

## HART EN VAAT ONDERZOEKFONDS LIMBURG

### Titels onderzoek:

- **VIGILANCE-Studie: Over Onbegrepen Kamerfibrilleren en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen**
- **De Worm-Studie: Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoornissen van het Hart**

**Participanten: Prof. dr. P.G.A. Volders, Dr. R.M.A. ter Bekke**

—*VIGILANCE-Studie*. Met steun van Cardiovasculair Onderzoek Nederland/Hartstichting en de Health Foundation Limburg is in 2018 een studie gestart naar verbeterde diagnostiek bij patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren. Medisch-ethische toestemming voor dit project is recent verkregen in het MUMC+. Inmiddels zijn al enkele tientallen patiënten geïncludeerd.

—*De Worm-Studie*. Momenteel (maart 2019) worden 62 dragers van de *SCN5A*-genfout en 57 niet-aangedane familieleden actief opgevolgd in het MUMC+. Omdat er inmiddels >4500 historische familieleden bij naam bekend zijn, waarvan >1500 nog in leven, zullen in de komende jaren nog meer kandidaten voor cardiologisch en genetisch onderzoek in beeld komen. De meeste van deze personen wonen in Zuid-Limburg of het Duitse grensgebied (regio Aachen).

### Doel van het onderzoek

—*VIGILANCE-Studie*. In deze studie richten wij ons op de vroegtijdige herkenning van elektrische hartziekten waarbij de levensgevaarlijke hartritmestoornis kamerfibrilleren kan optreden, leidend tot plotse hartstilstand. In Nederland worden jaarlijks zo'n 15.000 personen door een plotse hartstilstand getroffen, meestal met overlijden tot gevolg. Een hartinfarct veroorzaakt kamerfibrilleren het vaakst, maar bij sommige patiënten levert uitgebreid cardiologisch onderzoek geen diagnose op en spreekt men van "onbegrepen kamerfibrilleren". Momenteel kan "onbegrepen kamerfibrilleren" enkel worden gediagnostiseerd door de uitsluiting van andere, detecteerbare, hartaandoeningen. In dit project wordt een nieuwe techniek toegepast die de elektrische hartactiviteit op driedimensionale wijze in beeld brengt. Er zal gezocht worden naar voorspellende beeldkenmerken van het hart waarmee, samen met reguliere diagnostiek, de aanleg voor "onbegrepen kamerfibrilleren" vroegtijdig kan worden opgespoord. Hierdoor kan de patiënt preventief worden behandeld. In het *VIGILANCE*-project wordt een databank van patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren opgebouwd (doel: tenminste 500 patiënten uit heel Nederland). Door de nieuwe beeldvormende techniek, genaamd *ECG-imaging*, toe te voegen aan de reguliere diagnostiek zal de database verder verrijkt worden. *VIGILANCE* is een nationale studie, geleid vanuit Maastricht. Bij succesvolle afronding kan het risico op "onbegrepen" kamerfibrilleren en plotse hartstilstand in de toekomst veel beter worden ingeschat.

—*De Worm-Studie*. In dit project focussen wij op de erfelijke factoren van plotse hartstilstand in gerelateerde families met een unieke genfout in de regio Zuid-Limburg/Aachen. Deze ziekteveroorzakende fout bevindt zich in het zogenaamde *SCN5A*-gen, dat bijdraagt aan de elektrische stabiliteit van het hart. Door de genfout krijgen natriumkanalen in het hart een afwijkende functie en neemt het risico op plotse hartstilstand sterk toe. Dit probleem is van generatie op generatie doorgegeven en bij

één voorouder ontstaan, vermoedelijk vóór het jaar 1600. De uitwerking van deze *SCN5A*-genfout op het hart blijkt erg verschillend te zijn. De ene persoon heeft een volstrekt normaal hartfilmpje, terwijl de ander opvallende afwijkingen toont (waaronder zogenaamde geleidingsvertraging of QT-verlenging). Weer een ander overlijdt plotseling in de bloei van zijn/haar leven zonder ooit hartklachten te hebben aangegeven. Deze uiteenlopende presentaties suggereren dat ook andere genetische factoren (dan alleen de *SCN5A*-genfout) een rol spelen. Deze andere genetische factoren, de zogenaamde *modifier genes*, komen waarschijnlijk veel voor onder de algemene bevolking en kunnen een persoon gevoeliger maken voor ernstige hartritme stoornissen indien er tevens dragerschap is van de ziekmakende genfout (zoals de genoemde *SCN5A*-fout), of ten tijde van een hartinfarct.

