

De mogelijkheden van veneuze bloed samples in het stellen van de diagnose en het monitoren van patiënten met pulmonale hypertensie, en het bepalen van de genetische basis van de ziekte

Gepubliceerd: 23-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om vanuit perifeer bloed biomarkers te ontwikkelen die geschikt zijn om te voorspellen of er sprake is van (een subtype van) PH. Wij onderzoeken daartoe de expressie van nucleine zuren (RNA/DNA) in bloedplaatjes en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55700

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veneuze bloedsamples in pulmonale hypertensie

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge druk in de longcirculatie, Pulmonale hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Longziekten

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, NWO; KNAW, Hartstichting; NFU

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloed, Diagnose/evaluatie van de ziekte, Genetisch onderzoek, Pulmonale Hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van de studie is onderzoeken of perifeer bloed biomarkers bevat die wij in de kliniek kunnen gebruiken voor diagnose en monitoring van patienten met PH. Hiervoor maken wij gebruik van plasma en bloedplaatjes, PBMCs en ECFCs.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten van deze studie zijn:

1. Bepalen of ziekte specifieke expressie patronen en nucleine zuren in plasma en bloedplaatjes te detecteren zijn en gebruikt kunnen worden om de aanwezigheid van PH te detecteren/monitoren.
2. Nog onbekende mutaties ten grondslag van PH identificeren. Voor dit deel van de studie werken we samen met de Universiteit van Cambridge. Informed consent voor het meedoen aan dit deel van de studie zal apart worden gevraagd.
3. Het karakteriseren van abnormaal phenotype en endotheel cel dysfunctie in ECFCs van patienten met PH betreffende reactie tot on-fysiologisch hoge flow profielen, apoptosis, proliferatie en proteïne expressie. Om te bepalen of ECFCs gebruikt kunnen worden als alternatief voor MVECs, een vergelijking tussen ECFCs en MVECs zal worden gemaakt in paired samples (wanneer beschikbaar).

4. Onderzoeken of sommige van het abnormale gedrag van ECFCs al bestaat bij carriers van bekende ziekte veroorzakende mutaties (zoals BMPR2 mutaties) wat suggereert dat dit een directe rol speelt in het ontwikkelen van de ziekte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale hypertensie (PH) is een progressieve aandoening van het vaatbed in de longen die leidt tot een progressieve toename van de pulmonale weerstand en uiteindelijk hartfalen. Behandeling is symptomatisch, en gericht op vasodilatatie en de onderliggende oorzaak van de drukverhoging, indien bekend. De enige curatieve optie is longtransplantatie. Er is een dringende behoefte aan meer kennis over de pathofysiologie van PH, van waaruit nieuwe behandel mogelijkheden kunnen ontwikkeld worden.

De diagnose en follow up van PH is afhankelijk van een invasieve procedure: de rechter hart catheterisatie. Een gemiddelde druk van $>25\text{mmHg}$ in de longarterie is bevestigend voor de aanwezigheid van PH. Omdat de behandeling onder continue evaluatie staat is het ondergaan van catheterisatie een terugkerende belasting van de patient. Hierom is het ontwikkelen van nieuwe diagnostische tools en biomarkers van groot belang voor de patient.

In onze studie zijn wij op zoek naar alternatieve methoden om het ziekteproces in de longen van een PH patient vast te stellen en te vervolgen op basis van een simpele bloedtest. In de eerste plaats zullen wij gebruik maken van de mogelijkheden van diagnostiek aan bloedplaatjes. Circulerende bloedplaatjes bevatten DNA en RNA moleculen afkomstig van door ziekte aangedane weefsels. Wij verwachten dat de patronen van DNA en RNA expressie in bloedplaatjes, een verhoogde mate van celgroei en ontsteking in de longcirculatie zullen reflecteren. Naast het gebruik van bloedplaatjes, zullen wij onderzoeken of circulerende endotheelcellen (EC) afwijkend zijn in het bloed van patienten met pulmonale hypertensie. EC spelen een essentiële rol in de ziekteprogressie van PH, aangezien deze druk en flow in het vaatbed signaleren en cascades in gang zetten die het vat de mogelijkheid geven zich aan een verhoogde druk of flow aan te passen. Dit proces lijkt gestoord in PH, met name is er sprake van een verstoorde reactie van EC op hoge flow. Op dit moment zijn wij voor ons onderzoek aan EC afhankelijk van longbiopten (verkregen tijdens obductie of transplantatie), waaruit wij microvasculaire endotheel cellen (MVEC) kweken. Dit materiaal is echter zeer schaars, hetgeen de vooruitgang van ons onderzoek belemmert. Endothelial colony forming cells (ECFC) zijn circulerende ECs die gemakkelijk kunnen worden verkregen uit veneus bloed. ECFCs hebben een hoge

proliferatieve capaciteit en hebben eigenschappen die representatief zijn voor microvasculaire endotheelcellen.

In onze studie maken wij gebruik van een veneuze bloedafname om bloedplaatjes en ECFCs van PH patienten te vergelijken met die van gezonde proefpersonen. Door het bestuderen van bloedplaatjes en ECFCs kunnen wij de kennis van de pathofysiologie van PH vergroten, hetgeen mogelijkheden zal creëren tot het ontwikkelen van nieuwe behandelmethodes. Daarnaast kunnen bloedplaatjes en ECFCs mogelijk een rol spelen in de vroege detectie en het monitoren van PH.

