

De rol van innate lymfoide cellen bij astma en astma exacerbaties

Gepubliceerd: 09-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Met deze studie willen we bepalen of de ILC populaties in de longen van astmapatienten verschillen bij verschillende fenotypes en van gezonde vrijwilligers. Ook willen we bestuderen hoe ze aangestuurd worden door bronchiale epitheelcellen en hoe dit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Allergische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RILCA

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Virale infectieziekten
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, virus geïnduceerde astma exacerbaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ERC advanced grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, astma aanvallen, innate lymfoide cellen, rhinovirus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1

1. Bepaling van de verschillende ILC populaties in de longen en het bloed van allergische en niet-allergische astmapatienten en het vergelijken met gezonde, niet-allergische personen.
2. Bepaling van de verschillen in productie van innate cytokines door bronchiale epitheelcellen van deze groepen op baseline en na in vitro RV16 infectie.
3. Het onderzoeken van de interacties tussen ILCs en bronchiale epitheelcellen, DCs, B cellen en eosinofielen.

Deel 2

1. Het onderzoeken van de effecten van een RV-16 geïnduceerde exacerbatie bij astmapatienten en gezonde vrijwilligers op de verhouding en aantallen ILCs in de longen en het bloed, alsmede hun activatie en cytokine productie.
2. Bepaling van de verschillen in productie van innate cytokines door bronchiale epitheelcellen van deze groepen op baseline en na in vivo RV16 infectie.
3. Het onderzoeken van de interacties tussen bronchiale epitheelcellen die voor

en na experimentele RV16 infectie verkregen zijn en ILCs.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1

1. Andere immunologische parameters, zoals cellulaire influx in BAL (neutrofielen, eosinofielen, basofielen, T cellen, B cellen, macrofagen, NK cellen) en de productie van inflammatoire mediators.
2. Bepalen van correlaties tussen de ILC populaties in de longen en cellulaire influx in BAL, de productie van inflammatoire mediators, longfunctie parameters.
3. Bepalen van de oxidatieve stress reactie in sputum supernatant en macrofagen.

Deel 2

1. Verschil tussen de maximum daling in FEV1, verschil in baseline ochtend of avond FEV1 op dag 1-14 na RV16 tussen gezonde vrijwilligers en astmapatienten.
2. Effecten op Asthma Control Diary (ACD) en Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey - 21 question version (WURSS-21).
3. Andere immunologische parameters, zoals cellulaire influx in BAL (neutrofielen, eosinofielen, basofielen, T cellen, B cellen, macrofagen, NK cellen) en de productie van inflammatoire mediators.
4. Bepalen van correlaties tussen de ILC populaties in de longen en klinische parameters, zoals de maximum daling in FEV1, verschil in baseline ochtend of

avond FEV1 op dag 1-14 na RV16, ACD and WURSS-21.

5. Bepaling van RV16 specifieke B cellen.

6. Bepalen van de oxidatieve stress reactie in sputum supernatant en macrofagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een erg heterogene ziekte en recente studies hebben verschillende fenotypes geïdentificeerd. Veel patienten hebben vaak last van exacerbaties. De meeste van deze exacerbaties hebben een virale etiologie en rinovirus is het meest voorkomende pathogen. De onderliggende mechanismes van de verschillende fenotypes en de astma exacerbaties is nog onbekend. Recent hebben wij een nieuw cel type, type 2 innate lymfoide cellen (ILC2), ontdekt die snel grote hoeveelheden IL-5, IL-9 en IL-13 kunnen maken na activatie. In muizen studies zijn deze cellen crucial gebleken bij astma en astma exacerbaties. ILC2s kunnen een belangrijke schakel zijn in de type 2 reactie bij astma en astma exacerbaties. Deze cellen worden aangestuurd door IL-33, IL-25 en TSLP dat geproduceerd wordt door bronchiale epitheel cellen.

Doel van het onderzoek

Met deze studie willen we bepalen of de ILC populaties in de longen van astmapatienten verschillen bij verschillende fenotypes en van gezonde vrijwilligers. Ook willen we bestuderen hoe ze aangestuurd worden door bronchiale epitheelcellen en hoe dit beïnvloed wordt gedurende een rinovirus infectie.

Onderzoeksopzet

Deel 1:

Na screening zal er bij de vrijwilligers 1x bloed afgenomen worden en wordt er 1 bronchoscope gedaan. Tijdens de bronchoscope wordt een lavage gedaan, er wordt met een borsteltje wat epitheel afgeschraapt en er worden bipten genomen.

