

INTERESSANT CONGRES KLOPPEND HART

Als het hart plotseling niet meer klopt

Het congres Kloppend Hart vond in oktober plaats. Het stond in het teken van de anatomie van het hart, de hartfunctie, mogelijke oorzaken van acuut en chronisch hartfalen en ontwikkelingen op het gebied van laboratoriumonderzoek.

Als eerste spreker gaf dr. Sven Kroeze (AIOS Cardiologie, St. Antonius Ziekenhuis Utrecht / Nieuwegein) in een notendop inzicht in de anatomie van het hart, de hartfunctie en verschillende biomarkers die gebruikt kunnen worden voor de diagnose en follow-up van een acuut hartinfarct, hartfalen en problemen met de elektrische geleiding van het hart.

Bij een acuut hartinfarct is het bepalen van Troponine I van diagnostisch belang (<1 uur na infarct verhoogd). Troponine is een eiwitcomplex

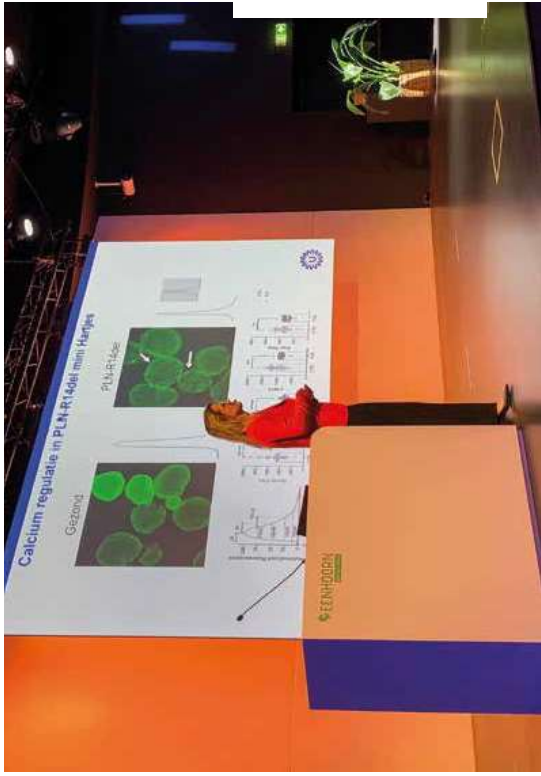
dat, door binding aan myosine, betrokken is bij de contractie van de hartspier. Bij het afsterven van cardiomyocyten komt Troponine vrij. Na één uur een 20 procent-stijging van troponine duidt op een hartinfarct. CK en CKMB zijn indicatoren voor hartspierschade en geven een indruk over de grootte van het infarct. Ze worden gebruikt in het vervolgtraject na hartchirurgie.

HARTFALEN

Hartfalen is een klinische uiting van cardiale symptomen (kortademigheid, oedemen, verminderde inspanningstolerantie), ten gevolge van

OVER DE AUTEURS

Marianne Schoorl is werkzaam in het laboratorium voor klinische chemie, hematologie en immunologie van de Noordwest Ziekenhuisgroep als medisch beleidsadviseur op het gebied van duurzame kwaliteitsverbetering, kennismanagement en innovatie in de gezondheidszorg. Zij is tevens vrijwilliger bij de Stichting Genetische Hartsperziekte PLN als coördinator bloedafname en preanalyse. **Margreet Schoorl** was werkzaam als afdelingsmanager in het laboratorium voor klinische chemie, hematologie & immunologie van de Noordwest Ziekenhuisgroep te Alkmaar. Zij is tevens vrijwilliger bij de Stichting Genetische Hartsperziekte PLN als coördinator bloedafname en preanalyse.



Renee Maas, PhD, onderzoeker cardiologie stamcel groep, liet resultaten van haar promotieonderzoek zien.

een structurele of functionele abnormaliteit van het hart. Als reactie hierop gaat het hart de hormonen (pro)-BNP en ANP produceren. Deze stoffen helpen de pompfunctie te verbeteren door de bloeddruk te verlagen en door te stimuleren dat er meer zout en water wordt uitgeplast.

Het pro-BNP kan in twee stukken worden geknipt waarbij BNP en NT-proBNP ontstaan. Om hartfalen uit te sluiten, wordt naast een hartfilmpje (ECG) en lichamelijk onderzoek, het bepalen van BNP als NT-proBNP gebruikt. Beide testen kunnen vals verhoogd zijn bij onder meer nierinsufficiëntie, infecties (sepsis), longembolieën, atriumfibrilleren, hogere leeftijd en anemie. Bij obesitas worden vals verlaagde waarden voor.