Het derde onderdeel van het onderzoek is 'optioneel'; proefpersonen kiezen zelf of zij al dan niet wensen deel te nemen aan genetisch onderzoek. Bij dit onderzoek gaan wij op zoek naar mutaties die het ontstaan van de endotheel cel dysfunctie zoals wij die zijn bij pulmonale hypertensie kunnen verklaren/voorspellen. Dit is een onderzoek dat wij doen in samenwerking met de universiteit van Cambridge. Alle deelnemers wordt een consult met de klinisch geneticus aangeboden, die hen voorlicht over de mogelijke gevolgen van deelname aan genetisch onderzoek. Patienten kiezen zelf of zij op de hoogte willen worden gesteld van eventuele relevante mutaties die de onset van PH kunnen bepalen. Toevalsbevindingen worden nooit met de proefpersoon gecommuniceerd.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om vanuit perifere bloed biomarkers te ontwikkelen die geschikt zijn om te voorspellen of er sprake is van (een subtype van) PH. Wij onderzoeken daartoe de expressie van nucleine zuren (RNA/DNA) in bloedplaatjes en de fysiologische responsen op flow van ECFCs van PH patienten en gezonde controles. Daarnaast gaan wij met behulp van genetische screening op zoek naar de genetische basis van pulmonale hypertensie. Dit onderzoek vindt plaats in samenwerking met de universiteit van Cambridge. Deelname aan genetisch onderzoek is 'optioneel'.

Onderzoekopzet

Het VUmc is het expertise centrum voor PAH in Nederland. Alle patiënten die hiernaartoe worden verwezen zijn in potentie kandidaten voor deelname aan deze studie. De diagnose wordt gesteld aan de hand van een invasieve meting van hemodynamische parameters. Dit gebeurt door middel van rechter hart catheterisatie. Dit is een zware ingreep maar essentieel voor de diagnose. Gedurende het beloop van de ziekte worden er meerdere hart catheterisaties uitgevoerd om de hemodynamische status onder behandeling te evalueren. In het kader van de ingreep is het afnemen van 80mL bloed een kleine extra belasting. Patiënten zijn zeer gemotiveerd om mee te doen aan onderzoek. Op deze manier hopen we 50 patiënten te kunnen includeren in het eerste jaar. Een alternatief vormt het afnemen van bloed met behulp van veneuze punctie.

Als controle groep willen we een wat leeftijd en geslacht overeenkomende groep controle personen includeren. Bij deze personen zal bloedafname plaatsvinden door middel van vena punctie. Dit is een laag risico procedure die routineus wordt toegepast door ervaren artsen van het VUmc. Deelname is vrijwillig. Controle personen worden gerekruteerd van onze afdeling, onder gezonde vrijwilligers, en uit de directe omgeving van de patient (vrienden/familie). Daarnaast rekruteren wij patienten die een diagnostische rechter hart catheterisatie ondergaan zonder pulmonale hypertensie. Experimenten zullen worden uitgevoerd in gematchte samples wat betreft leeftijd, geslacht en rook-status. Controle personen met co-morbiditeit worden niet geexcludeerd omdat deze kunnen dienen als controles bij PAH patienten met significante co-morbiditeit.

De procedure om nucleine zuren uit plasma/plaatjes en ECFCs uit bloed te isoleren zijn lopende techniek op onze onderzoeksafdeling. ECFCs van patienten met PAH zijn succesvol gekweekt. In dit onderzoek zullen ECFCs van patienten met PAH vergeleken worden met ECFCs van gezonde controles. Daarnaast zal er een vergelijking gemaakt worden tussen MVEC en ECFC. Hiernaast nemen bloed af bij patienten die een longtransplantatie ondergaan, om MVECs en ECFCs van een patient te hebben. Echter, de MVEC-ECFC vergelijking zal ook gedaan worden in non-related sample pairs. In alle cel typen zullen we proliferatie, apoptose, en proteïne expressie onderzoeken. In aanvulling hierop zullen ECFCs blootgesteld worden aan flow en de reactie hierop wordt geanalyseerd. Onderliggende signaal cascades en genetische predispositie leidend tot abnormaal EC gedrag wordt onderzocht. Bovendien wordt er, bij patienten die hier toestemming voor verlenen, bloed met de hierin circulerende PBMCs afgenomen voor genetisch onderzoek (whole genome and exome sequencing); dit onderzoek zal plaatsvinden in samenwerking met de universiteit van Cambridge.

Inschatting van belasting en risico

Door het ontwikkelen van uit het bloed afkomstige bio-markers kan de belasting van diagnose en behandeling follow up in patienten met PH verlicht worden. Door ontwikkeling van deze methodes kunnen we in de toekomst in staat zijn om populations at risk te identificeren en de uitkomst van behandeling te voorspellen.

Vena punctie zal worden uitgevoerd door gekwalificeerde artsen van de afdeling Longziekten van het VUmc. In sommige gevallen kan vena punctie leiden tot het ontstaan van een hematoom. In totaal zal 80ml bloed worden afgenomen gedurende de studie. De procedure zal niet meer dan 10 minuten duren.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1007MB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1007MB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten verdacht van Pulmonale Hypertensie of gediagnosticeerd met Pulmonale Hypertensie in onze kliniek zijn geschikt voor dit onderzoek. Pulmonale Hypertensie wordt gediagnosticeerd als in ESC/ERS richtlijnen. We includeren zowel behandelde als niet behandelde patienten. Hiernaast willen we een voor geslacht en leeftijd gematchte controle populatie met een normaal hemodynamisch profiel includeren. Hiervoor zullen wij vrijwilligers benaderen, patienten die verdacht worden van pulmonale hypertensie en hierom een katheterisatie ondergaan maar met normale long-druk, en vrienden en familie van de patient en gezonde vrijwilligers. Deelname is vrijwillig. Ons doel is om een op leeftijd

gematchte controle populatie te kunnen samenstellen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet van toepassing. Controle personen met co-morbiditeit kunnen dienen als controle voor patienten met significante co-morbiditeit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-10-2015
Aantal proefpersonen:	1600
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2021
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	NL53211.029.15