De impact van de *modifier genes* en de *SCN5A*-genfout is inmiddels duidelijker in beeld is gekomen. We hebben meer inzicht gekregen in het hoe en waarom van plotse hartdood in deze regio. Vroegtijdige opsporing en behandeling van risicopatiënten gebeuren nu al veel beter dan voorheen. Tegelijkertijd moet er in de komende jaren nog heel veel werk verzet worden, met name om de groeiende complex-genetische informatie zodanig te begrijpen dat bij individuele patiënten voorspeld kan worden hoeveel risico zij lopen op een plotse hartstilstand, en of zij kandidaat zijn voor (preventieve) therapie.

### **Wat is er in de laatste verslagperiode gerealiseerd**

—*VIGILANCE-Studie*. De medisch-ethische goedkeuring voor dit onderzoek bij patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren is op 20 maart 2019 afgegeven in het MUMC+. Er zijn twee promotiekandidaten aangesteld voor een periode van 4 jaar, drs. Bianca van Rees, arts, en drs. Job Stoks, technisch-geneeskundige, elk met een eigen onderzoeksopdracht. De resultaten van hun literatuur-onderzoeken in het veld van onbegrepen kamerfibrilleren, ECG-imaging, en cardiale electrografie worden momenteel tot eerste publicaties verwerkt. De eerste resultaten op basis van literatuuronderzoek zijn gepubliceerd: Blom LJ, Volders PGA, Wilde AA, Hassink RJ. **Life-long tailoring of diagnosis and management of patients with idiopathic ventricular fibrillation—future perspectives in research.** *Neth Heart J.* 2018;26:367-374.

— *De Worm-Studie*.

Cardioloog Rachel ter Bekke verdedigde op 22 juni 2018 met verve haar proefschrift getiteld "*Ventricular Arrhythmogenesis in the Genetically-Susceptible Heart: Mechanisms and Management Revisited*" (Universiteit Maastricht). In dit proefschrift was de publicatie ter Bekke RMA, Isaacs A, Barysenka A, Hoos MB, Jongbloed JDH, Hoorntje JCA, Patelski ASM, Helderma-van den Enden ATJM, van den Wijngaard A, Stoll M, Volders PGA.

**Heritability in a *SCN5A*-mutation founder population with increased female susceptibility to non-nocturnal ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death.**

*Heart Rhythm.* 2017;14:1873-1881.

opgenomen, evenals een *Editorial* van een wereldleider op het gebied van de erfelijke hartziekten, Prof. Dr. Peter Schwartz uit Milaan, in dezelfde issue: Schwartz PJ, Crotti L.

**Founder populations with channelopathies and church records reveal all sorts of interesting secrets: Some are scientifically relevant.** *Heart Rhythm.*

2017;14:1882-1883.

— De eerste resultaten van een genetisch-georiënteerde deelonderzoek (analyse van loci op chromosoom 3) van de Worm-Studie zijn in abstract-vorm gepresenteerd tijdens het belangrijkste jaarlijkse congres over hartritme stoornissen (*Heart Rhythm Society, San Francisco, 2019*): Isaacs A, Barysenka A, ter Bekke RMA, Helderma-van den Enden ATJM, van den Wijngaard A, Volders PGA, Stoll M.

**Common genetic variation affects phenotypic heterogeneity in a *SCN5A*-mutation founder population (abstract)** *Heart Rhythm.* 2019.

– De eerste cellulaire karakterisering van *SCN5A*-mutante natriumstroom van de Worm-Studie is in abstract-vorm gepresenteerd tijdens het belangrijkste jaarlijkse congres over biofysica (*Biophysical Society*, San Francisco, 2018): Altrocchi C, Spätjens RL, Sutanto H, ter Bekke RMA, Seyen S, Heijman J, Moreno C, Volders PGA.

