

# Begrip van klinische fenotypen en het verzamelen van biomarkers in C9ORF72 ALS

Gepubliceerd: 09-03-2016 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Het doel van het onderzoek is het natuurlijk beloop van C9orf72 ALS vast te stellen en te begrijpen hoe de grootte van de repeat expansies van C9orf72 correleert met de progressie van de ziekte. De zes centra zullen: 1. a. In totaal 60 C9orf72 ALS...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Neuromusculaire aandoeningen                     |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45822

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Fenotypen en biomarkers in C9ORF72 ALS

### Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

ALS, Amyotrofische laterale sclerose

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Washington University in St. Louis

**Overige ondersteuning:** ALS Association (ALSA), Washington University in St. Louis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ALS, Biomarkers, C9ORF72

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zullen klinische gegevens zijn (ALS Functional Rating-Scale Revised (ALS-FRS-R en slow vital capacity (SVC)) om de mate van de progressie van de ziekte met de verzamelde biomarkers (bloed, cerebrospinale vloeistof (CSF)) te correleren.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn het bepalen van de C9orf72 hexanucleotide repeat expansies en deze te correleren met de klinische gegevens (ALSFRS-R/maand, afname in SVC/maand en ALS Cognitieve Screen) en het bepalen van C9orf72 ALS patiënten die beschikbaar zouden kunnen zijn voor een klinische trial.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

C9orf72 repeat expansies werden onlangs geïdentificeerd als een verrassend veel voorkomende oorzaak van ALS (30% van familiale en 5-10% van de sporadische ALS). De verzamelde gegevens suggereren een toxische gain-of-functie mechanisme voor de oorzaak van neuronaal verlies, hetzij door het creëren van RNA-foci die belangrijk RNA-bindende eiwitten splitsen of vertaling van de repeat expansies in aggregatie-gevoelige dipeptiden. Dit maakt antisense oligonucleotide knock-down van C9orf72 repeat RNA een aantrekkelijke therapeutische strategie, die reeds in ontwikkeling is door verschillende groepen. Bij een onlangs voltooide Fase I studie met antisense oligo (ASO's) gericht op SOD1 is het zeer waarschijnlijk dat in de nabije toekomst een soortgelijke strategie zal ontstaan \*\*voor C9orf72. Echter is ons begrip van de klinische kenmerken en het effect van de hoeveelheid hexanucleotide repeat expansies voor C9orf72 nog niet

goed voldoende voor een dergelijke klinische studie. Het voorgestelde onderzoek zal deze belangrijke fenotype / genotype correlaties creëren.

We moeten het natuurlijk beloop van C9orf72 gerelateerde ALS begrijpen: de mate van progressie en in welke mate de grootte van de hexanucleotide repeat expansies de ziekte beïnvloedt. Hoewel de C9orf72 mutatie relatief veel voorkomt wordt slechts ongeveer 10% van ALS door de mutatie veroorzaakt. Dit maakt een nauwkeurige historische controlepopulatie essentieel gezien het aannemelijk is dat er in de toekomst door kleine aantallen er geen placebo-gecontroleerde studie kan plaatsvinden. Om gereed te zijn voor komende therapeutische onderzoeken moeten we de gedetailleerde karakterisering van de C9orf72 patiënten starten.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is het natuurlijk beloop van C9orf72 ALS vast te stellen en te begrijpen hoe de grootte van de repeat expansies van C9orf72 correleert met de progressie van de ziekte. De zes centra zullen:

1. a. In totaal 60 C9orf72 ALS patiënten en dragers includeren met bekende mutatie op het moment van de inclusie.  
De C9 mutatie zal door een Amerikaans laboratorium geverifieerd worden.
  - b. (Optionele procedure): Voor iedere ingeschreven C9orf72 ALS patiënt/ drager, zal een verzorger worden uitgenodigd om (1) Deel te nemen aan het onderzoek, (2) Een toestemmingsformulier te ondertekenen en (3) Een reeks van ALS Caregiver Behavioral vragenlijsten in te vullen tot bezoek nummer 7.
  2. De C9orf72 hexanucleotide repeat expansie grootte in alle patiënten bepalen.
  3. Het natuurlijke beloop van de ziekte in C9orf72 ALS patiënten vaststellen.
  4. De mate waarin het ziekteverloop correleert met de uitbreiding de grootte van de repeat expansies bepalen.
  5. Biomarker monsters zoals bloed en liquor verzamelen.
- Met de succesvolle afronding van deze studies zullen we de genotype / fenotype correlaties in C9orf72 ALS patiënten kunnen vaststellen en daarmee de benodigde basis hebben gelegd om klinische studies in C9orf72 positieve patiënten te starten.

## **Onderzoeksopzet**

De Amerikaanse ziekenhuizen + UMC Utrecht, die deelnemen aan deze studie, zullen C9orf72 ALS-positieve patiënten / dragers benaderen voor inclusie. In totaal zullen ongeveer 60 patiënten geïnccludeerd worden (twee jaar recruitment gevolgd door ongeveer twee jaar follow-up).  
(Optioneel): Voor elke ingeschreven C9orf72 ALS deelnemer, zal een verzorger ook worden uitgenodigd om een reeks van ALS Caregiver Behavioral vragenlijsten in te vullen van het screening bezoek tot en met bezoek 7.

