

Op zoek naar de oorsprong van astma

Gepubliceerd: 05-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

1. Identificeren van de belangrijkste pathogenese van astma, ontstaan uit de luchtwegcellen. Dit wordt gedaan doormiddel van 'single-cell transcriptomics' van de verschillen celltypes in de biopten. Secundaire doelen: 2. Valideren van air-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ORIENT

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astmatische bronchitis, bronchitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, longfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, genetica, immuun, oorsprong

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het identificeren van belangrijke in vivo pathofysiologische aspecten en cel-cel interacties in astma, middels single-cell RNA sequencing.

Secundaire uitkomstmaten

Vragenlijsten: ELON, ACQ, kleine luchtweg dysfunctievragenlijst.

Spirometrie metingen: FEV1, FVC, FEF25, FEF50, FEF75, FEF 25-75.

Body box metingen: TLC, RV< FRC, VC, IVC, airway conductance, airway resistance.

Impulse oscillometrie: R5, R20, X5, R5-R20.

Huidpriktest voor allergieën.

Bloed: Hb, leukocyten en differentiatie, trombocyten. DNA en plasma, RNA, totaal IgE, phadiatop en CRP. PBMCs.

Provocatietest met methacholine.

HRCT scan

NO metingen bij verschillende flow snelheden.

Multiple breath Nitrogen Washout test.

Celtelling in sputum.

mRNA, microRNA, long non-coding RNA en DNA methylatie in luchtwegbiopten en brushes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een chronische luchtwegaandoening, die wordt gekenmerkt door luchtwegontsteking en kortademigheid. Astma is het gevolg van een overmatige afweerreactie tegen allergenen, zoals huisstofmijt. Hierbij spelen de epitheelcellen van de luchtwegen een grote rol. Deze cellen vormen de bekleding van de luchtwegen en hebben daarom een belangrijke barrièrefunctie. Dit voorkomt dat allerlei allergenen, bacteriën of virussen het longweefsel binnendringen. Bij prikkeling door bijvoorbeeld allergenen gaan de epitheelcellen stoffen produceren die het afweersysteem activeren. Hierdoor ontstaat een ontsteking in de luchtwegwand.

De beschikbare medicijnen tegen astma, corticosteroïden en luchtwegverwijders, bestrijden echter alleen de symptomen van de overmatige afweerreactie, maar niet de oorsprong. Bovendien zijn de symptomen in een aanzienlijk deel van de patiënten slecht onder controle te krijgen, waarbij sommigen zelfs ongevoelig zijn voor corticosteroïden. Voor de ontwikkeling van betere medicijnen die wél de oorzaak van de ontsteking aanpakken ontbreekt belangrijke kennis over verstoringen in het longepitheel bij astma.

Doel van het onderzoek

1. Identificeren van de belangrijkste pathogenese van astma, ontstaan uit de luchtwegcellen. Dit wordt gedaan doormiddel van 'single-cell transcriptomics' van de verschillen celltypes in de biopten.

Secundaire doelen:

2. Valideren van air-liquid interface en organoid in vitro cultures van de BEC (bronchial epithelial cell) met en zonder expositie van onder andere allergenen.
3. Relateren van moleculaire onderscheidende factoren met fenotypes van astma.
4. Integreren van single cell transcriptomics and eQTLs.

Onderzoeksopzet

Er zullen 78 deelnemers, 52 met astma waarvan de helft stopt met medicatie, de andere helft niet, en 26 deelnemers zonder luchtwegaandoening, geïnccludeerd worden in een cross-sectionele opzet.

Ze ondergaan uitgebreide longfunctiemetingen, een CT-scan, bloedafname, ECG, sputuminductie en uiteindelijk een bronchoscopie tijdens sedatie.

Tijdens die bronchoscopie zullen er neusbrushes, een bronchusspoeling, luchtwegbrushes en luchtwegbiopten afgenomen worden.

Inschatting van belasting en risico

1. Verergering van astma klachten.
2. Benauwdheid tijdens sputuminductie of provocatietest
3. Bronchospasme tijdens bronchoscopie of desaturatie.

1. Ervaring is dat in een stabiele situatie vaak tijdelijk gestopt kan worden, vooral met gebruik van B2-agonisten. De deelnemers die stoppen doen voor het stoppen een spirometrie. Als de FEV1 (meest gebruikte uitkomst voor longfunctie) met 15% daalt, kunnen deelnemers niet verder deelnemen aan de studie.
2. Dit kan verholpen worden met salbutamol, wat bij klachten aangeboden wordt.
3. Bij een bronchospasme zal het onderzoek gestaakt worden zo nodig wordt er luchtwegverruimende medicatie gegeven worden. Er kan zuurstof gegeven worden om desatureren te verminderden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

Groep 1: Deelnemers met astma, in GINA stap 1-3, die stoppen met medicatie:

- Leeftijd tussen 18 en 65
- Gedocumenteerde bestaande diagnose astma (verbetering FEV1 van 12% of meer en 200 ml na inhalatie van 800 µg of methacholinedrempel <8 mg/ml
- Gebruik van lage of middelmatige dosis inhalatie corticosteroiden en of klachten van piepen, hoesten, benauwdheid of regelmatig gebruik van B2 antagonisten eens per week gedurende twee maanden.

Groep 2: Deelnemers met astma die medicatie continueren

Deelnemers zonder astma

- Leeftijd tussen 18 en 65
- Gedocumenteerde bestaande diagnose astma (verbetering FEV1 van 12% of meer en 200 ml na inhalatie van 800 µg of methacholinedrempel <8 mg/ml
- Gebruik van inhalatie of orale corticosteroiden.

Groep 3: deelnemers zonder astma:

- Leeftijd tussen 18 en 65
- Geen voorgeschiedenis van astma
- Geen gebruik van inhalatiecorticosteroiden of B2 voor een periode langer dan 1 maand.
- Geen klachten van piepen, nachtelijke benauwdheid of bronchiale hyperreactiviteit.
- PC20 methacholine > 8 mg/ml, FEV1/FVC >70% en FEV1 > 80%.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- FEV1 < 1.2L
- Afname van 15% in FEV1 na stoppen met medicatie.
- Deelnemers kunnen zich houden aan gemaakte studiegerelateerde afspraken.
- Deelnemer kan informed consent geven.
- Bovenste luchtweginfectie minder dan 6 weken voor aanvang.
- Acute infecties zoals blaasontstekingen/pyelonephritis, hepatitis, pneumonie.
- Maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van plaveiselcel of basaal cel carcinoom van de huid.
- Bekend middelenmisbruik (drugs, alcohol).
- Zwangerschap of kans op zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-02-2020
Aantal proefpersonen:	78
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2021
Soort:	Amendement
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
Ander register	NL201900308
CCMO	NL69765.042.19