

Biomarkers in het bloed en skeletspier voor de verbetering van virale myocarditis diagnostiek

Gepubliceerd: 07-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelen van dit project zijn dus het identificeren van biomarkers in het bloed en in skeletspier die het diagnosticeren van virale myocarditis bij patiënten kunnen verbeteren en de uitbreiding en verbetering van de virale diagnostiek in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Diagnostische biomarkers in virale myocarditis

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

virale hartinfectie, virale myocarditis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Industrie, Sanquin Bloedbank

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Diagnostiek, Virale myocarditis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is het verschil in biomarker profiel (in hart, bloed en skeletspier) tussen patiënten uit de virale myocarditis groep (en de potentiële subgroepen binnen deze groep) en uit de AMI groep, alsmede virustypering en titer in relatie tot pathofysiologie van deze (sub)groepen.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myocarditis (hartontsteking) is een ontstekingsziekte van het hart die kan leiden tot de sterfte van cardiomyocyten, het ontstaan van bindweefsel in het hart en uiteindelijk tot ernstig hartfunctie verlies, oftewel hartfalen. De meest voorkomende oorzaak van infectieuze myocarditis is een virale infectie. Er zijn thans zo'n 20 verschillende virussen beschreven die myocarditis kunnen veroorzaken. De pathofysiologie van virale myocarditis kenmerkt zich door ofwel directe virusgerelateerde schade aan het hart (het virus infecteert hartcellen en doodt deze) of schade doordat de reactie van het afweersysteem tegen het virus zich ook tegen de hartspier keert (auto-immuun schade). De klinische presentatie van patiënten met virale myocarditis is erg divers en varieert van milde kortademigheid en milde griepachtige klachten, tot pijn op de borst, specifieke afwijkingen op de ECG, acuut falen van het hart en soms plotselinge dood.

Deze grote variëteit in klinische presentatie maakt het stellen van de diagnose virale myocarditis moeilijk. Er zijn thans geen specifieke bloedmarkers voor virale myocarditis. Naast de anamnese kan de ECG en/of echocardiografie gebruikt worden om andere oorzaken van falen, zoals een acuut hartinfarct, klepfalen of congenitaal hartfalen uit te sluiten. Echter, virale myocarditis lijkt klinisch vaak sterk op een myocard infarct en patiënten kunnen zich presenteren met additionele infarct-achtige symptomen zoals ST-segment elevatie

op de ECG, wandbeweging stoornissen, en verhoogde troponine bloedlevels. In patiënten met infarct-achtige klachten wordt coronaire angiografie (CAG) het vaakst gebruikt om onderscheid te maken tussen virale myocarditis en een myocard infarct, waarbij een epicardiale coronaire arterie occlusie wijst op een myocard infarct. Echter, in ongeveer 4-9% van de patiënten met infarct-achtige klachten wordt geen coronair arterie occlusie gevonden met CAG. In de meeste van deze patiënten is een myocard infarct toch de oorzaak van de klachten. Dit wordt een myocard infarct met niet-geoccludeerde coronair arteriën (MINOCA) genoemd. In ongeveer een derde van deze patiënten is acute myocarditis de onderliggende oorzaak van de klachten. Er is daarom een klinische vraag om acute (virale) myocarditis en myocard infarcten goed te kunnen onderscheiden.

Echter, om de diagnose virale myocarditis te bevestigen is thans histologische analyse van bipten die uit het hart worden genomen (endomyocardiale bipten; EMB) noodzakelijk. Niettemin is de bruikbaarheid van EMB gelimiteerd. Virale myocarditis geeft namelijk een fragmentarisch ontstekingsbeeld in het hart. De kans dat de afwijking niet in het EMB zit is bijgevolg reëel. Daarom is het nemen van meerdere EMB (tot maximaal 5) noodzakelijk. Zelfs dan is er een kans op een vals-negatieve diagnose. Het nemen van EMB is geen sinecure voor de patiënt. Bij een dergelijke invasieve methode bestaat er altijd een kans op complicaties. Bovendien is het gebied waaruit bipten kunnen worden genomen relatief klein, zodat op meerdere tijdstippen bipten niet wordt gedaan. Dit maakt het volgen van de ziekte of het meten van therapie effecten moeilijk. Daarom, voor een beter klinisch management van virale myocarditis is uitbreiding van het diagnostisch repertoire noodzakelijk: 1) voor een meer accurate en minder belastende diagnose; 2) als leidraad voor therapie en het monitoren van therapie effecten. We hebben recent een verhoogde infiltratie van lymfocyten gevonden in de quadriceps skeletspier, verkregen bij obductie, in patiënten met virale myocarditis en in een virale myocarditis muismodel. Dit wijst erop dat skeletspier een perifere spiegel is van ontsteking in het hart in virale myocarditis. Bovendien kunnen veel virussen die virale myocarditis veroorzaken ook skeletspier infecteren, wat erop zou kunnen duiden dat skeletspier analyse naast ontsteking iets zou kunnen zeggen over virale infectie in het hart.

