

Spiergezondheid en vermoeidheid bij mensen met lange-termijn Covid-19 klachten en Myalgische Encefalomyelitis/Chronisch Vermoeidheid Syndroom

Gepubliceerd: 20-10-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Om inzicht te krijgen of skeletspieraanpassingen post-exertionele vermoeidheidsmalaise bij patiënten met PASC en ME/CFS kunnen verklaren, zal de huidige studie zich richten op de volgende doelstellingen: Primaire doelen: • Het bepalen van markers...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56099

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STOP PASC-ME/CFS

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

lange termijn Covid-19 klachten en chronische vermoeidheidssyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lang-COVID, ME/CFS, Ontsteking, Skeletspier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeksparementers/eindpunten

De onderzoeksparementers staan **hieronder vermeld. Een gedetailleerde beschrijving van de methodologie om deze parementers te bepalen is beschreven in de sectie over gegevens en statistische analyse (C1). De primaire uitkomstparementers zijn skeletspier- en bloeddeterminanten (zie 5.1.1). Secundaire uitkomstparementers omvatten inspanningstolerantie, maximale en submaximale parementers van aërobe functie (d.w.z. VO2max en lactaatrempel), intracellulaire metabolietconcentraties afgeleid van biopsieën, hartslagvariabiliteit en metingen van spieroxygenatie afgeleid via nabij-infraroodspectroscopie (NIRS). Verder zullen de relaties tussen de primaire en secundaire parementers worden onderzocht. De tests vinden plaats op vier verschillende dagen over een periode van veertien dagen. Omdat de meeste fysiologische parementers verschillend afhankelijk zijn van leeftijd, geslacht, fysieke activiteitsniveau en lichaamssamenstelling, zal dit gecorrigeerd worden door middel van onderzoekopzet (d.w.z. matching met gezonde controles en gelijkmatige verdeling van geslachten tussen groepen) en statistische analyses.

Hoofdonderzoeksparemeter/eindpunt

Primaire uitkomstparameters van deze studie zijn markers voor lokale en systemische inflammatie, mitochondriale ademhalingsfunctie en myokineconcentraties. Elk van deze variabelen zal worden beoordeeld via spierbiopsie van de vastus lateralis-spier en veneuze bloedmonsters.

De volgende primaire parameters zullen worden geëvalueerd:

Markers van lokale (spier) en systemische (veneuze bloed) ontsteking:

- aantal macrofagen en infiltratie in skeletspieren
- IL-6, creatinekinase, troponine

Mitochondriale functie:

- markers voor OXPHOS-subeenheden, mitochondriale splitsing/fusie en mitofagie
- Mitochondriale ROS-productie
- Elektronenmicroscopie: mitochondriale ultrastructuur, intramusculaire glycogeenafzettingen en lipidenopslag

Myokine-concentraties:

- IL-6, GDF15, FGF-21 en andere nieuw ontdekte myokines

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparematers/eindpunten (indien van toepassing)

Secundaire uitkomstparameters van deze studie omvatten andere parameters van inspanningstolerantie en aerobe functie. De maximale werksnelheid die wordt bereikt tijdens ramp-incrementele training (WRpeak) wordt gebruikt om de

inspanningstolerantie te meten. De belangrijkste parameters van de aërobe functie die zullen worden beoordeeld, zijn onder meer: $\dot{V}O_2\text{max}$, de gasuitwisselingsdrempel, het ademhalingscompensatiepunt, de winst (dwz efficiëntie) van de zuurstofopname ($\dot{V}O_2$) -respons op geleidelijk toenemende inspanning en de gemiddelde responstijd van de $\dot{V}O_2$ -reactie.

De volgende secundaire uitkomstmaten zijn de niet-invasieve metingen van het spieroxidatieve metabolisme (d.w.z. weefselverzadigingsindex [TSI], zuurstofrijk hemoglobine [$O_2\text{Hb}$] en gedeoxygeneerd hemoglobine [HHb], gemeten door NIRS) tijdens oplopende oefening. Relaties tussen deze parameters en de parameters van inspanningstolerantie, aerobe functie en mitochondriale functie maar ook proteomics, metabolomics, transcriptomics en auto-immuniteit zullen worden onderzocht.

Post-exertionele malaise:

- Hartslagvariabiliteit
- Uitkomsten van verschillende vragenlijsten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PASC en ME/CFS zijn ernstig invaliderende ziekten die gekenmerkt worden door chronische vermoeidheid, post-exertionele malaise (PEM), cognitieve problemen met autonome, neuroendocriene, immunologische en cognitieve betrokkenheid. Met name spierproblemen zoals extreme vermoeidheid, slapheid van de spier en spierpijn zijn klachten die veel impact hebben op de kwaliteit van leven. Het belangrijkste symptoom PEM onderscheid PASC en ME/CFS van andere

vermoeidheidsyndromen en is gekarakteriseerd door episoden van extreme vermoeidheid, slaapproblemen, cognitieve achteruitgang en spierpijnen na inspanning wat dagen tot weken kan aanhouden.

