

Pathogenese van community-acquired pneumonie, COPD en CF: mechanisme van inflammatie en de rol van Th17 differentiatie

Gepubliceerd: 23-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Vaststellen of Th17 cellen een centrale rol spelen in de pathogenese van COPD, CF en pneumonie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35420

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CCCP

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

longinfectie, luchtweg inflammatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: via de afdeling Longziekten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: inflammatie, longaandoening, Th17

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om te beoordelen of de TH17 cellijn een centrale rol vervult in de pathogenese van COPD, CF en CAP, wordt:

(a) De cytokine produktie van de geactiveerde T-cellen in de longen van COPD en CF patienten geanalyseerd, en vergeleken met de cytokine produktie door geactiveerde T-cellen die betrokken zijn bij de afweerrespons bij CAP en gezonde individuen.

(b) De cytokine produktie van memory T-cellen in het perifere bloed van COPD en CF patienten geanalyseerd, en vergeleken met de cytokine produktie door geactiveerde T-cellen die betrokken zijn bij de afweerrespons bij CAP en gezonde individuen.

(c) Geanalyseerd of naieve T-cellen van COPD en CF patienten gepredisponeerd zijn tot Th17 polarisatie, vergeleken met naieve T-cellen van controle groepen.

Secundaire uitkomstmaten

Correleert Th17 activiteit met de aanwezigheid van autoreactieve B-cellen bij COPD. Hiervoor zal:

(a) De aanwezigheid van auto-antilichamen bij COPD patiënten bepaald worden

(b) Het repertoire van B-cellen, zoals aanwezig in de longen van COPD patiënten, vergeleken worden met B-cellen die betrokken zijn bij de afweerrespons bij CAP.

(c) De aanwezigheid van Th17 differentiatie gecorreleerd worden met de aanwezigheid van auto-immuun B-cellen

Treedt er een verschillende afweerrespons op bij patiënten met een pneumococcal pneumonie vergeleken met een pneumonie veroorzaakt door een atypisch pathogeen?

Daarvoor zal de aanwezigheid van Th17 cellen en cytokine productie door geactiveerde T-cellen gecorreleerd worden met de aanwezigheid van de verschillende pathogenen die een pneumonie veroorzaken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Community acquired pneumonie (CAP) blijft een veel voorkomende en ernstige aandoening, ondanks het gebruik van antibiotica. Er bestaat nog veel onduidelijkheid in de pathogenese van deze dodelijke infectieziekte. Waarom kunnen sommige individuen gemakkelijk blootstelling aan kleine hoeveelheden pathogene microorganismen doorstaan en gezond blijven, terwijl anderen een ernstige infectie oplopen. Een aantal factoren zijn bekend die invloed uitoefenen op de ontvankelijkheid van de gastheer voor pathogene microorganismen, zoals leeftijd, ernst van ziekte ten tijde van presentatie, locale en systemische immuunstatus. Studies bij muizen hebben laten zien dat overleving sterk gecorreleerd was met een sterke inflammatoire respons vroeg in

het stadium van infectie. Terwijl sterfte gecorreleerd was met een initieel falen van de immuunrespons van de gastheer, waardoor een nog krachtigere inflammatoire respons optrad in het latere verloop van de infectie, met weefselschade, shock en sterfte als gevolg.

Recentelijk is een nieuwe lijn van effector T-cellen ontdekt, genaamd Th17, die het pro-inflammatoir cytokine IL-17 produceert. Deze cellen controleren een brede range aan infecties op het mucosale oppervlakte. Steeds meer data laten zien dat Th17 zeer waarschijnlijk een essentiële rol speelt in het verdedigingsmechanisme van de gastheer tegen extracellulaire bacterien door inductie van neutrofiel-gemedieerde immuunresponsen en door regulatie van cellulair-gemedieerde immuniteit.

IL-17 lijkt tevens betrokken te zijn bij de pathogenese van auto-immuunziektes, zoals systemische lupus erythematosus (SLE) en reumatoïde arthritis (RA), maar ook bij ziekte pathologie als allergisch astma, chronische bronchitis, cystic fibrosis (CF) en chronisch obstructief longlijden (COPD). COPD wordt gekenmerkt door progressieve beperking van expiratoire luchtflow ten gevolge van langdurige blootstelling aan sigarettenrook. De cytokinen IL-6 en IL-17 zijn verantwoordelijk voor mucusproductie door gobletcellen van het luchtwegepitheel. Exacerbaties van COPD worden geassocieerd met toename van mucusproductie en verhoogde aantallen van neutrofielen in de luchtwegen, zeer waarschijnlijk aangetrokken door IL-1b en IL-17 afhankelijke mechanismen. COPD vertoont overeenkomsten met autoimmuunziektes, zoals RA, met een mogelijke centrale rol voor TH17 cellen, tegen nieuw gecreeërde of veranderde epitopen, geïnduceerd door sigarettenrook.

