaal ongeveer 1,5 uur duren.

1. Er zal een vragenlijst worden ingevuld waarin o.a medicatie en klachten worden genoteerd.
2. Het kind zal worden gevraagd om drie seconden uit te ademen door een apparaat waarmee stikstofmonoxide (een ontstekingsstof) in de uitademingslucht (in een ballon) gemeten wordt.
3. Om luchtweg condensaat te verzamelen, wordt aan het kind gevraagd rustig door een mondstuk te ademen met een neusklem in een gekoelde buis, gedurende 10 minuten. Tijdens deze test kan het kind naar tekenfilms kijken of een kleurplaat kleuren.
4. uitgeademde lucht wordt opgevangen in een 3-liter zak.
5. Een eenvoudig longfunctieonderzoek zal worden uitgevoerd.

Alle vijf de onderdelen zijn niet-invasief en belastend voor de kinderen.

Aleen aan het begin van het onderzoek (2-3 jaar) en aan het eind van het onderzoek (6 jaar) zal 8 ml veneus bloed en een mondwat worden afgenomen. Daarnaast zal een faecesmonster worden verzameld.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Twee groepen worden geïnccludeerd:

- Kinderen in de leeftijd van 2 tot 3 jaar met terugkerende luchtwegklachten
- Kinderen van dezelfde leeftijd zonder, of met minimale luchtwegklachten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

mentale retardatie, hartafwijkingen, congenitale afwijkingen, andere ziekten van de longen en/of luchtwegen, chronische inflammatoire systeemziekten als M. Crohn/reumatische aandoeningen, en het niet goed kunnen uitvoeren van de testen van uitademingslucht en/of longfunctiemetingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Qvar Extrafijne Aerosol 100 inhalator
Generieke naam:	beclometasondipropionaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	27-03-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
EudraCT	EUCTR2006-006736-22-NL
CCMO	NL11754.000.06