Een aanwijzing of PASC en ME/CFS mechanismen beter te begrijpen is dat er vaak een infectieuze oorzaak vooraf gaat. Na SARS-CoV-2 infectie zien we dat 10-30% van de patiënten lange termijn klachten overhoudt. PEM is hierin een van de hoofdklachten wordt ook in de internationale criteria voor PASC en ME/CFS aangehouden. Er is nog weinig bekend over de onderliggende pathofysiologie van spierafwijkingen en PEM. Geen behandeling is mogelijk apart van temporiseren en het vermijden van inspanning.

Veel PASC en ME/CFS patiënten ervaren mild tot ernstige spierproblemen. Dit doet vermoeden dat structurele afwijkingen aan de basis liggen van PASC en ME/CFS. In deze studie zullen we de veranderingen van de spier structuur en functie onderzoeken wat meer duidelijkheid kan geven over PEM in PASC en ME/CFS.

Doel van het onderzoek

Om inzicht te krijgen of skeletspieraanpassingen post-exertionele vermoeidheidsmalaise bij patiënten met PASC en ME/CFS kunnen verklaren, zal de huidige studie zich richten op de volgende doelstellingen:

Primaire doelen:

- Het bepalen van markers voor de structuur en functie van de skeletspieren (zoals mitochondriale ultrastructuur en functie, virale infiltratie, metaboolconcentraties, myokinesecretie) en circulerende factoren bij patiënten met PASC, ME/CFS en gezonde controles.

Secundaire doelstellingen:

- Om elk van de bovenstaande variabelen zowel voor als na inductie van post-exertionele malaise te bepalen, en de relaties te beoordelen tussen de metingen verkregen uit spierbiopsies en inspanningstolerantie.
- Om te bepalen of hartslagvariabiliteit kan worden gebruikt als biomarker voor post-exertionele malaise bij patiënten met PASC en ME/CFS

Onderzoeksopzet

Case-control studie met beoordelingen voor en na een inductie van post-exertionele malaise. 26 personen met PASC, 26 personen met ME/CFS en 30 gematchte gezonde controles die hersteld zijn van een Covid-19-infectie, zullen voor het onderzoek worden gerekruteerd. Deelnemers moeten het laboratorium bezoeken voor in totaal 5 experimentele sessies, met een duur van ongeveer 8 uur. Metingen vinden plaats binnen een tijdvenster van 2 weken, met een additionele meting 1 jaar na het begin van de studie. Zie figuur 1 voor een

overzicht van de onderzoeksopzet.

Deelnemers moeten het laboratorium vijf keer bezoeken in een periode van 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan en volgend op een maximale inspanningstest. Er zal tevens één bloedafname, 1 jaar na data plaatsvinden. Na het eerste bezoek zullen de deelnemers worden gevraagd om de data voor de volgende bezoeken in de komende 6 weken persoonlijk in het laboratorium te bevestigen. Deelnemers zullen worden geïnstrueerd om binnen de 24 uur voorafgaand aan elke inspanningstest geen alcohol te consumeren of zware lichamelijke inspanning te verrichten en zich gedurende ten minste 3 uur te onthouden van cafeïnegebruik.