### Expansie grootte bepaling

In de 60 patiënten zullen we de grootte van de repeat expansies in erythrocyten door middel van Southern Blot bepalen

We zullen eventuele verandering van expansie grootte testen door monsters afgenomen tijdens bezoek 3 en 7 te vergelijken.

### Correleren Uitbreiding Grootte met fenotype

Nadat we 6 maanden fenotype gegevens verzameld hebben, zullen er begonnen worden met het correleren van fenotype met de grootte van de repeat expansies.

## **Inschatting van belasting en risico**

C9ORF2 patiënt / drager:

### Bloedafname

Waarschijnlijk: De bloedafname kan ongemakkelijk zijn en blauwe plekken kunnen ontstaan. Sommige mensen worden licht in het hoofd.

Zelden: Er is een klein risico van infectie op de plaats van de bloedafname.

### Lumbaalpunctie

Waarschijnlijk (Mild): Milde pijn en / of druk tijdens de procedure; blauwe plekken; lokale zwelling.

Minder waarschijnlijk (Mild): Alle voorzorgsmaatregelen worden genomen om dit risico te minimaliseren. De lumbaalpunctie zal worden uitgevoerd door ervaren artsen speciaal opgeleid om deze techniek uit te voeren. Het risico op hoofdpijn wordt geminimaliseerd door de patiënt na de lumbaalpunctie 30 minuten op zijn of haar rug te laten liggen.

Gedurende de de lumbaalpunctie en tijdens de rustperiode na de lumbaalpunctie, zal een verpleegkundige of arts bij de patiënt blijven. Als hoofdpijn optreedt is dit meestal mild en duurt dit 0-2 dagen. De hoofdpijn kan echter ernstig zijn en tot een week duren indien er geen bloodpatch wordt verricht (eigen bloed geïnjecteerd op de plaats van de lumbaalpunctie)

Indien de patiënt ernstige hoofdpijn heeft na de lumbaalpunctie, raden wij een bloodpatch aan. Deze bloodpatch zal kosteloos verricht worden. Indien de patiënt een bloodpatch/zorg ontvangt van een andere instelling worden de eventueel gemaakte kosten niet vergoed.

Zelden: 1. infectie als gevolg van de lumbaalpunctie. Het risico van dergelijke infectie is extreem laag en is niet groter dan na venapunctie

2. Verworven intraspinale epidermoïde tumor: Deze complicatie is uiterst zeldzaam (en meldingen van epidermoïde tumoren bij volwassenen zijn zeldzaam) en is een aandoening waarbij huid fragmenten ingebracht zijn in het wervelkanaal ten tijde van de lumbale punctie en vervolgens gaan groeien. Deze complicatie doet zich meestal door het gebruik van een spinale naald zonder stilet.

Onze studie maakt gebruik van spinale naalden met stilet.

Verzorger (van C9ORF72 patiënt): Invullen van de ALS Caregiver Behavioral Questionnaire:

Waarschijnlijk / Mild: De verzorger kan een deel van de vragen persoonlijk vinden of ongemakkelijk vinden om te beantwoorden.

Deelname aan het onderzoek heeft geen direct voordeel voor de patiënt.

## Contactpersonen

### Publiek

Washington University in St. Louis

S. Euclid 660  
Saint Louis MO 63110  
US

### Wetenschappelijk

Washington University in St. Louis

S. Euclid 660  
Saint Louis MO 63110  
US

## 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)

1. Leeftijd : 18 jaar of ouder
2. Positieve C9ORF72 status (diagnose ALS of asymptomatisch dragerschap).
3. Sporadische of familiale ALS gediagnosticeerd als "possible, laboratory-supported probable, probable, or definite" volgens de herziene El Escorial criteria, indien de proefpersoon als ALS patient geïnccludeerd wordt.
4. In staat tot het verstrekken van informed consent en de te volgen studiehandelingen. (indien de ALS patiënt niet zelf het informed consent kan geven, dan wordt informed consent van de vertegenwoordiger gevraagd)

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Negatief voor de C9ORF72 genetische mutatie.;Lumbaal punctie (optioneel)

1. Medisch niet in staat om een lumbaal punctie (LP) te ondergaan, zoals bepaald door de onderzoeker (bijv stollingsstoornis, een huidinfectie op of nabij de plaats van de LP of aanwijzingen voor hoge intracraniële druk).
2. Zwanger; borstvoeding
3. Actieve dermatologische ziekte op de plaats van de punctie.
4. Bindweefselziekte zoals systemische lupus erythematosus, syndroom van Sjögren, sclerodermie of mixed connective tissue disease..
5. Elke bekende of vermoedelijke abnormale CSF druk of intracraniële / intraspinale tumoren.
6. Gebruik van anticoagulantia (bijv. Warfarine, dalteparine, enoxaparine, rivaroxaban, fondaparinux, dabigatran) die niet veilig kunnen worden gepauzeerd totdat stollingparameters genormaliseerd zijn voorafgaand aan de lumbaalpunctie, en niet tot een week na de LP gepauzeerd kunnen blijven.
7. Bloeddyscrasie, verhoogde bloedingsneiging, of het gebruik van dialyse voor nierfalen.
8. Klinisch oordeel van de onderzoeker dat de patiënt niet in staat is om meerdere lumbaalpuncties te ondergaan.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-04-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 09-03-2016                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 04-08-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 14-06-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## 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

CCMO

### ID

NL54797.041.16