Deel 2:

Na de screening zullen de vrijwilligers 2x een bronchoscope ondergaan. Tijdens de bronchoscope wordt een lavage gedaan, er wordt met een borsteltje wat epitheel afgeschraapt en er worden bipten genomen. Dit gebeurt 5 dagen voor en 2 dagen na infectie met RV16. Verder zal er op dag -5, 2, 14 en 6-8 weken na

RV16 infectie bloed afgenomen worden en worden er longfunctie testen gedaan. Optioneel wordt er op dag -1 en 6 een sputuminductie gedaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij deel 2 krijgen alle vrijwilligers een RV16 infectie.

Inschatting van belasting en risico

Deel 1:

2 bezoeken, 2x bloedafname, 2x longfunctie testen en 1x een bronchoscopie

Deel 2:

6 bezoeken, 5x bloedafname, 5x longfunctie testen, 2x bronchoscopie, 1x toediening RV16 en gedurende 3 weken dagelijks bijhouden van dagboek over astma en verkoudheidsklachten.

2 optionele bezoeken waarbij een sputuminductie gedaan wordt.

De bronchoscopie, waarbij bronchoalveolaire lavage vloeistof, brushes en bipten worden afgenomen, is een invasieve behandeling die - ondanks de verdoving met lidocaine - een onaangenaam gevoel kan geven en die aanleiding kan geven tot een droge hoest en keelpijn. Bij het borstelen van de luchtwegwand en het nemen van bipten kan een oppervlakkige bloeding ontstaan die in het algemeen snel stelpt.

Experimentele infectie met RV16 zal aanleiding geven tot verkoudheidsklachten, mogelijk in mindere mate bij de gezonde vrijwilligers. RV16 infectie kan leiden tot tijdelijke verergering van de astmaklachten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

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)

Astmapatiënten deel 1 :

Patiënten met laat astma dat startte na 18 jaar met veel eosinofielen.

Stabiel op astma medicatie, geen exacerbatie of verandering in astma medicatie gedurende de laatste 4 weken.

Niet rokend of gestopt met roken (<10py) als de patiënt ten minste 12% toename van FEV1 heeft na inhalatie van 400 µg salbutamol heeft.

Sputum eosinofilie >3%.

Atopische en niet-atopische patiënten zullen onderscheiden worden op basis van totaal serum IgE. Atopie zal gedefinieerd worden door serum IgE ≥ 100 .;Astmapatiënten deel 2:

Tussen de 18-50 tijdens het screeningsbezoek

Voorgeschiedenis van periodes van kortademigheid en piepen

Gecontroleerde astma volgens de criteria van the Global Initiative for Asthma

Niet rokend of meer dan 12 maanden gestopt en minder dan 5 PY

Klinisch stabiel, geen astma aanval gedurende de laatste 6 weken voorafgaand aan de studie

Gebruik van een stabiele dosis ICS equivalent aan ≤ 500 mcg/dag fluticasone propionate

Uitgangswaarde FEV1 > 80% van voorspeld

MeBr provocatie met PC20 < 9.8 mg/ml

Positieve reactie op de huidtest tegen een van de 12 gebruikelijke

luchtwegallergenen;Gezonde proefpersonen:

Tussen de 18-65 tijdens het screeningsbezoek

Niet rokend of meer dan 12 maanden gestopt en minder dan 5 PY

Uitgangswaarde FEV1 > 80% van voorspeld

MeBr provocatie met PC20 > 9.8 mg/ml

Geen gebruik van corticosteroiden gedurende 8 weken voor de studie

Geen geschiedenis van longziekten of andere relevante aandoeningen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor deel 1 en 2:

Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of een positieve zwangerschapstest hebben op visite 1

Deelname in een klinische geneesmiddelenstudie in de voorafgaande 30 dagen

Een (behandeling van) ziekte of aandoening die met de uitvoering van de studie kan beïnvloeden of dat een onacceptabel risico voor de patiënt vormt.; Voor deel 2 van de studie gelden de volgende additionele exclusie criteria:

Aanwezigheid van antistoffen tegen RV16 (>1:6) in het serum bij visite 1

Medische voorgeschiedenis van lage bloeddruk, flauwvallen, duizeligheid

Gebruik van hoge dosis ICS (>500 µg/dag fluticasone of equivalent). Gebruik van lage of medium dosis ICS (≤500 µg/dag fluticasone of equivalent) met of zonder bv LABA, LTRA is toegestaan.

Een astma exacerbatie in de 12 weken voorafgaand aan visite 1 waarvoor behandeling met systemische steroïden nodig was.

Roken, of mensen die korter dan een jaar gestopt zijn of meer dan 6 PY

Direct contact met jonge kinderen (< 2 jaar)

Bloeddonatie of bloedverlies van meer dan 450 ml in de 60 dagen voorafgaand aan visite 1 of geplande bloeddonatie gedurende de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-10-2015
Aantal proefpersonen: 46
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2015
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	ID
CCMO	NL48912.018.14
Ander register	NTR zal worden aangevraagd