De pathofysiologie van cystic fibrosis wordt gekenmerkt door chronische luchtweg infectie en inflammatie die vroeg in het leven start. Dit leidt tot een progressieve achteruitgang in longfunctie, schade van de luchtwegen en, uiteindelijk, tot de dood. De mechanismen die leiden tot de ontwikkeling van een chronische neutrofiële inflammatoire respons, en de uiteindelijke destructie van de long blijven onduidelijk. Een studie, die recentelijk is uitgevoerd, laat zien dat IL-17 concentraties opvallend verhoogd waren in sputum van 8 CF patienten die behandeld werden voor een exacerbatie. In deze studie, proberen we de rol van de functie van de Th17 lijn in de pathogenese van COPD, CF en CAP te verhelderen. Daarvoor zal de inflammatoire respons bij patienten met COPD, CAP en CF bestudeerd worden in verschillend materiaal, als perifeer bloed, bronchoalveolaire lavage, sputum en longweefsel verkregen door middel van longtransplantatie. Door het uitvoeren van een dergelijke studie bij mensen, kunnen de resultaten onder meer vergeleken worden met de resultaten verkregen in muizen

Als blijkt dat een sterke inflammatoire respons in geval van een CAP leidt tot een slechte prognose, dan zou dat kunnen betekenen dat er een indicatie bestaat om anti-inflammatoire therapie te starten naast antibiotische therapie. Als IL-17 beschouwd wordt als een belangrijke pathogene factor voor cellulair gemedieerde inflammatie bij CAP, dan zou IL-17 een cellijn kunnen zijn waartegen toekomstige therapieën ontwikkeld kunnen worden.

Hetzelfde geldt natuurlijk als IL-17 een cruciale rol speelt in het persisteren

van een chronische inflammatie bij COPD en CF.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of Th17 cellen een centrale rol spelen in de pathogenese van COPD, CF en pneumonie.

Onderzoeksopzet

De studie wordt opgezet als een prospectieve cohort studie met een observationele design.

Inschatting van belasting en risico

Perifere bloedafname

Dit is een routine procedure, die wordt uitgevoerd bij vele patienten. Mogelijke bijwerkingen zijn een vaso-vagale collaps of hematoom.

Bronchoscopie

Longartsen maken zeer frequent gebruik van bronchoscopisch onderzoek ter verkrijging van materiaal van de luchtwegen voor divers onderzoek. Over het algemeen is het een veilige procedure. Tijdens de uitvoering van een bronchoalveolaire lavage (BAL) kan de patient last krijgen van hoestklachten en enkele uren na het onderzoek koorts ontwikkelen, die vanzelf weer verdwijnt. Soms kan patient tijdelijk hypoxemisch worden, dit wordt gemeten door middel van een pulseoximeter tijdens het onderzoek. In dit geval zal extra zuurstof aan de patient gegeven worden of zal het onderzoek beëindigd worden, waarna de hypoxemie weer snel normaliseert. Na een endobronchiale mucosale biopsie kan enig bloedverlies optreden, wat snel weer spontaan verdwijnt. Een search op pubmed leverde 384 artikels op, waarbij een BAL uitgevoerd werd bij gezonde vrijwilligers. Data van deze literatuur toonde aan dat BAL een veilige procedure was in deze groep.

Dit onderzoek levert geen direct voordeel op voor de individuele patiënt op de korte termijn.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

postbus 2040 3000 CA Rotterdam
3000 CA Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

postbus 2040 3000 CA Rotterdam
3000 CA Rotterdam
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle patiënten met COPD, CF of CAP worden gevraagd mee te doen aan de studie.
COPD

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Diagnose van COPD volgens de GOLD criteria ($FEV_1/FVC < 70\%$), classificatie in GOLD II (FEV_1 50-70% voorspeld) of GOLD III (FEV_1 30- 50% voorspeld). In geval van een longtransplantatie: GOLD IV ($FEV_1 < 30\%$ voorspeld).
- Stabiele ziekte. Patiënten dienen binnen een maand van inclusie geen COPD exacerbatie of luchtweginfectie doorgemaakt te hebben en geen antibiotica of prednison te hebben gebruikt in deze periode.;Als patiënten een longtransplantatie ondergaan, zal gevraagd worden of hun verwijderde longen gebruikt kunnen worden voor dit onderzoek;Community-acquired pneumonie
- Leeftijd ≥ 18 jaar

- Kliniek van CAP: koorts, kortademigheid, hoesten, pleurale pijn en nieuwe consolidaties op de X-thorax.
- Normoxemisch
- In geval van hypoxemie (O₂ saturatie < 92%), worden patienten alleen geïncubeerd als zij geïntubeerd en mechanisch beademd worden vanwege respiratoire insufficiëntie. ;Cystic fibrosis
- Leeftijd >= 18 jaar
- Diagnose van CF bevestigd door zweet-test en/of DNA analyse en/of electrofysiologische testen
- Stabiele fase (geen teken van exacerbatie)
- fase van exacerbatie: gekenmerkt door toename van hoestklachten, sputumproductie, kortademigheid en/of vermoeidheid;In sommige omstandigheden zullen kinderen gevraagd worden mee te doen met dit onderzoek. Het gaat om kinderen waarbij om klinische redenen een bronchoscopisch onderzoek uitgevoerd moet worden. In zo'n geval zullen we het kind en/of de ouders vragen of er tijdens deze procedure extra materiaal in de vorm van een lavage afgenomen kan worden. ;Als patienten een longtransplantatie zullen ondergaan, zal aan hen gevraagd worden of zij materiaal van hun verwijderde longen beschikbaar willen stellen voor dit onderzoek.;Gezonde individuen
- Leeftijd >= 18 jaar
- Geen teken van ziekte
- Normale longfunctie
- Normale X-thorax;In geval dat kinderen met CF < 18 jaar geïncubeerd worden, zullen leeftijd gemaakte kinderen als controle gezocht worden, die geen tekenen vertonen van luchtweginflammatie of infectie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

CAP:

-hypoxemie (O₂ saturatie < 92%), tenzij patienten geïntubeerd en mechanisch beademd worden vanwege respiratoire insufficiëntie. ;COPD:

Patienten dienen binnen een maand van inclusie geen COPD exacerbatie of luchtweginfectie doorgemaakt te hebben en geen antibiotica of prednison te hebben gebruikt in deze periode

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-02-2009
Aantal proefpersonen:	135
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

NL24816.078.08