

DiViNAS-II-studie (Disease Variability in NOTCH3 Associated Small vessel disease - a two year follow-up study): Een studie om het klinisch beeld, progressie, biomarkers en ziektemodificerende factoren te onderzoeken van CADASIL en CADASIL-achtige erfelijke ziekten van de kleine hersenvaten.

Gepubliceerd: 04-05-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Doel van het onderzoek Het hoofddoel van DiViNAS-II is om de impact van het genotype op 2-jaarsziekteprogressie vast te stellen, om andere ziekte-modificerende factoren te onderzoeken en om biomarkers te identificeren die gebruikt kunnen worden voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52119

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DiViNAS-II-studie

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

NOTCH3-geassocieerde cerebrale angiopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Klinische Genetica

Overige ondersteuning: ZonMw Vidi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CADASIL, Mutatiepositie, Uitleesmaten, Ziektemodificerende factoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voorkomen en de frequentie van CADASIL-geassocieerde symptomen in het DiViNAS-II cohort zal worden bepaald over de voorgaande 2 jaren (de follow-up duur) en vergeleken worden met data uit de DiViNAS-I-studie. In het geval van nieuwe patiënten (of met zeldzame CADASIL-achtige erfelijke SVD of nieuwe CADASIL patiënten) zullen alle geassocieerde symptomen bepaald worden over de gehele levensduur van de deelnemer.

Klinische uitkomstmaten/parameters:

- Aantal CVA's (en leeftijd van eerste CVA) gedurende de 2 jaar follow-up duur (of in het geval van andere CADASIL-achtige erfelijke SVD de zullen de geassocieerde symptomen bepaald worden over de gehele levensduur)
- Scores op disability scales (mRS)
- Psychometrische testen
- Dood

Neuroimaging:

- Volume van witte stof hyperintensiteiten (WMHV)
- Aantal lacunes en lacune volume
- Cerebrale atrofie

Secundaire uitkomstmaten

Klinische uitkomstmaten/parameters:

- TIA's, migraines met of zonder aura, dood en andere symptomen geassocieerd met CADASIL gedurende de 2 jaar follow-up duur (of in het geval van andere CADASIL-achtige erfelijke SVD de zullen de geassocieerde symptomen bepaald worden over de gehele levensduur)

Neuroimaging:

- Aantal vergrote perivasculaire ruimten
- ASL
- DTI
- Aantal microbloedingen

Bloedvatafwijkingen in huidbiopten:

- NOTCH3 score
- GOM classificatie

Biomarkers in serum en CSF (validatie en ontdekking):

- Neurofilament light chain (NfL)
- NOTCH3

- Biomarker screening gebruik makend van bv O-link technologie

Retina:

- OCT(-A) metingen: dikte van de retinale zenuwvezellaag, dikte van het subfoveale choroid, vaatdichtheid van de diepe retinale plexus, dikte van de wanden van de retinale vaten, ratio van de diameter van de arteriolen en venulen en retinale perfusie maten zoals flow index

Andere studieparameters zijn leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, huidige medische condities en relevante medische voorgeschiedenis, medicatie en cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus type 2, dagelijkse intake alcohol/drugs, roken, lichaamsbeweging en BMI).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CADASIL is een erfelijke cerebrale small vessel disease (SVD) die wordt veroorzaakt door karakteristieke cysteïne veranderende mutaties in het NOTCH3 gen, en leidt tot herseninfarcten en vasculaire dementie op gemiddeld middelbare leeftijd, maar met een grote spreiding (25-80 jaar). In de afgelopen vier jaar heeft de CADASIL onderzoeksgroep van het LUMC aangetoond dat NOTCH3 varianten gelokaliseerd in epidermal growth-factor like repeat (EGFr) domains 1-6 van het NOTCH3 eiwit geassocieerd zijn met een ernstiger SVD fenotype dan NOTCH3 varianten die gelokaliseerd zijn in EGFr domeinen 7-34. Om verder de invloed van NOTCH3 mutatiepositie op ziekte-ernst te bestuderen, is de DiViNAS-I baseline studie uitgevoerd in het LUMC tussen mei 2019 en december 2020 (CME P18.164). Ongeveer 200 individuen met een NOTCH3 mutatie hebben meegedaan aan DiViNAS, van wie ongeveer de helft een mutatie heeft in EGFr domeinen 1-6 en de helft in één van de EGFr domeinen 7-34. Participanten zijn volledig gekarakteriseerd (inclusief medische voorgeschiedenis, beeldvorming