De mate van een verhoogd NT-proBNP correleert vaak met de ernst en de prognose van het hartfalen. De NT-proBNP test wordt met name gebruikt om hartfalen uit te sluiten: een waarde <125 ng/L heeft namelijk een hoge negatief voorspellende waarde. Problemen met de elektrische geleiding van het hart kunnen leiden tot harttristestoomissen met een lage hartfrequentie (<60 bpm; bradycardie), een hoge hartfrequentie (>100 bpm; tachycardie) en de levensbedreigende ventriculaire harttristome stormissen die zelfs tot een hartstilstand kunnen leiden.

POC-TESTEN VAN HARTMARKERS

Dr. Jacques Hens (klinisch chemicus Groene Hart Ziekenhuis in Gouda en Lector Innovatie Laboratorium & Point-of-Care Technologie Hogeschool in Rotterdam), nam ons mee in de technologische ontwikkelingen bij het Point of Care testen van diverse hartmarkers. Deze zijn van belang in de preventieve gezondheid, bij de stratificatie op het ontstaan van hart- en vaatziekten en bij acuut en chronisch hartfalen. In de digitale zorgtechnologie vind het (zelf)meten van hartmarkers steeds vaker zijn weg om nu en in de toekomst de toegankelijkheid tot passende zorg voor cardiale patiënten te behouden. Belangrijke schakels in dit proces zijn de onder andere inzet van goed geïmplementeerde, betrouwbare en zinvolle technologie (zoals POC-testen), gemotiveerde zorgprofessionals en medisch analisten die hier in de praktijk mee weten om te gaan. In en rondom het ziekenhuis gebruiken zorgprofessionals steeds vaker POCt om snel de juiste zorg te kunnen bieden. Denk bijvoorbeeld aan POC-Troponine in de ambulance, POC-INR bij trombosediensten en POC-CRP in de huisartspraktijk.

Een heel andere ontwikkeling binnen de zorg-technologie speelt de rol van kunstmatige intelli-

gentie (AI). Over de toepasbaarheid hiervan zijn recent enkele publicaties verschenen. Een mooi voorbeeld is de HEART-score die in ambulances wordt gebruikt als risico-score voor een inschatting van de ernst van hartklachten bij patiënten met pijn op de borst. Als laatste onderwerp van deze presentatie werden we bagepraat over innovaties op het gebied van Troponine-fragment analyses voor detectie van Troponine-T, Troponine-I en Troponine-C. (bron: Clin Chem (2024) 70:8, 1003) Voor beantwoording van de vraag of fragment-analyse de start van een nieuw tijdperk in de diagnostiek gaat betekenen, is meer onderzoek nodig.

AMYLOIDOSIS

Amyloïdose is een zeldzame, levensbedreigende ziekte die vaak laat wordt ontdekt. De ziekte kan nog niet worden genezen, maar wel behandeld en daarmee vertraagd. Het lichaam maakt veel verschillende soorten eiwitten aan die op een bepaalde manier worden 'gevouwen'. Eiwitten zijn de bouwstenen voor alle cellen. Het lichaam kan de eiwitten ook weer opruimen en hergebruiken. Bij amyloïdose worden de eiwitten verkeerd gevouwen. Het eiwit lost niet op, aggregereert en stapelt zich op in organen en weefsel waardoor organen slechter gaan functioneren.

Internist-allergoloog en medisch immunoloog Dr. Hans Nienhuis (UMCG Groningen) gaf inzicht in de verschillende vormen van deze ziekte:

- Amyloïdose kan lokaal zijn, dat wil zeggen dat de ziekte op één plaats in het lichaam ontstaat en zich niet verder verspreidt. Voorbeelden hiervan zijn de ziekte van Alzheimer (amyloid in de hersenen) en diabetes mellitus type II (amyloid in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier);
- De meeste soorten amyloïdose zijn echter systemisch. De ziekte komt dan voor in verschillende organen en weefsels in het lichaam. Zo is amyloid-cardiopathie het gevolg van stapeling van eiwit-vouwstructuren waardoor verstijving ('stiffness') van de hartspier ontstaat met als klinisch resultaat hartfalen. Voor de bevestiging van dit ziektebeeld is naast een biopsie en biopsie in het aangedane orgaan (Congo-rood kleuring positief) ook bloed- en urineonderzoek nodig (M-proteïne, Bence Jones, vrije lichte ketens en op indicatie beenmergonderzoek). Voor de differentiatie tussen erfelijke en verworven amyloïdose is aanvullend genetisch onderzoek nodig.

