

Vroege identificatie van progressieve longfibrose

Precisiegeneeskunde voor meer zuurstof - ILD uitbreiding

Gepubliceerd: 31-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

1. Identificeren van biomarkers en risicofactoren die geassocieerd zijn met progressieve fibrose of transformatie naar een snel progressief (fibroserend) fenotype en acute exacerbaties bij IPF- en FPF-patiënten voorspellen. 2. Identificeren van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56954

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P4O2 ILD uitbreiding

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Auto-immuunziekten
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

'Interstitiële longziekte' 'longfibrose'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Amsterdam UMC;AbbVie Inc.;and Boehringer Ingelheim Nederland contribute to the ILD cohort directly. Leids Universitair Medisch Centrum;Maastricht UMC+;Universiteit Maastricht;UMC Groningen;UMC Utrecht;Universiteit Utrecht;TNO;Aparito;Breathomix;Clear;Danone Nutricia Research;Fluida;Ncardia;Novartis;Ortec Logiqcare;Philips;Proefdiervrij;Quantib-U;RespiQ;Roche;Smartfish;SODAQ;Thirona;TopMD;Lung Alliance Nederland (LAN) en de Longstichting Nederland (Longfonds)) en Health~Holland.,publiek-privaat consortium, deel van P4O2 consortium. Zie www.p4o2.org voor verdere informatie. Zie aanvullende informatie in brochure in K6. Er zitten op dit moment 27 organisaties in het consortium.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Interstitiële Long Abnormaliteiten, Interstitiële Longziekte, Progressieve longfibrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Longfunctietest.
- Mate van inflammatoire en fibrose beoordeeld door middel van computertomografie met hoge resolutie (HRCT), geanalyseerd met behulp van software voor kunstmatige intelligentie.
- Biomarkers gerelateerd aan longfibrose zullen gemeten worden in plasma en serum.
- Populaties van perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC) in het bloed.
- Analyse van uitgeademde lucht inclusief metingen van vluchtige organische stoffen (VOC's) door middel van gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS).

Secundaire uitkomstmaten

- Ziekte relevante vragenlijsten
- Genomics, epigenomics en transcriptoomanalyse in bloed.
- Biomarkers met betrekking tot longfibrose zullen worden gemeten in

bronchoalveolaire lavagevloeistof (BALF), indien deze op klinische gronden is afgenomen of als het is afgenomen bij de subgroepen.

- Longweefsel zal worden geanalyseerd met histochemische technieken indien beschikbaar vanuit klinische context, b.v. diagnostische biopsieën of long explantatie.
- Een subgroup van deelnemers zal worden gesamples met een ReCIVA ademanalyse apparaat van OwlStone en met een PExA apparaat van PExA
- extene exposoom analyse van de omgeving.
- Biomarkers met betrekking tot longfibrose zullen worden gemeten in 24-uurs urine.
- Metabolome-analyses in urine en bloed.
- Microbioomanalyses in ontlasting en neusuitstrijkjes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De term interstitiële longziekten (ILD) omvat een heterogene groep longaandoeningen. ILD patiënten lopen risico op de ontwikkeling van longfibrose, daarom wordt de groep als geheel fibrotische ILD (fILD) genoemd. Longfibrose wordt gekenmerkt door overmatige afzetting van extracellulaire matrix (ECM) door geactiveerde fibroblasten in de longen, wat leidt tot onomkeerbare achteruitgang van de longfunctie, falen van de ademhaling en uiteindelijk overlijden bij patiënten.

Idiopathische longfibrose (IPF) is de meest voorkomende fibrotische ILD met de slechtste prognose in vergelijking met de andere ILD's. IPF en familiare pulmonale fibrose (FPF) vertonen een vergelijkbaar klinisch beloop en worden op een vergelijkbare manier behandeld, maar de behandelingsopties zijn beperkt. IPF- en FPF-patiënten lopen het risico op de ontwikkeling van acute exacerbaties. Dit zijn episodes van plotselinge en ernstige progressie van de ziekte die onomkeerbaar lijkt te zijn (verloren longfunctie zal niet herstellen). Binnen arm 1 van deze studie streven we ernaar biomarkers en

risicofactoren te identificeren die geassocieerd zijn met progressieve fibrose of transformatie naar een snel progressief (fibroserend) fenotype en acute exacerbaties kunnen voorspellen bij IPF en FPF patiënten.

