

Snel en vroeg ziekteverwekkers opsporen in uitgeademde lucht, bij kinderen en volwassenen met Cystic Fibrosis, tijdens routine controle en exacerbatie.

Gepubliceerd: 02-02-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

In dit onderzoek bekijken we of de ziekteverwekkers gemeten in de 2 soorten ademluchttest, overeenkomen met de bevindingen binnen de huidige diagnostiek, of dat deze zelfs eerder (of mogelijk beter) met name *Pseudomonas aeruginosa* meten of andere...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AED-CF

Aandoening

- Bacteriële infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

CF en *pseudomonas aeruginosa*

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CF, MLF (mucosal lining fluid), pseudomonas aeruginosa, Uitgeademde lucht

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bacterial culture results for Pseudomonas aeruginosa in cough swab or sputum.

PCR result for Pseudomonas aeruginosa in MBS sample.

VOC profile compatibility with Pseudomonas aeruginosa colonization / infection.

Pseudomonas aeruginosa antibodies detected in serum and mucosal lining fluid.

Detection of Pseudomonas aeruginosa in recirculating tissue macrophages by

TiMaSCAN

Leeds criteria for Pseudomonas aeruginosa infection at time of study visit.

Secundaire uitkomstmaten

Patient experience of (two kinds of) exhaled breath sampling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic fibrosis (CF) is een autosomaal recessieve aandoening die voorkomt bij 1 in 4.800 pasgeborenen. In Nederlands zijn er ongeveer 1.600 patiënten en rond de 30 nieuwe gevallen worden elk jaar gediagnosticeerd. Het onderliggende defect is een mutatie in het CFTR gen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dit eiwit, een chloride kanaal, is nodig voor chloride en water transport over het apicale membraan van het luchtwegepitheel. Patiënten met CF hebben erg taai secreet leidend tot exocriene pancreas dysfunctie en frequente luchtweginfecties leidend tot bronchiëctasiën. Door het taaie secreet in de luchtwegen worden CF patiënten vroeg in het leven

gekoloniseerd met pathogene bacteriën zoals *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Burkholderia cepacia*. Infectie met deze bacteriën veroorzaakt pulmonale exacerbaties (*longaanvallen*) waarbij patiënten progressief hoesten en benauwd zijn. In de routine follow-up van CF patiënten wordt bacteriële kolonisatie van hun luchtwegen gemonitord door het frequent afnemen van sputum of een aanhoestwat voor bacteriële kweek. Empirische keuze van antibiotica tijdens een exacerbatie wordt (deels) gebaseerd op de resultaten van deze kweken. Echter deze kweken representeren niet per se de aanwezigheid van pathogenen bacteriën in de lagere luchtwegen. Met name kolonisatie of infectie met *Pseudomonas aeruginosa* is hierin nog apart te noemen aangezien dit gepaard gaat met versnelde achteruitgang van longfunctie, frequente exacerbaties, en een slechtere prognose. Volgens de huidige richtlijnen inzake de behandeling van CF wordt een eerste kolonisatie met *Pseudomonas* behandeld met orale, inhalatie (en soms intraveneuze) antibiotica teneinde eradicatie te bereiken. De Modular Breath Sampler (MBS) is een twee-weg-non-rebreathing adem sampler ontworpen om uitgeademde aerosolen te vangen in een vloeistof. Deze vloeistof kan geanalyseerd worden middels polymerase chain reaction (PCR) technieken om de gebruikelijke, eerder genoemde pathogene bacteriën te detecteren. De luchtweerstand tijdens normaal ademen door het apparaat is minimaal. Er werd reeds een eerste proof-of-concept studie verricht onder 24 kinderen met CF, gemiddelde leeftijd 11 jaar oud, totaal 39 samples. MBS resultaten werden gecorreleerd aan simultaan afgenomen materiaal voor microbiologische diagnostiek (sputum of aanhoestwat) als *gouden standaard*. De resultaten hiervan geven zeker aanleiding tot verder onderzoek: Voor *Pseudomonas aeruginosa* werden géén positieve kweken maar wel 20 positieve MBS samples gevonden. In 80% van de gevallen betrof dit kinderen die voor en/of na de MBS meting wel een positieve kweek voor *Pseudomonas* hadden. Dit suggereert dat de MBS een klinisch relevante rol zou kunnen spelen bij de vroegdetectie van *Pseudomonas* in de luchtwegen bij CF als patiëntvriendelijke methode. In een korte, niet gevalideerde vragenlijst, gaf het merendeel van de patiënten aan de MBS meting makkelijk te vinden en geschikt om thuis uit te voeren. In 74% van de metingen vonden kinderen de MBS minder belastend dan de kweek, in 23% neutraal en in 3% meer belastend. In deze eerste studie werden relatief oudere CF patiënten geïnccludeerd en slechts 5 patiënten met een exacerbatie. In de vervolgstudie willen wij daarom ook meer jongere kinderen onderzoeken en meer kinderen met CF exacerbaties. Deze onderzoeken willen wij combineren met de VOC afname om naar de samenstelling van de lucht te kijken en de MLF en bloedafname, om een totaal plaatje te krijgen van de aanwezigheid of antistoffen tegen *pseudomonas aeruginosa*.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek bekijken we of de ziekteverwekkers gemeten in de 2 soorten ademluchttest, overeenkomen met de bevindingen binnen de huidige diagnostiek, of dat deze zelfs eerder (of mogelijk beter) met name *Pseudomonas aeruginosa* meten of andere infecties, in jonge patiënten met CF.

