

Associaties van circulerende elastine afbraakproducten (iso) desmosine met andere bloed biomarkers, CT-densitometrie, arteriële stijfheid, longfunctieparameters en koper in uitademingslucht

Gepubliceerd: 08-01-2019 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Evalueren of CT-longdensitometrie en PWV associëren met plasma DES concentraties. Daarnaast willen we vaststellen of bepaalde andere laboratoriumbepalingen in het bloed en gecondenseerde uitademingsdamp correleren met plasma DES.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Correlatie van densitometrie, pulse wave velocity en desmosinegehalte

Aandoening

- Overige aandoening
- Luchtwegaandoeningen NEG
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

COPD, Emfyseem

Aandoening

Longparenchym: emfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici ,GlaxoSmithKline,R&D rekening Longartsen CWZ

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Densitometrie, Desmosine, Pulse wave velocity

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

- Correlatie van pDES gehalte met CT-longdensitometrie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Correlatie van pDES gehalte met PWV
- Correlatie van pDES gehalte met longfunctie testen
- Correlatie van pDES gehalte met bloedbiomarkers
- Correlatie van pDES gehalte met koper concentratie in uitademingsdampcondensaat
- Correlatie van pDES gehalte met mate van vaatverkalking ter plaatse van de arteria carotis siphon
- Correlatie van overige biomarkers met elkaar, CT-longdensitometrie, PWV, longfunctietesten en mate van vaatverkalking t.p.v. de a. carotis siphon

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is een heterogene ziekte die gedefinieerd wordt door de aanwezigheid van een chronische luchtwegobstructie. Meerdere pathologische mechanismen kunnen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van COPD. Longemfyseem is het COPD fenotype dat gekenmerkt wordt door destructie van longparenchym veroorzaakt door een protease/antiprotease disbalans resulterend in versnelde afbraak van elastine vezels.

De aanmaak van elastine vezels in de longen vindt vrijwel alleen plaats rondom de geboorte [2022748]. De elastine precursor tropoelastine, wordt allereerst gesynthetiseerd door verschillende celtypen en [1] tropoelastine monomeren fuseren vervolgens tot polymeren. De tropoelastine polymeren worden nadien onder invloed van het koper-afhankelijke enzym lysyl-oxidase gecrosslinkt tot mature elastine-vezels [1]. Tijdens dit crosslinken worden desmosine en isodesmosine (gezamenlijk afgekort als DES) gevormd. Bij het proces van elastine degradatie komt DES vrij in de extracellulaire matrix, lekt naar de bloedbaan en is meetbaar in het plasma (pDES). De hoogte van pDES reflecteert de activiteit van het elastine degradatie proces. Bij aandoeningen die gekenmerkt worden door versnelde elastine afbraak, zoals COPD, is de pDES concentratie verhoogd [2].

Momenteel vormt longfunctie onderzoek de basis van de diagnostiek en follow up bij COPD. De laatste jaren is densitometrie meting middels CT scan een betrouwbare methodiek geworden om de mate van destructie van het longparenchym, ofwel de mate van longemfyseem, te kwantificeren [4]. Hierbij wordt de dichtheid van het longweefsel berekend en vergeleken met de dichtheid van gezond longweefsel. We verwachten dat er een correlatie is tussen de hoogte van het pDES en de mate van longdestructie gemeten met densitometrie en longfunctie onderzoeken.

Elastine bevindt zich niet alleen in de longen maar in alle dynamische weefsels van het lichaam en dus ook in het cardiovasculaire systeem. De afbraak van elastine leidt tot schade aan de bloedvaten en daardoor tot een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [3]. Arterial stiffness is verhoogd bij COPD patiënten en is gecorreleerd met de ernst van het longemfyseem [5, 6]. De vaatstijfheid kan worden weerspiegeld door de 'Pulse Wave Velocity' (PWV). Dit is een meetmethode waarbij de pulse wave van de a.carotis en de pulse wave van de a.femoralis worden gemeten. Het tijdsverschil tussen de twee golven geeft informatie over de elasticiteit van de aorta. Dit is een goede predictor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Aangezien elastine afbraak leidt tot een toename van de arterial stiffness, verwachten we dat er een correlatie is tussen de hoogte van pDES en de PWV. Naast het correleren van pDES met de mate van verlies van elasticiteit in het pulmonale en vasculaire compartiment, willen we ook proberen biomarkers te identificeren die invloed hebben op het pDES-gehalte. Het uiteindelijke doel is

te onderzoeken of het mogelijk is deze biomarkers gunstig te beïnvloeden om zo de elastine degradatie te vertragen. Het afremmen van de elastine afbraaksnelheid zou een gunstig effect op de ziekteprogressie bij COPD kunnen hebben. Uit een eerder onderzoek van ons is gebleken dat vitamine K omgekeerd gecorreleerd is met pDES. Mogelijk dat het verbeteren van de vitamine K status door vitamine K suppletie ook pDES zou doen laten dalen. In het huidige onderzoek willen we ook de invloed van andere stoffen dan vitamine K, zoals bijvoorbeeld fosfaat, magnesium en koper, vitamine D, op pDES onderzoeken [7, 8, 9]. Tevens willen we onderzoeken of koper, als essentiële factor van lysyl oxidase, in de longen van emfyseem patiënten verlaagd is, zoals we vermoeden, en of koper in uitademingsdamp gecorreleerd is aan pDES en CT-longdensitometrie [10].

Doel van het onderzoek

Evaluëren of CT-longdensitometrie en PWV associëren met plasma DES concentraties. Daarnaast willen we vaststellen of bepaalde andere laboratoriumbepalingen in het bloed en gecondenseerde uitademingsdamp correleren met plasma DES.

Onderzoeksopzet

Descriptieve cross sectionele studie

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100
Nijmegen 6532SZ
NL

Wetenschappelijk

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100

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)

- COPD Gold I-IV en emfyseem op CT
- Wilsbekwame patiënten
- Leeftijd 18-75 jaar
- COPD gesteld volgens de GOLD criteria; FEV1/FVC ratio < 0.7 ,
voorgeschiedenis van nicotine abusius > 10 pack/years
- Radiologisch vastgesteld emfyseem
- In staat een CT scan te ondergaan
- In staat longfunctie onderzoek te ondergaan
- Bereid om bloed te prikken
- In staat ademhalingscondensaat collectie te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Instabiele cardiale situatie
- (actieve) maligniteit
- Interstitiële longziekte
- Status na longchirurgische ingreep (lobectomie/pneumectomie)
- Zwangerschap
- Alfa-1 antitrypsine deficiëntie (genotype MZ mag wel, maar PI*ZZ, PI*Z/nul en PI*nul/nul mag niet)

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: 05-12-2019

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL66498.091.18