De ontwikkeling van progressieve pulmonale fibrose (PPF) kan voorkomen in verschillende andere vormen van ILD, wat lijkt te wijzen op gemeenschappelijke onderliggende mechanismen. Momenteel is de definitie van PPF gebaseerd op veranderingen in klinische parameters in de loop van de tijd, wat betekent dat op het moment van diagnose al longfunctieverlies als gevolg van onomkeerbare fibrose is opgetreden. Daardoor is het juiste moment om met de behandeling te starten onderwerp van discussie. Vroegtijdige detectie van PPF-ILD is daarom van het grootste belang. Arm 2 van deze studie heeft als doel biomarkers en risicofactoren te identificeren die de ontwikkeling van een PPF-fenotype bij de verschillende vormen van fibrotische ILD kunnen voorspellen om vroege detectie en interventie mogelijk te maken.

Om een beter begrip te krijgen van de ontwikkeling van een klinisch significante (progressieve) fibrotische ILD, zullen we bovendien patiënten met interstitiële long abnormaliteiten (ILA) onderzoeken. ILA's worden beschouwd als radiologische afwijkingen die kenmerkend zijn voor ILD in een vroeg stadium. Ze worden gedetecteerd zonder klinische verdenking van een ILD. Het is niet bekend welke ILA's evolueren naar een klinisch relevante ILD met longfibrose en in welk tempo. Arm 3 van deze studie heeft als doel biomarkers en risicofactoren te identificeren voor de ontwikkeling van een klinisch relevante fILD bij ILA-patiënten. De resultaten van dit deel van de studie zullen bijdragen aan de ontwikkeling van monitoringsstrategieën voor ILA-patiënten en meer inzicht verschaffen in de ontwikkeling van de ziekte.

Doel van het onderzoek

1. Identificeren van biomarkers en risicofactoren die geassocieerd zijn met progressieve fibrose of transformatie naar een snel progressief (fibroserend) fenotype en acute exacerbaties bij IPF- en FPF-patiënten voorspellen.
2. Identificeren van biomarkers en risicofactoren die de ontwikkeling van een progressief longfibrotisch fenotype bij verschillende vormen van fibrotische ILD voorspellen.
3. Definiëren van biomarkers en risicofactoren voor de ontwikkeling van klinisch significante fibrotische ILD bij ILA-patiënten.
4. Identificeren van biomarkers en definiëren van risicofactoren die behandelingsrespons binnen fibrotische ILD zouden kunnen voorspellen (secundaire doelstelling).

Onderzoeksopzet

Non-interventie Prospectief cohort onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen meerdere keren het ziekenhuis bezoeken voor het verzamelen van klinische gegevens en monsters. De bezoeken van de patiënten in arm 1 en 2 zijn afgestemd op het reguliere diagnostisch traject en opvolgingsproces/follow-up volgens het Zorgpad ILD/IPF van Amsterdam UMC, te vinden in Appendix 15.1 van het research protocol. De specifieke gegevens die op elk tijdstip worden verzameld, worden in detail beschreven in selectie 3 van het research protocol. Voor deze deelnemers worden geen extra studiebezoeken gevraagd. Longfunctietests en CT-scans van de borstkas met hoge resolutie (HRCT) worden verkregen uit de routinematige klinische zorg en worden niet uitgevoerd als onderdeel van het onderzoeksprotocol. Ook immunologische BALF (bronchoalveolaire lavagevloeistof) en longweefselbiopsieën worden alleen verzameld tijdens procedures die noodzakelijk zijn voor klinische zorgdoeleinden. Voor deelnemers in arm 1 en 2 worden alleen minimaal invasieve metingen uitgevoerd tijdens routinematige klinische bezoeken.

ILA-deelnemers in arm 3 worden gerekruteerd via verschillende wegen, zoals het Nederlandse thoracale radiologienetwerk van de NVvR (Nederlandse Vereniging voor Radiologie), de P4O2 PARASOL-cohort of nationale kankerscreeningsprotocollen. Geïdentificeerde ILA-individueen worden gevraagd om deel te nemen aan het onderzoeksprotocol en zich te houden aan de beschreven onderzoek bezoeken. Hoewel deze individuen een risico lopen op het ontwikkelen van een symptomatische ILD, is er momenteel geen indicatie voor klinische opvolging van deze patiënten. De onderzoek bezoeken, inclusief longfunctietests en jaarlijkse HRCT-scans, leggen een extra last op in vergelijking met patiënten in arm 1 en 2, maar kunnen ook een klinisch voordeel laten zien, omdat de progressie naar een klinisch relevante ILD eerder zal worden waargenomen. Bovendien kan dit onderzoek waardevolle gegevens opleveren die aanwijzingen kunnen bieden voor belangrijke klinische opvolging van ILA-individueen in de toekomst. Alle metingen en gegevensverzamelingen zijn vergelijkbaar met die van deelnemers in arm 1 en 2, wat ook zorgt voor een goede vergelijking tussen de verschillende armen.

