

Autoimmuun respons als oorzaak van late symptomen in patiënten met virale encefalitis

Gepubliceerd: 13-12-2019 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

1. Hoofddoel: Inzicht krijgen in de oorzaken van de secundair verslechtering of het niet herstellen na een virale encefalitis door middel van het bestuderen van immuun systeem activatie en productie van auto-antistoffen. 2. Het in kaart brengen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55224

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARISE

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Virale infectieziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

"hersenontsteking", "Virale encefalitis, auto-immuun encefalitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting de Merel

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autoimmuun, Ontsteking, Virale encefalitis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Inzicht krijgen in de oorzaken van de secundair verslechtering of het niet herstellen na een virale encefalitis door middel van het bestuderen van immuun systeem activatie en productie van auto-antistoffen.

Secundaire uitkomstmaten

- Het aantal patiënten dat niet herstelt of verslechtert na een virale encefalitis
- Onderzoeken of de secundaire immuun respons in de hersenen voorspelt kan worden aan de hand van klinische karakteristieken bij presentatie, door bloed of liquor onderzoek, neuropsychologisch onderzoek en beeldvorming van de hersenen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Encefalitis is een ernstige ziekte die 800 patiënten per jaar in Nederland treft waarvan 10-20% van de patiënten het niet overleeft. Het kan worden veroorzaakt door virussen en bacteriën, maar ook door overactiviteit van het immuunsysteem. Van de mensen die een virale hersenontsteking overleven heeft ongeveer de helft last van restverschijnselen, het gaat daarbij met name om geheugen- en gedragsstoornissen. Een deel van de patiënten knapt niet op of verslechtert zelfs nadat ze de eerste fase van de ziekte hebben doorstaan. De veronderstelling is dat door een late reactie van het immuunsysteem de hersenen opnieuw ontstoken raken. Patiënten krijgen dan weken na de hersenontsteking opnieuw geheugen- en gedragsstoornissen, maar ook kunnen er bewegingsstoornissen en epilepsie aanvallen optreden. Onze theorie is dat door beschadiging van de hersenen tijdens de virale

hersenenontsteking, zenuw-specifieke eiwitten in de bloedbaan terechtkomen (zie figuur). Het immuunsysteem herkent deze eiwitten soms niet als lichaamseigen omdat deze normaliter alleen binnen in de zenuwcellen aanwezig zijn, en maakt er een immuunreactie tegen. De zo ontstane antistoffen gaan vanuit het bloed weer de hersenen binnen en zorgen daar voor een nieuwe ontstekingsreactie die de normale functie van de hersenen belemmert. In case-reports is dit mechanisme al beschreven bij herpes encefalitis en Japanse encefalitis, waarbij anti-NMDA receptor antilichamen (een van de 7-10 antistoffen die geassocieerd zijn met auto-immuun neurologische aandoeningen) zijn aangetoond. Dit mechanisme is echter nooit bij een grotere groep patiënten bestudeerd. Daarnaast zijn de bestaande criteria voor een auto-immuun encefalitis momenteel vooral gebaseerd op de antistof bepalingen en reactie op immunotherapie, wat mogelijk het stellen van een diagnose vertraagd.

Doel van het onderzoek

1. Hoofddoel: Inzicht krijgen in de oorzaken van de secundair verslechtering of het niet herstellen na een virale encefalitis door middel van het bestuderen van immuun systeem activatie en productie van auto-antistoffen.
2. Het in kaart brengen van het aantal patiënten dat na een virale encephalitis verslechtert of niet herstelt.
3. Het in kaart brengen van de klinische karakteristieken en outcome parameters
4. Achterhalen of deze secundaire (immuun) respons voorspelt kan worden door klinische karakteristieken bij presentatie, door bloed of liquor onderzoek, neuropsychologisch onderzoek en beeldvorming van de hersenen

Onderzoeksopzet

Aan alle patiënten in het Amsterdam UMC bij wie door middel van een liquor punctie een virale encefalitis is aangetoond wordt gevraagd mee te doen aan het onderzoek en een schriftelijk informed consent zal worden vervaardigd. Onderzoekers van de studie zullen daarnaast telefonisch contact opnemen met ontslagen patiënten uit andere ziekenhuizen die zijn geïncludeerd in de IPACE biobank en die hebben aangegeven dat ze in de toekomst benaderd mogen worden voor onderzoeksprojecten. Aan deze patiënten zal worden gevraagd om mee te doen met de studie en na telefonisch toestemming van de patiënt zal schriftelijke patiëntinformatie worden toegestuurd. Het informed consent zal bij deze patiënten worden getekend in het Amsterdam UMC.

Om te onderzoeken wat voor immuunrespons er plaatsvindt na een virale encefalitis zullen wij bij deze patiënten laboratorium onderzoek verrichten, neurologisch onderzoek verrichten, een neuropsychologisch onderzoek afnemen en beeldvorming van de hersenen middels MRI. In het bloed en liquor meten we degeneratieve eiwitten zoals neuron specifieke enolase, S100, GFAP, Tau en NSE. Ook onderzoeken we op auto-antistoffen (LGI-1, anti-CASPR2, anti-NMDA, AMPAR,

anti-GABA, anti-Gly, DPPX, anti-GAD) en meten we cytokines die een maat zijn voor ontsteking.

Bij patiënten opgenomen in het Amsterdam UMC vindt tijdens opname na 1 week een bloedafname plaats en indien de klinische situatie het toelaat zal een neurologisch -en neuropsychologisch onderzoek worden afgenomen. Aan alle patiënten wordt gevraagd om in week 4 en in week 12 vanaf diagnose naar de polikliniek van het Amsterdam UMC te komen. Op de polikliniek wordt bloed afgenomen en ondergaan patiënten een neuropsychologisch onderzoek met vragenlijsten (Cognitive Basic Assessment Test set (COGBAT) of the Vienna Test System (VTS), Cognitive and emotional consequences of stroke (CLCE-24), Profiles of mood states (POMS), Research and development (RAND-36)). In week 12 krijgen de patiënten ook een MRI van de hersenen. Na 12 maanden wordt met de patiënt telefonisch contact opgenomen voor het invullen van een korte vragenlijst.

Inschatting van belasting en risico

Bij de deelnemers wordt driemaal bloed afgenomen. Het risico van verapunctie is verwaarloosbaar.

Iedere deelnemer krijgt een MRI scan van de hersenen. Het risico van een MRI is verwaarloosbaar.

Het beoordelen van het geheugen en cognitief functioneren wordt gedaan met een 1 tot 1,5 uur durend onderzoek

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Alle patiënten, van 16 jaar en ouder, met een virale encefalitis bewezen door PCR of serologie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een encefalitis van niet virale verwekker
- Recente neurochirurgie of neurotrauma, <3 maanden voor opname
- liquordrain in situ
- onvoldoende beheersing van Nederlandse taal
- ernstige cognitieve stoornis vooraf aan de encefalitiis episode

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-05-2020
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
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	NL69567.018.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-12-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely