

De RVCL-ID studie - Identificatie van biomarkers en ziektestadia van Retinale Vasculopathie en Cerebrale Leukodystrofie (RVCL), een monogenetisch vasculair model voor migraine

Gepubliceerd: 16-07-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

1. Het identificeren van presymptomatische en symptomatische profielen, inclusief (vroeg) ziektestadia en vroege biomarkers van progressie van de ziekte, evenals het ophelderen van pathofysiologische mechanismen, door RVCL patiënten van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40418

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RVCL-ID studie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Hoofdpijnen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Retinale Vasculopathie en Cerebrale Leukodystrofie & migraine

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO/ ZonMW,FP-7 NIMBL;Hersenstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, migraine, RVCL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De aanwezigheid van ziekte-specifieke klinische kenmerken en symptomen passend bij RVCL, waaronder migraine, het fenomeen van Raynaud, retinopathie, neurologische uitvalsverschijnselen en cognitieve dysfunctie, en overige systemische kenmerken.
2. De aanwezigheid van ziekte-specifieke afwijkingen in routine laboratorium onderzoek in bloed, liquor en urine, waaronder lever- en nierfunctiestoornissen, anemie, liquor pleiocytose en (micro)albuminurie of proteïnurie.
3. De expressie van (auto)immuun markers in bloed en liquor en van endotheelmarkers in bloed.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Retinale Vasculopathie en Cerebrale Leukodystrofie (RVCL), veroorzaakt door mutaties in het TREX1 gen, uit zich als een microangiopathie met een retinale vasculopathie en daarnaast een breed scala aan cerebrale en systemische aandoeningen, waaronder migraine. Vanwege deze associatie met migraine wordt RVCL beschouwd als een monogenetisch vasculair model voor migraine. De opeenvolgende stadia van de ziekte, met name de vroege stadia, moeten nog worden geïdentificeerd. Onderzoeken bij andere ziekten die ook geassocieerd zijn met TREX1 mutaties leidden tot een hypothese dat mogelijk een IFN- α -gemedieerde immuunreactie een rol speelt, die inflammatie en auto-immuniteit tot gevolg zou kunnen hebben. Deze hypothese is nog niet getest in RVCL. Eerdere functionele metingen suggereerden dat endotheeldysfunctie een belangrijk onderdeel is van de pathofysiologische mechanismen via welke gemuteerd TREX1 eiwit de 'small vessel disease' kenmerken veroorzaakt. Wij willen onderzoeken of de geïdentificeerde biomarkers van RVCL ook een rol spelen in de meer voorkomende soorten migraine. Door te ontrafelen hoe TREX1 mutaties tot ziekte leiden, hopen we meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van (neuro)vasculaire ziekten zoals beroertes, vasculaire dementie en migraine, en mogelijk nieuwe aangrijppunten voor behandeling van deze momenteel ongeneeslijke ziekten te definiëren.

Doel van het onderzoek

1. Het identificeren van presymptomatische en symptomatische profielen, inclusief (vroege) ziektestadia en vroege biomarkers van progressie van de ziekte, evenals het ophelderen van pathofysiologische mechanismen, door RVCL patiënten van verschillende leeftijden (zowel symptomatisch als presymptomatisch) te onderzoeken en hen te vergelijken met migraine patiënten en gezonde controlepersonen.

Ons doel is om karakteristieken en mechanismen te identificeren die overlap vertonen tussen RVCL en migraine, evenals karakteristieken en mechanismen die specifiek zijn voor RVCL. Hiervoor gebruiken we een unieke verzameling van verschillende technieken/methoden, waaronder:

- a) Een uitgebreid klinisch onderzoek, inclusief gestructureerde interviews, neurologisch en neuropsychologisch onderzoek en routinebepalingen in bloed, urine en liquor.
- b) Het onderzoeken van (auto)immuun functie in bloed en liquor om biomarkers voor (auto)immuniteit te identificeren.
- c) Het onderzoeken van specifieke markers van endotheelfunctie in bloed om endotheliale biomarkers te identificeren.

2. Door de RVCL en migraine patiënten uitgebreid te karakteriseren, hopen we een patiëntencohort te gaan verzamelen voor toekomstig vervolgonderzoek en ook de benodigde frequentie van controlebezoeken op de polikliniek vast te stellen.