Naast de vaste meet momenten worden extra metingen uitgevoerd tijdens elk van de volgende gebeurtenissen: 1. tekenen van snelle progressie buiten de vaste tijdstippen, 2. verandering van behandeling, 3. longtransplantatie, 4. acute exacerbatie, of 5. ontwikkeling van pulmonale hypertensie. Dit komt overeen met extra bezoeken die nodig zijn voor standaard klinische zorg tijdens deze gebeurtenissen, waardoor het bezoek gemakkelijk kan worden gecombineerd met (indien nodig) aanvullende onderzoeksmetingen. De reguliere patiëntenzorg zal op geen enkel moment worden verstoord, en er zullen geen (therapeutische) ingrepen worden uitgevoerd.

Naast deze gebeurtenissen zullen we twee subgroepen vragen om (een extra) bronchoscopie te ondergaan met immunologische BAL (bronchoalveolaire lavage)

voor biomarkermetingen en immuuncelanalyse in BALF. De 30 deelnemers in arm 2 en 30 deelnemers in arm 3 zullen worden geselecteerd als er bij de baseline ook een bronchoscopie met immunologische BAL is uitgevoerd. Voor deelnemers in arm 3 zullen we deze procedure uitvoeren in het eerste jaar na werving. Deze procedure wordt regelmatig uitgevoerd in de longpraktijk en brengt een klein risico op mogelijke complicaties met zich mee, waaronder koorts, bloeding, ademhalingsdepressie of pneumothorax, wat zich voordoet in minder dan 1% van de gevallen.

Voor alle deelnemers worden de specifieke gegevens die op elk tijdstip worden verzameld, gedetailleerd beschreven in Sectie 3 van dit protocol. Na de ondertekening van het toestemmingsformulier zullen baseline metingen worden uitgevoerd, waaronder het verzamelen van klinische gegevens, het invullen van vragenlijsten, het afnemen van bloed- en urinemonsters, longfunctietests, HRCT-scans, analyse van uitgeademde lucht, het verzamelen van ontlastingsmonsters en neusborstelmonsters. Exposome-monsters, die de luchtinhoud van de leefomgeving van de deelnemers vastleggen, worden verzameld tijdens twee aparte bezoeken aan de huizen van de deelnemers, die overeenkomen met verschillende seizoenen (lente en herfst). Waar mogelijk zullen procedures die al worden uitgevoerd als onderdeel van routinematige klinische zorg, zoals HRCT-scans, longfunctietests en bloedafname, worden gebruikt om de extra belasting voor deelnemers te minimaliseren.

Longfunctietests en analyse van uitgeademde lucht zijn relatief eenvoudige metingen zonder veel belasting, hoewel sommige deelnemers duizeligheid kunnen ervaren na de tests. Extra bloedmonsters die nodig zijn voor biomarkeranalyse zorgen doorgaans niet voor extra belasting, omdat deze patiënten doorgaans worden gecontroleerd op klinische of farmacologische parameters. In sommige gevallen moet een extra venapunctie worden uitgevoerd, maar deze procedure wordt over het algemeen goed verdragen door deelnemers. Bloedprikken wordt ook gedaan voor de klinische zorg en zal worden gecombineerd met bloedprikken volgens studieprotocol, met elke bloedafname beperkt tot 75ml per tijdspunt. Om de kwaliteit van leven te beoordelen, worden ziekterelevante vragenlijsten afgenomen bij aanvang en na 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden. De belasting van de neusborstels is ook mild, hoewel deelnemers de procedure mogelijk voor een zeer korte duur als licht ongemakkelijk kunnen ervaren. Andere monstercollecties, zoals urine, ontlasting en exposome-monsters, vergen minimale inspanning en tijd van de deelnemer.