Inschatting van belasting en risico

Een spierbiopsie is een invasieve procedure, maar de procedure is relatief eenvoudig en vormt weinig risico voor de deelnemers (Derry et al., 2009; Edwards et al., 1983). Ten eerste is er een extreem laag risico op een allergische reactie op de injectie met lokaal anestheticum. Tijdens de naaldbiopsie (die ongeveer 5 seconden duurt) kunnen deelnemers licht ongemak ervaren, zoals een gevoel van druk. Het ongemak of ervaren spierstijfheid na de naaldbiopsie zou binnen een of twee dagen na de procedure moeten verdwijnen en is meestal goed onder controle te houden met pijnstillers. Er is een zeer laag risico op inwendige bloedingen op de biopsieplaats, wat kan resulteren in meer langdurige pijn en stijfheid in het been. Proefpersonen beginnen echter routinematig binnen één tot twee dagen na de biopsie op normale capaciteit te trainen. Lokale blauwe plekken en flauwvallen kunnen optreden, hoewel deze gebeurtenissen niet vaak voorkomen. Hoewel er een zeer zeldzaam risico ($< 0,5\%$) is op beschadiging van een spierweefsel of een kleine zenuwtak, wat kan leiden tot gedeeltelijke zwakte van de m. vastus lateralis, zou dit waarschijnlijk geen invloed hebben op de dagelijkse activiteiten. Zenuwletsels verdwijnen meestal binnen 8-12 maanden, maar er is een theoretisch risico op lichte beenzwakte. Bovendien kan er een risico op wondinfectie zijn bij de procedure, hoewel dit risico minimaal is omdat naaldbiopsies onder steriele omstandigheden worden genomen. In de meeste gevallen zal de spierbiopsie slechts resulteren in een klein litteken, dat meestal binnen 12 maanden verdwijnt. Om een **goede genezing van de incisie mogelijk te maken en het risico op infectie tot een minimum te beperken, dienen proefpersonen gedurende 4 dagen na de biopsie langdurige onderdompeling in water te vermijden. Herhaalbiopsies worden ook goed verdragen en maken daarom vervolgonderzoek na een interventie mogelijk (Edwards et al., 1983). Bovendien brengen spiernaaldbiopsies geen nadelige effecten of extra risico's met zich mee voor de latere fysieke prestaties, zoals eerder onderzoek heeft aangetoond (Altenburg et al., 2007; Babcock et al., 2012; Stathis et al., 1994; Withers et al. 1991).

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon met PASC aan alle volgende criteria voldoen:

- * Niet-opgenomen personen met een eerdere bevestigde diagnose van acute respiratoire coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectie door middel van reverse transcriptie-polymerase kettingreactie testen of serologie (wantai) testen
- * Personen met PASC gediagnosticeerd door een post-covid arts
- * >3 maanden symptomen
- * Post-exertionele malaise, volgens de DSQ-PEM vragenlijst
- * Geen symptomen aanwezig vóór bevestigde diagnose van ernstig acuut

respiratoir coronavirus 2

- * Tussen 18-65 jaar oud

Voor de ME/CFS patiënten

- * Voldoen aan de Canadian Consensus Criteria (CCC)

- * >3 maanden symptomen

- * Post-exertionele malaise, volgens de DSQ-PEM vragenlijst

- * Tussen 18-65 jaar oud

- * Diagnose van ME/CFS niet langer dan 10 jaar geleden

- * Eerdere bevestigde diagnose van acute respiratoire coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

infectie door middel van reverse transcriptie-polymerase kettingreactie testen

of serologie (wantai) testen

Voor de gezonde controles:

- * Tussen 18-65 jaar oud

- * Eerdere bevestigde diagnose van acute respiratoire coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

infectie door middel van reverse transcriptie-polymerase kettingreactie testen

of serologie (wantai) testen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- * Geschiedenis van astma, beroerte, chronische obstructieve longziekte, congestief hartfalen, hartchirurgie of aangeboren hartaandoeningen

- * Ernstige ziekte (kanker, ongecontroleerde diabetes)

- * Huidige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze interfereren met het metabolisme, b.v. systemische corticosteroïden, statines, SGLT2-remmers, GLP1-receptoragonisten en immuun modulerende medicatie in de laatste drie maanden.

- * Ernstige psychiatrische stoornis of stemmingsstoornissen

- * Rokers of in de laatste 12 maanden een vaste roker

- * Insulinepomptherapie

- * Symptomatische autonome of distale neuropathie

- * BMI >35 vanwege adipositas, aangezien bekend is dat dit problemen veroorzaakt bij het verkrijgen van spierbiopten.

- * Zwangerschap

- * Recent acuut myocardinfarct (<6 maanden)

- * Ongecontroleerde aritmie/ernstige geleidingsstoornis (atriumfibrilleren of tweede/derde graads AV-blok) die hemodynamisch compromis veroorzaakt

- * Implanterbare pacemaker of ander hartapparaat met volledige ventriculaire stimulatie

- * Ongecontroleerd hartfalen met hemodynamisch compromis

- * Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >150 mmHg en diastolische bloeddruk > 100 mmHg bij herhaalde metingen)
- * Actieve infectie, anemie, ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m²) die waarschijnlijk een significante invloed heeft op de inspanningsprestaties
- * Chronische ziekte (inclusief orthopedische, endocrinologische, hematologische, maligne, gastro-intestinale, neurologische, spier- of inflammatoire aandoeningen) die waarschijnlijk een significante impact hebben op de trainingsprestaties
- * > 6 alcohol eenheden per dag of >14 alcohol eenheden per week
- * Gebruik van anticoagulantia of anti-bloedplaatjetherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-01-2022
Aantal proefpersonen:	82
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

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	NL78394.018.21