Deze resultaten wijzen erop dat skeletspier de afwijkingen in het hart bij virale myocarditis reflecteert en dat skeletspier bipten potentieel een selectief diagnosticum kunnen zijn voor virale myocarditis.

Tevens is de virale diagnostiek in patiënten met virale myocarditis thans gelimiteerd. Ofschoon er tot nu toe meer dan 20 verschillende virussen zijn beschreven die myocarditis kunnen veroorzaken worden deze patiënten getest voor slechts enkele virustypen. Ook is kennis omtrent de mogelijke invloed van het virustype op het ziekteverloop van virale myocarditis tot nu toe afwezig. Vandaar dat er ook behoefte is aan een verbeterde virus diagnostiek bij patiënten met virale myocarditis.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen van dit project zijn dus het identificeren van biomarkers in het bloed en in skeletspier die het diagnosticeren van virale myocarditis bij patiënten kunnen verbeteren en de uitbreiding en verbetering van de virale diagnostiek in deze patiënten. Echter, in de analyse van de skeletspierbipten van de eerste 20 patiënten hebben we niet de verwachte verhoogde ontsteking waargenomen. Daarom zijn we tot nader order vanaf 27-2-2019 gestopt met het afnemen van skeletspierbipten van de virale myocarditis patiënten. We zullen ons in het vervolg van het onderzoek dus focussen op biomarkers in het bloed.

Onderzoeksopzet

Het studie ontwerp is als volgt:

Patiënt selectie: Patiënten die zich bij de afdeling Cardiologie van het VUmc presenteren met verdacht virale myocarditis (hebben griepachtige symptomen gecombineerd met een acuut verlies van hartfunctie) en die voldoen aan de ESC/ACC positie verklaring voor het nemen van EMB zullen worden gevraagd te participeren in deze studie (virale myocarditis groep).

Omdat we onderscheidende biomarkers nodig hebben willen we ook bloed afnemen van patiënten die ontsteking in het hart hebben ontwikkeld door een andere oorzaak, i.e. patiënten met een acuut myocard infarct (AMI). In AMI wordt ook hartschade en hartontsteking geïnduceerd, echter niet als gevolg van een virale infectie maar als gevolg van verminderde bloedtoevoer naar het hart. Daarom zullen patiënten die zich bij de afdeling Cardiologie melden met een AMI ook worden gevraagd te participeren in dit onderzoek (AMI groep). Dit zijn patiënten met CAG-bewezen epicardiale coronair occlusie wijzend op een AMI. Omdat virale myocarditis sterk kan lijken op AMI, zullen we ook patiënten includeren die zich presenteren met infarct-achtige klachten, maar die geen epicardiale coronair arterie occlusie vertonen bij CAG. Deze patiënten zullen op geleide van MRI analyse vervolgens worden geclassificeerd als AMI (in geval van MINOCA) of als (virale) myocarditis.

Studiegerelateerde handelingen: Van alle patiënten die meedoen met de studie zullen 3 extra buizen bloed worden afgenomen. Dit zal plaatsvinden binnen 0 tot 2 dagen na opname in het ziekenhuis. We plannen om dit (zoveel mogelijk) samen te laten vallen met het tijdstip waarop bloed wordt afgenomen voor de diagnostiek. Van patiënten waarbij een CAG wordt gemaakt willen we bloed afnemen kort na de CAG procedure. Tevens zal patiënten in de virale myocarditis groep worden gevraagd een faeces sample af te staan.

Na ongeveer 6 maanden follow-up, zullen patiënten in de virale myocarditis worden gevraagd om nogmaals 3 buizen bloed af te staan.

Een bloed sample zal worden opgevangen in een stolbuis om serum te verkrijgen, twee bloed samples zullen worden opgevangen in EDTA-gecoate buizen voor de isolatie van plasma en perifere mononucleaire bloed cellen (PBMCs). Serum en plasma zal worden ge-aliquot en opgeslagen bij -80°C. De PBMCs zullen ook worden opgeslagen in vloeibare stikstof. Faeces samples zullen worden verzameld in *stool containers* en worden opgeslagen bij -20°C. Een skeletspier bipt zal

onmiddellijk worden ingevroren (-80°C) voor virale PCR en een zal meteen worden gefixeerd in formaline voor (immuno)histochemische biomarker onderzoek. Alle samples zullen een experimentele code ontvangen voor ze worden opgeslagen. Materiaal van de EMB, die op medische gronden voor diagnose zijn afgenomen, dat over is na het diagnostische proces zal worden gebruikt voor biomarker analyse en virale diagnose. In theorie ontstaan zo 2 groepen binnen de virale myocarditis groep: 1) patiënten met symptomen van virale myocarditis dat wordt bevestigd door EMB analyse, 2) patiënten met symptomen van virale myocarditis, maar met negatieve EMB (deze patiënten kunnen virale myocarditis hebben, maar met vals-negatieve EMB of ze hebben ondanks de symptomen geen virale myocarditis).

Veelbelovende biomarkers geïdentificeerd in verschillende muismodellen die we thans aan het bestuderen zijn, zullen worden geanalyseerd in de patiënten met verdacht of bevestigde virale myocarditis. Daarnaast zullen de bevindingen in de quadriceps spier en het hart, die we bij autopsie hebben verkregen worden geanalyseerd in de levende patiënt. In muizen induceren we verschillende manifestaties van virale myocarditis i.e. acute en chronische(auto-immune) myocarditis. We gebruiken hiervoor Coxsackievirus B3 en Parvovirus B19; twee virussen die het meest frequent virale myocarditis lijken te veroorzaken in mensen. In deze modellen zullen we in het bloed en skeletspier analyseren voor biomarkers die in staat zijn om virale myocarditis te diagnosticeren in verschillende stadia van de ziekte. Biomarkers in bloed/skeletspier zullen worden vergeleken met hartfunctie metingen, histologische afwijkingen in het hart, virus titer, en het voorkomen en de heftigheid van auto-immuniteit. Veelbelovende biomarkers die in de muismodellen zijn geïdentificeerd zullen worden geanalyseerd in het bloed, skeletspier en EMB van patiënten in de virale myocarditis groep. Hierbij zullen biomarkers in bloed/skeletspier worden vergeleken met hartfunctie metingen, ECG, (immuno)histologische analyse van EBM en data uit routine bloed bepalingen (hemoglobine, bloedceltellingen, elektrolyten, bloedgasen, cardiale troponins, CK-MB, CRP). Daarnaast zullen deze biomarkers worden vergeleken tussen de twee (mogelijke) groepen binnen de virale myocarditis groep en de AMI groep.

Voor de uitbreiding en verbetering van de virale diagnostiek zullen we virustype en titer bepalen in het bloed, faeces en EMB. Ook hier zal de data uit de virus diagnostiek worden vergeleken met hartfunctiemetingen, ECG, (immuno)histologische analyse van EMB en data uit de routine bloed diagnostiek. Bovendien zullen deze data worden vergeleken tussen de verschillende patiënten groepen en met de verschillende geanalyseerde biomarkers.

Veelbelovende biomarkers, geïdentificeerd in de virale myocarditis groep zullen vervolgens ook worden getest in de AMI groep. Op deze manier hopen we biomarkers te identificeren die we kunnen gebruiken om met hoge incidentie virale myocarditis te kunnen diagnosticeren en hopen we de virale diagnostiek in deze patiënten te verbeteren.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico voor patiënten zijn minimaal: alleen bloedafname.

Bij bloedafname zijn het optreden van locale ontsteking/stolling mogelijke bijeffecten, ofschoon deze zeer zeldzaam zijn. Bij skeletspier bipten zijn locale spierpijn, bloeduitstorting en een kleine kans op bloeding, infectie en lokaal een tijdelijk verdoofd gevoel mogelijke bijeffecten. Patiënten bij wie bijeffecten optreden zullen adequaat daarvoor worden behandeld.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

In de virale myocarditis groep zullen wilsbekwame patiënten worden geïnccludeerd die blijken geven van griep-achtige klachten in combinatie met acuut optredend hartfunctieverlies, indicatief voor virale myocarditis en die voldoen aan de ESC/ACC verklaring voor endomyocardiale hartbiopten. In de AMI groep (controles) zullen wilsbekwame patiënten worden geïnccludeerd met een acuut myocard infarct.;In de controle groep zullen patiënten worden geïnccludeerd die zich presenteren met een acuut hartinfarct. Omdat de klinische presentatie van virale myocarditis erg kan lijken op een hartinfarct zullen we ook patiënten includeren die zich presenteren met hartinfarct-achtige klachten, maar die geen epicardiale coronaire occlusie vertonen bij coronaire angiografie. Deze patiënten zullen op geleide van subsequeante MRI analyse worden geclassificeerd als AMI (myocardinfarct met niet-geoccludeerde coronair arteriën (MINOCA)) of als myocarditis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In de virale myocarditis groep zijn de voornaamste exclusie criteria: het hebben van een acuut hartinfarct en angst voor de MRI. In de AMI groep zijn de voornaamste exclusie criteria: het hebben van een virale infectie (inclusief HIV). In beide groepen zijn het gebruik van prednisolon en wilsonbekwaamheid exclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-12-2013
Aantal proefpersonen: 200
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2020
Soort: Amendement
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	NL39662.029.13