De HRCT-scans die worden verkregen in arm 3 zullen resulteren in een verhoogde blootstelling aan straling voor de deelnemers, aangezien deze niet tot de standaard klinische zorg behoren. De stralingsblootstelling van een HRCT-scan is echter zeer laag (5,5mSv voor in- en uitademingsscan), wat iets meer is dan twee keer de gemiddelde jaarlijkse stralingsblootstelling per individu in Nederland, dat wil zeggen 2,6mSv (Centrale Organisatie Voor Radioactief Afval [COVRA]). Klinische opvolging van ILA-deelnemers kan een klinisch voordeel opleveren bij een subgroep van deze patiënten, wat leidt tot een vroegere

detectie en interventie van een klinisch relevante ILD.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Arm 1

- IPF/FPF-diagnose (niet-gestratificeerd) binnen 1jar voorafgaand aan screening, op basis van de richtlijnen van ATS/ERS/JRS/ALAT (Raghu et al., 2022)(Zhang & Newton, 2021). Binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening

dient een thorax-HRCT te zijn uitgevoerd, deze HRCT moet voldoen aan de minimumeisen voor de IPF-diagnose gesteld door middel van consensus tijdens het multidisciplinair overleg in het ILD-expertisecentrum op basis van HRCT of HRCT en longbiopsie (indien beschikbaar). Als er voorafgaand aan de screening geen HRCT beschikbaar is, kan deze bij de screening worden uitgevoerd;

- Voldoen aan alle volgende criteria tijdens de screeningperiode:

1. FVC $\geq 45\%$ voorspeld voor normaal.
2. FEV1/FVC $\geq 0,7$.
3. DLco gecorrigeerd voor Hb $\geq 40\%$ van normaal voorspeld.

- In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zoals goedgekeurd door de onafhankelijke medisch ethische toetsingscommissie; -

- CT-scan kunnen ondergaan en longfunctietesten kunnen uitvoeren;

- Leeftijd >18 jaar en <80 jaar;

- Verstaan van de Nederlandse of Engelse taal.

Arm 2

- Fibrotische ILD-diagnose op basis van de ATS/ERS/JRS/ALAT-richtlijnen, ingedeeld in een van de vier gedefinieerde subgroepen (chronische/fibrotische HP, INSIP, CTD-ILD en/of niet-classificeerbare ILD; niet-gestratificeerd)(Raghu et al., 2020 ; Ryerson et al., 2013; Shao et al., 2021; Travis et al., 2013).

Binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening moet een thorax-HRCT zijn uitgevoerd die voldoet aan de minimumeisen voor de fILD-diagnose gesteld aan de hand van multidisciplinair overleg consensus in het ILD-expertisecentrum op basis van HRCT en/of HRCT, serologische markers (bijv. antilichamen, biomarkers) en BALF/longbiopsie indien beschikbaar). Als er voorafgaand aan de screening geen HRCT beschikbaar is, kan deze bij de screening worden uitgevoerd;

- Minimaal 10% betrokkenheid van het longparenchym op HRCT en tekenen van fibrose, gedefinieerd als tractie bronchiectasie/bronchiolectase, lobair volumeverlies en/of honingraatvorming (door onderzoeker bepaald);

- Voldoen aan alle volgende criteria tijdens de screeningperiode:

1. FVC $\geq 45\%$ voorspeld voor normaal.
2. FEV1/FVC $\geq 0,7$.
3. DLco gecorrigeerd voor Hb $\geq 40\%$ van normaal voorspeld.

- In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zoals goedgekeurd door de onafhankelijke medisch ethische toetsingscommissie; -

- CT-scan kunnen ondergaan en longfunctietesten kunnen uitvoeren;

- Leeftijd >18 jaar en <80 jaar;

- Verstaan van de Nederlandse of Engelse taal.

Criteria BAL-kandidaten Arm 2/ f-ILD-groep:

- BAL bij diagnose aanwezig;

- Progressie na 1 jaar follow-up;

- Geen contra-indicaties voor het uitvoeren van BAL, b.v. allergieën;

- De prestaties van BAL zijn volgens een laag risico ingeschat door de klinische arts.

Arm 3

- ILA gedefinieerd volgens de huidige richtlijnen van de Fleischner Society (Hatabu et al., 2020). Binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening moet een thorax-HRCT zijn uitgevoerd, die voldoet aan de minimumvereisten voor de ILA-diagnose gesteld door multidisciplinair overleg consensus in het ILD-expertisecentrum op basis van alleen HRCT of HRCT en longbiopsie indien beschikbaar.

- Voldoen aan alle volgende criteria tijdens de screeningperiode:

1. FVC $\geq 45\%$ voorspeld voor normaal.
2. FEV1/FVC $\geq 0,7$.
3. DLco gecorrigeerd voor Hb $\geq 40\%$ van normaal voorspeld.