LABORATORIUMONDERZOEK

Aansluitend ging Dr. Bart-Jan Kroesen (medisch immunoloog, UMCG Groningen) dieper in op het laboratoriumonderzoek bij amyloïdose. Bij verdenking op amyloïdose is voor de diagnose en behandeling een stappenplan gemaakt (bron: NJM 2004; 62:121). Voor de diagnose is het van belang dat het amyloïd wordt aangeetoond middels een positieve Congo-rood aankleuring in een biopst van het aangedane orgaan of een (buik) verbiopst. Omdat het vinden van amyloïd-aggregaten in een biopst moeilijk kan zijn, worden preparaten van een biopst door tenminste twee verschillende analisten beoordeeld. In sommige gevallen is beoording van de preparaten in een expertisecentrum noodzakelijk. Aanvullend wordt een DNA-typing van de amyloïdalzetting uitgevoerd.

Genetische tests zijn noodzakelijk voor de keuze van een geschikte behandeling. Nieuw bij de diagnostiek van amyloïdose is de ELISA-4-amyloïd test. Met behulp van deze test kan serum amyloïd-A (SAA), Transthyretine amyloïd (ATTR) en amyloïd light chain (AL-Kappa of AL-lambda) typing worden uitgevoerd. Er is aangeetoond dat bij een hoge congorood score (≥ 3+) de ELISA-4-amyloïd test een hoge sensitiviteit heeft.

DOODSOORZAAK

Na de lunch werden de deelnemers aan het congres geïnformeerd over onderzoek naar de doodsoorzaak bij (jong) volwassenen, gezien vanuit het perspectief van de klinisch patholoog. Als het hart ineens niet meer klopt en er is geen direct duidelijk oorzaak, bestaat er een aanzienlijke kans (circa 65 procent) dat er sprake is van een erfelijke hart- of vaatziekte. Dr. Germaine Liebrechts (klinisch patholoog, Gelre ziekenhuizen Apeldoorn) benadrukte daarom het belang van DNA-onderzoek op materiaal van de overledene. Als daarbij een oorzaak wordt

gevonden, is DNA-onderzoek bij familieleden mogelijk, om familieleden met dezelfde erfelijke aanleg vroegtijdig op te sporen en te behandelen wat hun kans op ziekte/plotse dood verlaagt.

Bij een plotselinge dood wordt ook vaak een autopsie uitgevoerd. Bij verdachte omstandigheden is daarvoor een gerechtelijke aanvraag van de officier van justitie nodig en wordt de autopsie uitgevoerd door een forensisch patholoog. Een klinisch patholoog mag obducties uitvoeren op verzoek van nabestaanden om de oorzaak van de (plotselinge) dood van een familielid te achterhalen of voor het verzamelen van (weefsel-)materiaal voor het uitvoeren van erfelijkheidsonderzoek. Vooraf heeft de klinisch patholoog informatie nodig omtrent de medische achtergrond van de overledene, zodat gericht bepaalde weefsels kunnen worden onderzocht. Bij een klinische autopsie worden de volgende stappen doorlopen: uitwendige schouw, inwendige schouw (bloedafname en eventueel kweken), orgaan dissectie (invriezen van materiaal ten behoeve van nader onderzoek). Dan volgt een voorlopig verslag van de bevindingen. Als alle onderzoeken zijn afgerond, volgt een definitief verslag.

Dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus cardiogenetica, AnterdamUMC), onderstreepte in haar presentatie het belang voor het vestellen van materiaal van de overledene voor genetisch onderzoek. Voor het uitvoeren van DNA-onderzoek is 2 x 5 mL EDTA-bloed voldoende. Als daarbij een oorzaak wordt gevonden, is voorspellend DNA-onderzoek bij familieleden mogelijk. Zo kunnen familieleden met dezelfde erfelijke aanleg vroegtijdig worden opgespoord en behandeld. Mede daarom is voor de diagnostiek van zeldzame erfelijke hartziekten bij onverwacht overlijden van jongeren een multidisciplinaire aanpak in een gespecialiseerd centrum van cruciaal belang (bron: van der Crabben et al. Cardiogenetics 2021;11:68-72).

HARTSPIERZIEKTE PLN

De dag werd afgesloten met twee presentaties in het kader van de genetische hartspierziekte PLN. In 2010 is in Nederland een verandering in het DNA (mutatie) van het PLN-gen ontdekt en gerelateerd aan het ontstaan van een hartspierziekte. De mutatie is waarschijnlijk zo'n zevenhonderd jaar geleden ontstaan bij één voorouder in het zuidoosten van Friesland, waardoor alle dragers familie van elkaar zijn. Hoewel de meeste dragers zich nog steeds (in het noorden van)

Nederland bevinden, is de ziekte inmiddels over de hele wereld verspreid. De aanleg komt bij mannen en vrouwen even vaak voor. Op dit moment zijn circa 1.500 dragers met deze hartspierziekte bekend en zijn er naar schatting nog 10.000 tot 12.000 mensen drager van de PLN-mutatie (bron: plnheart.org)

