

# Onderzoek naar het natuurlijke ziektebeloop van Retinale Vasculopathie met Cerebrale Leukoencefalopathie en Systemische manifestaties (RVCL-S)

Gepubliceerd: 29-09-2021 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Ons doel is het vinden van voorspellende biomarkers voor ziekteprogressie in RVCL-S, een monogenetische small vessel disease, en om het ziektemechanisme verder te ontrafelen om nieuwe behandelmogelijkheden te ontdekken en zo de gezondheid van RVCL-S...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51098

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FORT

### Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Oogaandoeningen NEG
- Neurologische aandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

Retinale Vasculopathie met Cerebrale Leukoencefalopathie en Systemische manifestaties, RVCL-S

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Dioraphte; Hartstichting (Dekkerbeurs)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Biomarkers, Erfelijk, RVCL-S, Ziektebeloop

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

#### 1. Lange termijn ziektebeloop van RVCL-S

Lange termijn ziektebeloop wordt bepaald door het optreden van waarschijnlijk aan RVCL-S gerelateerde symptomen; door cognitieve testen en door gebruik van de modified Rankin Scale (mRS) en Barthell Index. Gestandaardiseerde vragenlijsten worden gebruikt om te screenen op depressie, angst en neuropsychiatrische symptomen. Focale neurologische symptomen worden in kaart gebracht met lichamelijk onderzoek en 3T MRI. Oog-betrokkenheid wordt in kaart gebracht door middel van oogheelkundig onderzoek en met bloed- en urineonderzoek wordt gekeken naar orgaan-betrokkenheid (lever-, nier- en schildklierfunctie en volledig bloedbeeld).

#### 2. In vivo oog- en huidbiomarkers

Ogen: er wordt oogheelkundig onderzoek uitgevoerd, inclusief visus, oogdruk en fundoscopie. Met Optical Coherence Tomography (OCT) scans wordt de retinale zenuwlaagdikte gemeten. Met OCT-angiografie wordt gekeken naar de vaatdichtheid in de retina en de grootte van de foveale avasculaire zone. Als patiënten vasculaire retinopathie hebben zal er ook een fluoresceïne

angiografie scan worden gemaakt. Retinale oximetrie wordt toegepast om de zuurstofsaturatie van de retinale bloedvaten te meten.

Huid: bloedvaten van het nagelbed worden in beeld gebracht met capillaroscopie.

De morfologie, densiteit en distributie van de capillairen wordt bekeken op vier foto's van het nagelbed van elke vinger.

### 3. Retinale angiogenese

Optical Coherence Tomography Angiografie (OCT-A) is een niet-invasieve techniek, die gebruikt zal worden om de vasculaire structuren van de retina en het choroid driedimensionaal in beeld te brengen (zonder contrast). Door kwantitatieve beoordeling van de vasculatuur in verschillende segmenten en retinale lagen (bijvoorbeeld neovascularisaties en vasculaire drop-out regio's) en het maken van flow-dichtheidskaarten kunnen veranderingen over de tijd met elkaar worden vergeleken.

### 4. Lange termijn progressie van RVCL-S specifieke en algemene "cerebral small vessel disease" biomarkers

Lange termijn progressie van RVCL-S specifieke en algemene MRI-biomarkers, o.a.

i) \*actieve\* RVCL-S laesies (T2 hyperintensiteiten met contrast aankleuring

en/of diffusie restrictie), ii) hersen (non-)lacunaire infarcten, iii) witte

stof hyperintensiteiten, iv) verwijde perivasculaire ruimte, v)

microbloedingen, vi) permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière, worden bekeken

met zowel 3T als 7T MRI-scanners.

## 5. Bloed-hersenbarrière dysfunctie

Met een late contrast-lekkage 7T MRI protocol wordt gekeken naar bloed-hersenbarrière dysfunctie. Bloed-hersenbarrière lekkage zal worden gecorrigeerd voor confounding variabelen in de grijze stof, normaal-ogende witte stof, diepe grijze stof en cortex.

## 6. Opslaan van bloed voor biobank en toekomstig onderzoek.

Als deelnemers toestemming geven voor de LUMC Biobank RVCL onder Neurologische Ziekten, worden bloedsamples opgeslagen voor toekomstige (nu nog onbekende) biomarker analyses.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Niet van toepassing.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Retinale Vasculopathie met Cerebrale Leukoencephalopathie en Systemische manifestaties (RVCL-S) is een autosomaal dominante, monogenetische kleine vaten ziekte die wordt veroorzaakt door mutaties in het TREX1 gen. Het openbaart zich als een microangiopathie met retinale vasculopathie, focale en globale neurologische klachten en een breed scala aan systemische klachten. Recentelijk heeft onze onderzoeksgroep een grote cross-sectionele studie gedaan (The RVCL-ID study, P13.286). Het natuurlijke ziektebeloop en met name de vroege stadia zijn echter nog niet goed in kaart gebracht. Door biomarkers te identificeren die ziekteprogressie en de transitie van het pre-symptomatische naar het symptomatische stadium kunnen voorspellen, kunnen we verder ontrafelen hoe mutaties in het TREX1 gen ziekte veroorzaken. Deze bevindingen zullen ons helpen om nieuwe behandeldoelen te vinden voor deze ongeneeslijke ziekte. Daarnaast streven we erbaar onze patiënten een meer betrouwbare prognose van hun ziekteverloop te geven. Bovendien denken we dat ons onderzoek inzicht zal geven in de pathofysiologie van andere (neuro)vasculaire ziekten, omdat RVCL-S een monogenetisch model is voor meer voorkomende ziekten als beroerte,

vasculaire dementie en migraine.