- In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zoals goedgekeurd door de onafhankelijke medisch ethische toetsingscommissie;

- CT-scan kunnen ondergaan en longfunctietesten kunnen uitvoeren;

- Leeftijd >18 jaar en <80 jaar;

- Verstaan van de Nederlandse of Engelse taal.

Criteria BAL-kandidaten Arm 3/ILA-groep:

- BAL bij diagnose mogelijk;

- Geen contra-indicaties voor het uitvoeren van BAL, bijvoorbeeld allergieën;

- De prestaties van BAL zijn volgens een laag risico ingeschat door de klinische arts.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

Arm 1

- Gecombineerde longfibrose en emfyseem (CPFE) wordt gedefinieerd door het naast elkaar bestaan van longfibrose en emfyseem, zoals beschreven in het laatste artikel van Cottin et al. (2022). Om te voldoen aan de criteria voor CPFE op hoge resolutie computertomografie (HRCT), moeten patiënten het volgende vertonen: emfyseem van elk subtype, gekenmerkt door goed afgebakende gebieden met lage verzwakking begrensd door een zeer dunne wand (<1 mm) of geen wand, waarbij ten minste 5% van het totale longvolume betrokken is, en longfibrose van elk subtype (Cottin et al., 2022);

- Chronische obstructieve longziekte (COPD) met een FEV1/FVC $<70\%$;

- Ongecontroleerde ernstige astma;

- Actieve maligniteit, behalve plaveiselcelcarcinoom van de huid, laagrisico borstkanker en laagrisico prostaatkanker;

- Zwangerschap of borstvoeding.

Arm 2

- Gecombineerde longfibrose en emfyseem (CPFE) wordt gedefinieerd door het

naast elkaar bestaan van longfibrose en emfyseem, zoals beschreven in het laatste artikel van Cottin et al. (2022). Om te voldoen aan de criteria voor CPFE op hoge resolutie computertomografie (HRCT), moeten patiënten het volgende vertonen: emfyseem van elk subtype, gekenmerkt door goed afgebakende gebieden met lage verzwakking begrensd door een zeer dunne wand (<1 mm) of geen wand, waarbij ten minste 5% van het totale longvolume betrokken is, en longfibrose van elk subtype (Cottin et al., 2022);

- Chronische obstructieve longziekte (COPD) met een FEV1/FVC <70%;
- Ongecontroleerde ernstige astma;
- Actieve maligniteit, behalve plaveiselcelcarcinoom van de huid, laagrisico borstkanker en laagrisico prostaatkanker;
- Zwangerschap of borstvoeding.

Arm 3

- Gecombineerde longfibrose en emfyseem (CPFE) wordt gedefinieerd door het naast elkaar bestaan van longfibrose en emfyseem, zoals beschreven in het laatste artikel van Cottin et al. (2022). Om te voldoen aan de criteria voor CPFE op hoge resolutie computertomografie (HRCT), moeten patiënten het volgende vertonen: emfyseem van elk subtype, gekenmerkt door goed afgebakende gebieden met lage verzwakking begrensd door een zeer dunne wand (<1 mm) of geen wand, waarbij ten minste 5% van het totale longvolume betrokken is, en longfibrose van elk subtype (Cottin et al., 2022);

- Chronische obstructieve longziekte (COPD) met een FEV1/FVC <70%;
- Ongecontroleerde ernstige astma;
- Actieve maligniteit, behalve plaveiselcelcarcinoom van de huid, laagrisico borstkanker en laagrisico prostaatkanker;
- Medische voorgeschiedenis met longgerelateerde auto-immuunziekten;
- Familiegeschiedenis met familiale fibrose (FPF);
- Zwangerschap of borstvoeding.

Aanvullende uitsluitingscriteria voor de subgroep (n=60):

- In de subgroep van ILA-deelnemers (N=30) en subgroep van f-ILD-deelnemers (N=30), die een immunologische bronchoalveolaire lavage (BAL)-procedure ondergaan, worden patiënten met absolute contra-indicaties voor het ondergaan van een bronchoscopie met immunologische BAL uitgesloten. Absolute contra-indicaties zijn allergieën voor lidocaine, midazolam of xylometazoline, acute myocardischemie en hemodynamische instabiliteit volgens het protocol Bronchoscopie met immunologische BAL (Bronchoscopie met immunologische B.A.L) van het Amsterdam UMC (toegevoegd in Appendix 15.2 van het research protocol).

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: 28-11-2024

Aantal proefpersonen: 450

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2024

Soort: Eerste indiening

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

NL84006.018.23