

Effecten van roken en oxidatieve stress op luchtwegremodeling en verandering van het luchtwegepitheel in asthma en COPD. Strategieën om de epitheliale barriere te herstellen en de steroid-gevoeligheid te verbeteren.

Gepubliceerd: 20-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Met dit onderzoek willen wij de effecten van roken en oxidatieve stress op de barrierefunctie van het luchtwegepitheel bestuderen bij mensen met astma en COPD. Hieronder staan de meest belangrijke onderzoeksvragen. 1) Zorg expositie van gekweekte...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van oxidatieve stress op epitheel en steroid gevoeligheid

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma, COPD, uitgerekte longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KNAW hoogleraarschap van Professor Postma, Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, COPD, luchtwegepitheel, oxidatieve stress, roken

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- verandering van integriteit van het epitheel zoals gemeten met electrical cell impedance (ECIS) (onder verschillende condities, i.e. met en zonder expositie aan oxidatieve stress, met en zonder behandeling met corticosteroiden, met of zonder toevoeging van andere medicatie (acetylcysteine, theophylline, heme oxygenase, carbon monoxide).

Secundaire uitkomstmaten

- productie van pro-inflammatoire cytokines onder verschillende condities.
- markers voor integriteit van het epitheel onder verschillende condities.
- In biopsien wordt gekeken naar de macroscopische kwaliteit van het epitheel alsmede naar expressie van markers voor de integriteit van het epitheel (e.g. caveolin-1 en e-cadherin) en heme oxygenase 1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma en COPD zijn vaak voorkomende chronische luchtwegaandoeningen waarbij luchtwegontsteking een belangrijke rol speelt. Inhalatiecorticosteroiden hebben vaak een gunstig effect, omdat ze een brede anti-inflammatoire werking hebben. Echter, de meeste patiënten met COPD en gedeelte van de patiënten met astma zijn ongevoelig voor de anti-inflammatoire werking van

inhalatiecorticosteroiden. Deze corticosteroid-ongevoeligheid gaat gepaard met meer kalchten en een hogere exacerbatiefrequentie.

Er zijn aanwijzingen dat sigarettenrook en oxidatieve stress corticosteroid-resistentie kunnen veroorzaken. Oxidatieve stress kan het gevolg zijn van een exogene bron (sigarettenrook, uitlaatgassen) of het gevolg zijn van metabole reacties. Na inhalatie van sigarettenrook of uitlaatgassen worden de epitheelcellen als eerste blootgesteld aan oxidatieve stress. Preliminair data uit ons laboratorium tonen aan dat expositie aan sigarettenrook de barriere functie van het luchtwegepitheel vermindert. Daarnaast zijn de epitheelcellen in staat een grote hoeveelheid pro-inflammatoire mediators te produceren.

Doel van het onderzoek

Met dit onderzoek willen wij de effecten van roken en oxidatieve stress op de barrierefunctie van het luchtwegepitheel bestuderen bij mensen met astma en COPD.

Hieronder staan de meest belangrijke onderzoeksvragen.

- 1) Zorgt expositie van gekweekte epitheelcellen aan sigarettenrook of oxidatieve stress voor een vermindering in bronchiale epitheliale cell-cell contacten en afname van caveoline-1?
- 2) Zorgt expositie aan sigarettenrook of oxidatieve stress ervoor dat bronchiale epitheelcellen minder gevoelig worden voor de ontstekingsremmende werking van corticosteroiden?
- 3) Kunnen de effecten van roken en oxidatieve stress tegengegaan worden door medicatie met een anti-oxidatieve werking? Gaat dit gepaard met upregulatie van caveolin-1?
- 4) Wat is de relatie tussen het macroscopisch aspect van het luchtwegepitheel en de activiteit van de gekweekte epitheelcellen in vitro?
- 5) Zijn er verschillen tussen patiënten met astma en COPD?
- 6) Zijn er verschillen tussen epitheel verkregen met een neusbrush en bronchiaal epitheel?

Onderzoekopzet

Het betreft een observationele studie. Er worden in totaal 60 patiënten geïncludeerd die goed gekarakteriseerd zijn met betrekking tot hun astma en COPD (longfunctie, provocatietest met methacholine en allergietest). Bij deze patiënten worden bronchiale epitheel verkregen middels een neusbrush alsmede een bronchoscopie met bronchiale brush. Daarnaast worden ook endobronchiale biopsies genomen om te kijken naar markers voor de integriteit van het epitheel (e-cadherin, caveolin-1, epithelial shedding).

In het gekweekte bronchiale epitheel worden de volgende onderzoeken gedaan:

Epitheelcellen worden blootgesteld aan oxidatieve stress (door bv H₂O₂). Hierna wordt gekeken verlies van barrierefunctie en toename van de productie van ontstekingsmediatoren. Hierna wordt gekeken naar de werkzaamheid van corticosteroiden en de invloed van oxidatieve stress hierop. Tenslotte wordt het effect van verschillende medicamenten onderzocht op 1) toename van de integriteit van het epitheel en 2) corticosteroid gevoeligheid.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie omvate geen grote risico's. Mogelijke bezwaren kunnen zijn:

- de bloedafname kan pijnlijk zijn en een blauwe plek veroorzaken.
- de provocatietest met methacholine kan tijdelijke benauwdheid veroorzaken.
- De bronchoscopie kan voor irritatie van de luchtwegen zorgen en het nemen van hapjes kan een plaatselijke bloeding geven.
- De neusbrush kan irritatie van het neuslijmvlies veroorzaken en een plaatselijke bloeding geven.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
Nederland

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)

inclusiecriteria voor patiënten met allergisch astma: ;* Leeftijd tussen 18 en 65 jaar.

* Minder dan 10 packyears, niet gerookt in het afgelopen jaar.

* Allergie, gedefinieerd als ten minste 1 positieve wheal/flare reactie bij de huidpriktest met de 16 meest voorkomende inhalatieallergenen.

* FEV1 > 80% predicted.

* PC20 methacholine of PC20 histamine < 8 mg/ml.;inclusiecriteria voor patiënten met COPD:

* Leeftijd tussen 45 en 75 jaar oud.

* * 10 packyears.

* FEV1 tussen 30% en 80% van voorspeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*Elke bijkomende ziekte die, in de ogen van de onderzoeker, de uitkomst van de studie kan beïnvloeden.

*Een luchtweginfectie doorgemaakt tijdens de 4 voorafgaand aan de start van het onderzoek.

*Een voorgeschiedenis met een levensbedreigende exacerbatie astma of COPD (gedefinieerd als de noodzaak tot intubatie of de aanwezigheid van hypercapnie ($pCO_2 > 6$ kpa)).

*voorgeschiedenis met een myocardinfarct.

*Zwangerschap of de mogelijkheid om zwanger te worden (bij vrouwen die geen adequate anticonceptie gebruiken en nog niet in de overgang zijn zal een zwangerschapstest verricht worden voorafgaand aan het onderzoek).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 23-07-2019
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT00849433
CCMO	NL26606.042.09