3. Het opslaan van bloed en liquor van RVCL en migraine patiënten en

controlepersonen voor biobank doeleinden en toekomstig onderzoek.

Onderzoeksopzet

We zullen een observationeel, cross-sectioneel diagnostisch onderzoek uitvoeren bij RVCL patiënten, met het toekomstige doel om vervolgstudies uit te voeren in dit verzamelde cohort. Patiënten met migraine (met en zonder aura) en controlepersonen die gematched zijn op leeftijd en geslacht worden geïncludeerd als controlegroepen in delen van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Een bloedafname en lumbaalpunctie zijn routine verrichtingen bij de afdeling Neurologie, en worden gesuperviseerd door ervaren artsen. We streven ernaar atraumatische lumbaalnaalden te gebruiken om het risico op postpunctionele hoofdpijn te verminderen. Patiënten worden uitgebreid geïnformeerd over de mogelijke risico's van deze verrichtingen, waarna schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen wordt. Familieleden van RVCL patiënten die hun genetische status niet willen weten, kunnen deelnemen op research basis. Testresultaten van het wetenschappelijk onderzoek worden niet gerapporteerd in de ziekenhuisdossiers van de patiënten en ook niet aan hun behandelend artsen die deelnemen aan de studie.

De studie is observationeel en is erop gericht om preklinische en klinische ziekte stadia van RVCL op te helderen, evenals de expressie van verschillende markers van endotheelfunctie, (auto)immunitiet en small vessel disease in RVCL. Het LUMC kan een significante bijdrage leveren aan het wereldwijde RVCL onderzoek, aangezien de Nederlandse RVCL populatie de grootste is van de weinige populaties die tot nu toe geïdentificeerd zijn. Het identificeren van mogelijke biomarkers voor het herkennen van (pre)klinische ziektestadia en mogelijk voor het voorspellen van uitkomsten of toekomstige progressie zou zeer waardevol zijn voor deze patiënten. Door migrainepatiënten en gezonde controlepersonen te includeren als controlegroepen, hopen we te definiëren of deze markers specifiek zijn voor RVCL, of dat er een overlap bestaat tussen RVCL en migraine. Overlappende resultaten kunnen helpen om (nieuwe) mechanismen in de migraine pathofysiologie op te helderen. Uiteindelijk hopen we dat een beter begrip van de pathofysiologie van RVCL als vasculair model voor migraine ons in staat zal stellen om nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te definiëren voor deze ongeneeslijke ziekten. Alles in overweging nemend, vinden we dat de voordelen van de studie de minimale risico's rechtvaardigen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Patienten:

- Leeftijd: ≥ 18 jaar
- Gediagnosticeerd met:
 - o RVCL met bewezen TREX1 mutatie; en/of
 - o Migraine met of zonder aura: klinische diagnose volgens de criteria van de International Headache Society (IHS)
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven.

Controle personen:

- Leeftijd: ≥ 18 jaar
- Niet genetisch verwant aan een RVCL patiënt of bij genetisch onderzoek is géén TREX1

mutation aangetoond.

- Geen (voorgeschiedenis van) migraine aanvallen
- Gematched met patiënten op basis van leeftijd en geslacht.
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle deelnemers:

- Personen die niet geïnformeerd willen worden over (onverwachte) bevindingen die ernstig bevonden worden, met prognostische of therapeutische gevolgen. Dit geldt niet voor de resultaten van genetisch onderzoek. ;Migraine patiënten and controle personen:
- Aanwezigheid van bekende (cerebro)vasculaire ziekten: uitgebreide manifestaties van hypertensieve/atherosclerotische vasculaire ziekte, excessieve anticoagulatie (INR >3.0), CZS tumor, vasculaire malformatie, vasculitis, bloed dyscrasie, diabetes mellitus, ernstige klinisch relevante stenose van carotiden.;Contraindicaties voor lumbaalpunctie:
- Tumor
- Compressio medullae
- Tekenen van verhoogde intracraniële druk
- Lokale infecties van de huid
- Coagulopathie: gebruik van anticoagulantia (INR ≥ 1.8) of thrombocytopenie (<40)
- Gebruik van acetylsalicyl zuur, NSAIDs, COX2 remmers of laag-moleculair-gewicht heparine vormen geen contraindicaties voor lumbaalpunctie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-09-2014
Aantal proefpersonen: 90
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL45562.058.13