

De invloed van DNA methylering van leukocyten en de rol van het microbioom op afweermechanismes tijdens thuis opgelopen pneumonie

Gepubliceerd: 06-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstellingen: 1. Het verkrijgen van inzicht in de rol van DNA-methylatie van leukocyten (monocyten en neutrofielen) op de immuunrespons bij patiënten met CAP2. Het verkrijgen van inzicht in de compositie en functie van de darm- en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50274

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ELDER-BIOME studie

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

longontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DNA methylering van leukocyten, microbiom, thuis opgelopen pneumonie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste parameters van deze studie zijn het in kaart brengen van DNA methylering van leukocyten en de samenstelling en functie van de darm- en neusholteflora in patiënten met CAP.

Deze gegevens worden geassocieerd met verschillende klinische parameters, waaronder, maar niet beperkt tot:

- Demografie en medische voorgeschiedenis
- Datum van ziekenhuisopname en eventueel ontslag, overname of dood
- Datum van high care / intensive care opname en ontslag, overdracht of de dood, indien van toepassing
- Klinische uitkomst: ontslag uit het ziekenhuis, overname of overlijden in het ziekenhuis
- De sterfte op dag 90

Secundaire uitkomstmaten

In tweede instantie wordt gekeken naar de invloed van de darmflora op expressiepatronen van DNA methylering van leukocyten bij patiënten met CAP

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Thuis opgelopen pneumonie (CAP) is een belangrijk probleem voor de huidige gezondheidszorg. Ondanks topklinische zorg blijft de mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van ernstige longontsteking zeer aanzienlijk. Hoewel de rol van veranderde DNA-methylatie in kanker is op grote schaal is onderzocht, is de kennis van de impact ervan op de antibacteriële afweer zeer beperkt. Naast dit gegeven blijkt uit recent onderzoek dat de darmflora bijdraagt aan de afweer tegen infecties.

In dit onderzoek zal worden gekeken of specifieke epigenetische veranderingen van witte bloedcellen middels DNA methylering, invloed hebben op het ontstaan en het beloop van longontstekingen. Daarnaast zal worden gekeken naar de immunomodulatoire invloed van de darmflora en de flora van de ademhalingswegen. Het resultaat van dit onderzoek kan mogelijk helpen de behandeling van deze infecties te verbeteren en kan mogelijk helpen het aantal ernstige gevallen te verminderen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

1. Het verkrijgen van inzicht in de rol van DNA-methylatie van leukocyten (monocyten en neutrofielen) op de immuunrespons bij patiënten met CAP
2. Het verkrijgen van inzicht in de compositie en functie van de darm- en neusholteflora in patiënten met CAP

Secundaire doelstelling:

1. Het beoordelen van de invloed van de darmflora op DNA-methylatie van leukocyten bij patiënten met CAP
2. Het beoordelen van de invloed van stollingsfactoren op de afweer van patiënten tijdens CAP
3. Het beoordelen van verschillen in genexpressieprofielen tussen patiënten met CAP en gezonde vrijwilligers
4. Het bestuderen van de darmintegriteit en het risico op bacteriële translocatie tussen patiënten met CAP en gezonde vrijwilligers
5. Het vergelijken van verschillen in host response tussen mensen met een covid-19 CAP, een 'normale' CAP en gezonde vrijwilligers

Onderzoeksopzet

Observationele studie onder patiënten die zich presenteren met CAP op de Spoedeisende Hulp en worden opgenomen op de afdelingen Interne Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam

Bij presentatie wordt 52.5 mL bloed, twee rectale uitstrijken en een neus uitstrijk afgenomen. Hieruit wordt de DNA-methylatie van leukocyten alsmede ook

de compositie van de darm- en neusholteflora bepaald. Deze bepalingen worden gecorreleerd met klinische parameters als opnameduur en mortaliteit. Daarnaast vindt een nieuwe bloedafname (12.5 mL) plaats alsmede twee rectale uitstrijken en een neus uitstrijk tijdens dag 2/3 van de hospitalisatie. Tot slot worden patiënten gevraagd om 90 dagen (-7/+21 dagen) na opname terug te komen naar de polikliniek voor een nieuwe bloedafname (47.5 mL), twee rectale uitstrijken en een neus uitstrijk. De resultaten van de patiënten met longontsteking worden vergeleken met voor leeftijd en geslacht gematchte gezonde vrijwilligers. Van de vrijwilligers zal eenmalig 85 ml bloed worden afgenomen, alsmede 2 rectale en 2 neusholte uitstrijken worden verzameld.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemen aan deze observationele studie zal niet direct ten goede komen aan de deelnemer. De studie zal nieuwe inzichten geven ten aanzien van de invloed van DNA-methylering van leukocyten alsmede de darmflora op de immuunrespons tijdens CAP. De verkregen kennis kan mogelijk leiden tot alternatieve immuunmodulerende behandelingen, gericht op DNA-methylering en/of de darmflora, die het beloop van CAP kunnen beïnvloeden. De extra belasting en risico's voor de patiënten die deelnamen aan de ELDER-BIOME studie is minimaal. De totale last van studiedeelname bedraagt voor patiënten een bloedafname van 112.5ml, 6 rectale uitstrijken en 3 neus uitstrijken, verdeeld over 3 tijdstippen. Daarnaast zal bij gezonde vrijwilligers 85 ml bloed, 2 rectale uitstrijken en 1 neusuitstrijk afgenomen worden tijdens een enkel studiebezoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- 1) 18 jaar of ouder
- 2) Klinische verdenking van een nieuwe luchtweginfectie
- 3) Evident nieuw of toegenomen infiltraat, consolidatie, holte of pleurale effusie op X-thorax of CT-scan, of een positieve nasofaryngeale SARS-CoV-2 PCR binnen 14 dagen voor opname
- 4) Aanwezigheid van twee of meer klinische criteria:
 - Hoesten
 - Productie van purulent sputum of een verandering in het aspect van het sputum
 - Temperatuur $>38^{\circ}\text{C}$ of $<36.1^{\circ}\text{C}$
 - Auscultatoire bevindingen die passen bij de diagnose pneumonie
 - Leukocytose ($>10 \times 10^9$ leukocyten per liter of $>15\%$ banden)
 - C-reactive protein waarden van meer dan driemaal hoger dan de normaalwaarde
 - Dyspnoe, tachypnoe, or hypoxemie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënt geeft geen informed consent
- 2) Patiënt is in de afgelopen twee weken langer dan 48 uur opgenomen geweest in een ziekenhuis
- 3) Patiënt heeft een colostoma
- 4) Patiënt is geïncludeerd in een klinische interventiestudie met een anti-inflammatoire of immunomodulatoire therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-10-2016
Aantal proefpersonen:	843
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL57847.018.16