***I<sub>Na</sub>* loss-of-function by compound variants in *SCN5A* from a large founder population with excess sudden cardiac death (abstract).** *Biophys J*. 2018;114(suppl 1):635A.

Een manuscript over dit onderwerp is in de maak, en wordt onderdeel van het proefschrift van drs. Cristina Altrocchi (verdediging aan de Universiteit Maastricht verwacht in 2020).

– Opnieuw ruime aandacht in de lekenpers in 2018. Referenties:

– ***Limburgse Verwantschappen en de Worm-Studie, een Cardiogenetisch Onderzoek*** (ter Bekke). In: De Rode Leeuw, Driemaandelijks Tijdschrift voor Familiegeschiedenis van de Koninklijke Vereniging Familiekunde – Provincie Limburg, januari-februari-maart 2018.

– ***Gebroken-Hart-Syndroom*** (Volders). RTL Nieuws, 19 februari 2018.

<https://www.rtlnieuws.nl/editie/sterven-aan-liefdesverdriet-echt-mogelijk-pa-overleed-aan-een-gebroken-hart>

– ***Een Heel Speciaal Hart*** (Volders). In: De Limburger, 22 augustus 2018.

– ***#WijZijnLimburg: Lopen met je Dokter*** (ter Bekke). L1 Nieuws, 29 september 2018.

<https://l1.nl/wijzijnlimburg-lopen-met-je-dokter-144381>

– ***Kunst Stelt het Hart Open*** (ter Bekke). In: De Cardioloog, BPM Medica, oktober 2018. <https://decardioloog.nl/jaargangen/2018/oktober/kunst-stelt-het-hart-open.html>

– ***Opzienbarende Ontdekking Hartstilstand*** (ter Bekke). RTV Maas en Mergelland, 15 oktober 2018.

[https://www.youtube.com/watch?v=BTVit5\\_cGjQ](https://www.youtube.com/watch?v=BTVit5_cGjQ)

– Verdere uitbreiding van het genealogisch onderzoek in Nederland, en ook in Duitsland en België. Inmiddels >4500 historische familieleden bij naam bekend, waarvan >1500 nog in leven.

– Jaarlijkse cardiologische opvolging van de dragers van de *SCN5A*-genfout (Worm-Studie) op de polikliniek Cardiologie, MUMC+.

## **Wat zijn de plannen voor de komende periode**

– Promotie drs. Altrocchi aan de Universiteit Maastricht, 2020. Proefschrift getiteld: ***“Cellular Models of Cardiac Channelopathies”***.

– Presentaties van onderzoeksresultaten en congresbezoek. Afronding en publicatie van diverse manuscripten.

– Poliklinische studie-opvolging van de *SCN5A*-mutatiedragers gedurende 10 jaar, tot 2025.

– Implementatie van de nieuwe diagnostische methode, *ECG imaging*, bij diverse patiënten, waaronder een subpopulatie van de Worm-patiënten, om het elektrische substraat van (de aanleg voor) kamerritmestoornissen beter te kunnen karakteriseren.

– Organisatie van publieksbijeenkomsten, en contacten met patiënten en familieleden, onder andere de ***Landelijke Dag Erfelijke Hartziekten*** en diverse activiteiten rond ***Loop met je Dokter*** georganiseerd door de *Health Foundation Limburg*.

—Filmopnames ***Mijn Limburgs Hart*** waarbij diverse Limburgse cardiologen met patiënten, of hun familieleden, spreken over het onderwerp “plotse hartstilstand”. De filmpjes zullen rond de zomerperiode van 2019 worden uitgezonden op L1-TV. Voor eerste portret zie [https://www.youtube.com/watch?v=1eAvGscb\\_vQ](https://www.youtube.com/watch?v=1eAvGscb_vQ)

- Finaliseren en indienen vervolgaanvragen voor onderzoekssubsidies, onder andere via de *Health Foundation Limburg*.