Naast het willen detecteren van *Pseudomonas aeruginosa*, willen wij de resultaten van twee uitgeademde lucht methodes vergelijken met de huidige diagnostische uitslagen. Dit zijn de kweken (denk aan sputumkweek of aanhoestwat) en de bloed uitslag. Daarnaast zullen wij uitgebreid de meerwaarde van innovatieve diagnostiek analyseren zoals uitgeademde lucht of een neusstrip die antistoffen meet (de MLF), binnen het kader van vroeg detectie (dus het vroeg vangen) van *Pseudomonas aeruginosa* in (jonge) patiënten met CF.

Wij zullen 2 groepen zien om deze vraag te beantwoorden:

- deelnemers met CF (105 personen bij voorkeur onder de 18 jaar)
- deelnemers zonder CF die een electieve BAL ondergaan (20 personen bij voorkeur onder de 18 jaar).

Onderzoeksopzet

Dit is een exploratieve multicenter cross-sectionele prospectieve onderzoeksstudie, onder jonge patiënten met CF die worden gezien in het Radboudumc, het MUMC+ of een ander CF centrum, tijdens routine check-up en tijdens exacerbaties in de periode november 2021 tot en met december van 2022. Een groep astma patiënten zal als controle groep ademlucht samples afnemen.

Inschatting van belasting en risico

The burden associated with participation, will be 30 minutes that are asked from the patient. In these 30 minutes, additional information will be given, Informed Consent will be signed and two different breath samples will be collected. There will also be a mucosal lining fluid (MLF nose strip) sample collected and an additional blood sample will be collected during regular labwork (therefore not forming a higher risk for complications, compared to the regular check-up that is taking place). In the past, the MBS and VOC samples have been considered *not WMO mandatory* by the MREC.

There are no extra risks for the study participant. All the samples that are needed, will be collected just once and it will all be on the same day. No additional physical examination will be needed.

Most patients with CF will develop *Pseudomonas aeruginosa* colonization / infection during childhood or early adulthood. Therefore the young CF patients form a unique population and this study cannot be performed in adults only.

The control group will only participate in the breath sampling. This visit will be shorter: about 20 minutes.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten moeten de diagnose CF hebben en ouders zijn dan 5 jaar ten tijde van inclusie.
- Patiënten worden geïnccludeerd tijdens een routine bezoek (n=70). Ze kunnen enkel op dezelfde dag worden geïnccludeerd. De overige CF patiënten zullen tijdens een ziekenhuis opname, exacerbatie of broncho alveolaire lavage (BAL) worden geïnccludeerd (n=35). Het is dus mogelijk dat dezelfde patiënt twee keer deelnemer is. Een keer als routine controle en een andere keer (met een nieuw studienummer) tijdens een exacerbatie of BAL.
- Om deel te nemen moet er tenminste 1 ademlucht meting worden afgenomen. Maar

het heeft de voorkeur om enkel patiënten deel te laten nemen die voornemens zijn deel te nemen aan alle 4 de onderdelen zodat alle onderdelen goed gerepresenteerd zijn.

Deelnemers in de controle groep zullen een electieve broncho alveolaire lavage ondergaan. Het mogen geen CF patiënten zijn of patiënten met een aandoening die een hoog risico voor de peusdomonas aeroginosa infectie vormen, zoals patiënten met bekende bronchiëctasieën of andere chronische lognaandoeningen. De controlegroep moet ouder dan 5 jaar zijn op het moment van inclusie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patiënt met tachypneu, dyspneu, zuurstof afhankelijk of fysiek niet in staat geacht door de arts om deel te nemen, is geëxcludeerd voor deelname aan deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-03-2022
Aantal proefpersonen:	144
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL79103.091.21