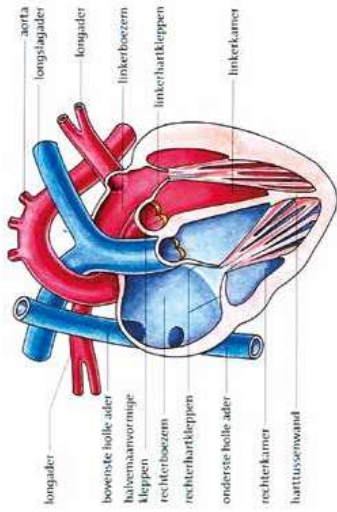
Dr. Amin (cardioloog, AnterdamUMC) vertelde over de klinische presentatie, risicofactoren van hartfalen door PLN-cardiomyopathie, bevindingen bij diagnostisch (laboratorium)-onderzoek en de huidige en mogelijk toekomstige behandelingen. Om ons hart te laten kloppen, zijn calciumionen in de hartspiercellen van belang. Het eiwit phospholamban (PLN) speelt een belangrijke rol in de calciumhuishouding van de hartspiercellen. De PLN-mutatie kan dilaterende cardiomyopathie (DCM) veroorzaken. DCM is een erfelijke ziekte die wordt gekenmerkt door levensbedreigende hartritme stoornissen en hartfalen, vaak op jonge leeftijd. Op zeventigjarige leeftijd heeft de helft van de dragers serieuze hartgerelateerde klachten, zoals hartfalen of ernstige hartritme stoornissen. Waarom sommige dragers meer last hebben dan anderen is onbekend.

Aan de hand van een casus liet Dr. Amin zien wat PLN met het hart doet en hoe de pompfunctie van het hart door fibrose verminderd en kan leiden tot hartklachten, zoals onder andere hartritme stoornissen, pijn op de borst of plotselinge hartdood. Routine laboratoriumonderzoek laat doorgaans geen afwijkingen zien. Slechts in enkele gevallen zijn de Troponine- of NT-proBNP-waarden verhoogd; bij hartfalen kan de NT-proBNP verhoogd zijn en soms ook de kreatinine en de leverfuncties (met name bij rechtzijdig hartfalen). Een verminderde pompfunctie van het hart is echter duidelijk waarneembaar op een MRI-scan van het hart en een afwijkend (inspannings-) ECG. Helaas is er op dit moment nog geen genezende behandeling voor deze aangeboren hartafwijking. Klachten worden behandeld met medicatie en in latere fases kunnen een defibrillator (ICD) of een steunhart (LVAD) hulp bieden. In sommige gevallen is een harttransplantatie de laatste behandelmogelijkheid.

INNOVATIEVE TECHNIKEN

Aansluitend liet Renée Maas (PhD, onderzoeker cardiologie stamcel groep, UMCG, Utrecht) resultaten van haar promotieonderzoek zien. Haar presentatie begon met een indrukwekkend verhaal van een jonge PLN-drager die vertelde

ANATOMIE VAN HET HART



wat deze ziekte voor hem en zijn familie betekent. Als een hart eenmaal faalt, is er geen weg meer terug. Maar wat als er menselijke hartspiercellen kunnen worden gemaakt die buiten het lichaam kunnen worden bestudeerd?

Renée liet zien dat innovatieve technieken dit recent mogelijk hebben gemaakt door vanuit bloed geïnduceerde stamcellen te produceren. Vanuit deze stamcellen kunnen kloppende hartspiercellen worden gemaakt die vervolgens met behulp van geavanceerde technieken worden gebruikt om pathofysiologische en moleculaire mechanismen van cardiomyopathieën in het laboratorium te bestuderen (bron: Renée Maas et al., JoVE 2023). Het onderzoek draagt ook bij aan inzichten rondom het ontstaan van pathologische kenmerken van de hartspierziekte PLN-R14del en het selecteren van therapeutische mogelijkheden om deze erfelijke cardiomyopathieën in de toekomst te kunnen genezen.

TERUGKIJKEND

Tijdens deze dag is gebleken dat screenend laboratorium onderzoek naar de oorzaak van acuut of chronisch hartfalen veelal onvoldoende is. Laboratoriumonderzoek op bijvoorbeeld DNA niveau of naar amyloïd-eiwitten kan belangrijke aanwijzingen geven voor het klinisch beloop en mogelijkheden bieden voor een eventuele patiëntgerichte behandeling. Het enthousiasme waarmee de sprekers hun verhaal deden en de vragen uit het publiek hebben ertoe bijgedragen dat de NVML en de bezoekers met een goed gevoel terugkijken op het congres Kloppend Hart. •