## **Doel van het onderzoek**

Ons doel is het vinden van voorspellende biomarkers voor ziekteprogressie in RVCL-S, een monogenetische small vessel disease, en om het ziektemechanisme verder te ontrafelen om nieuwe behandelmogelijkheden te ontdekken en zo de gezondheid van RVCL-S patiënten te verbeteren. Deze biomarkers kunnen in de toekomst ook dienen als biomarkers voor patiënten met soortgelijke ziekten, zoals beroerte, vasculaire dementie en andere erfelijke cerebrale angiopathieën.

1. Het regelmatig, uitgebreid klinisch in kaart brengen van patienten/controles door gestructureerde interviews, lichamelijk onderzoek, venapunctie en urine-onderzoeken om het lange-termijn ziektebeloop van RVCL-S in kaart te brengen.
2. In vivo bestuderen van oog- en huidbiomarkers.
3. Bestuderen van retinale angiogenese door gebruik te maken van oogheelkundige technieken om de retina te visualiseren.
4. Kwantificeren van RVCL-S specifieke en algeme cerebrale 'small vessel disease' markers en de progressie hiervan over de tijd evalueren door middel van 3T en 7T MRI-scans.
5. Kwantificeren en localiseren van bloed-hersenbarriere dysfunctie.
6. Opslaan van bloed voor toekomstig onderzoek.

## **Onderzoeksopzet**

Prospectieve cohortstudie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Contra-indicaties zullen zorgvuldig per individueel geval in kaart worden gebracht voor elk onderdeel van de studie. Als een patient een contra-indicatie heeft voor een onderdeel van de studie (bijvoorbeeld de 7T MRI), kan hij/zij nog steeds meedoen aan alle andere onderdelen van de studie. Bloedfaname d.m.v. een venapunctie is een routineprocedure in het LUMC. MRI-scans hebben een verwaarloosbaar klein risico voor patienten. De last van de MRI scan wordt tot een minimum beperkt door zo kort mogelijke scan-protocollen te gebruiken. Patienten worden uitgebreid voorgelicht over de potentiële risico's van het onderzoek voordat schriftelijk informed-consent wordt gegeven. Familieleden van RVCL-S patienten die niet niet willen weten of zij drager zijn van de TREX1 mutatie kunnen meedoen op onderzoeksbasis en testresultaten zullen da niet in hun patientendossier worden vermeld en ook niet aan hun behandelend arts worden doorgegeven. Het identificeren van nieuwe biomarkers om (pre)klinische stadia van RVCL-S te herkennen en om de toekomstige uitkomst of ziekteprogressie te voorspellen is heel waardevol voor RVCL-S patienten. Daarom hebben wij het idee

dat de voordelen van deze studie opwegen tegen de minimale risico's.

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20  
Leiden 2333 ZC  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20  
Leiden 2333 ZC  
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)

Mutatie-dragers:

- Leeftijd  $\geq$  18 jaar
- Drager van TREX1 mutatie
- Mogelijkheid en bereidheid om geschreven informed consent te geven

Controles:

- Leeftijd  $\geq 18$  jaar
- Niet genetisch gerelateerd aan een RVCL-S patient of genetisch onderzoek heeft TREX1 mutatie uitgesloten
- Mogelijkheid en bereidheid om geschreven informed consent te geven

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

Voor alle deelnemers:

- Deelnemers die niet geïnformeerd willen worden over ernstige onverwachte bevindingen, die een prognostische of therapeutische consequentie hebben. Dit geldt niet voor het resultaat van genetisch onderzoek.
- Contra-indicaties voor 3T/7T MRI zoals opgesteld door het 7Tesla veiligheidsteam. (exclusie voor een onderdeel van de studie)

Voor controles:

- Aanwezigheid van bekende (cerebro)vasculaire ziekte, zoals hypertensieve/atherosclerotische vasculaire ziekte, excessieve anticoagulatie (INR  $> 3.0$ ), CNS ziekten, vasculaire malformaties, vasculitis, bloeddyscrasie, diabetes mellitus, ernstige klinisch relevante carotisstenose.

## **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: | 12-09-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 80                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: 7Tesla MRI  
Registratie: Geen registratie

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-09-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

## 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     | NL77441.058.21 |