van de hersenen, neuropsychologische test batterijen en vaatafwijkingen van de huid dmv immunostaining en elektronenmicroscopie). Interim analyse van DiViNAS-I data valideert onze hypothese dat de NOTCH3 mutatiepositie is geassocieerd met ziekte-ernst. Bovendien vinden we een nieuwe associatie tussen NOTCH3 mutatiepositie en CADASIL vaatwandafwijkingen, welke meer inzicht kunnen geven in de moleculaire mechanismen die het NOTCH3 mutatie positie effect verklaren.

Om het effect van NOTCH3 mutatiepositie op ziekteprogressie te kunnen bestuderen, willen we nu een 2-jarige follow-up studie van het DiViNAS-cohort starten, om zo gepersonaliseerde voorspelling van het ziekteverloop te verbeteren, om potentiële uitleesmaten voor ziekteprogressie in kaart te brengen en om nieuwe (genetische) ziekte-modificerende factoren te identificeren. DiViNAS-I en DiViNAS-II zijn de eerste prospectieve studies wereldwijd die de impact van NOTCH3 mutatiepositie op ziekte-ernst en ziekteprogressie onderzoeken in een cohort van CADASIL patiënten. De hoofddoelen van DiViNAS-II zijn i) om verschillen te bestuderen in 2-jaarsziekteprogressie tussen milde en ernstige genotypes, ii) om andere belangrijke ziekte modificerende factoren (genetisch en omgevingsfactoren) te identificeren, iii) om (vroeg) biomarkers te identificeren. Secundaire doelen zijn het vergelijken van CADASIL met CADASIL-achtige aandoeningen van de kleine bloedvaten in de hersenen (SVD), zoals CADASIL type 2 en CARASIL. Daarnaast is een ander doel om onderliggende genetische oorzaken te identificeren in families met erfelijke SVD met onbekende genetische etiologie.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van DiViNAS-II is om de impact van het genotype op 2-jaarsziekteprogressie vast te stellen, om andere ziekte-modificerende factoren te onderzoeken en om biomarkers te identificeren die gebruikt kunnen worden voor het monitoren van ziekteprogressie.

Primaire doelstellingen

1. Om verschillen in 2-jaarsziekteprogressie vast te stellen tussen patiënten met NOTCH3 EGFr 1-6 mutaties versus EGFr 7-34 mutaties.
2. Om biomarkers te identificeren die geschikte surrogaten zijn voor het monitoren van ziekteprogressie (bijv. neuroimaging markers, NOTCH3-score en ultrastructurele analyse van huidvaten, biomarker levels in lichaamsvloeistoffen, retinale abnormaliteiten etc.)
3. Om additionele ziekte-modificerende factoren te identificeren, door gebruik te maken van een nieuw en verbeterde aanpak door deelnemers te stratificeren aan de hand van hun genotype.

Secundaire doelstellingen

1. Om een baseline cohort van patiënten en families met CADASIL-achtige erfelijke SVDs te creëren, zoals Cathepsin-A-Related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASIL), Cerebral autosomal recessive arteriopathy

with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), CADASIL type 2 en families met erfelijke SVD zonder duidelijke genetische oorzaak.

2. Om hiSPCs te genereren voor het in-vitro modelleren van zeldzame erfelijke aandoeningen van kleine hersenvaten, voornamelijk om de moleculaire mechanismen te onderzoeken die aan de verschillen en overeenkomsten van deze aandoeningen ten grondslag liggen (in samenwerking met Prof. Dr. W.M.C. van Roon-Mom from the Department of Human Genetics and Dr. Valeria Orlova from the Department of Anatomy and Embryology). Deze hiPSCs zullen worden opgeslagen in de LUMC Biobank.

Onderzoeksopzet

Dit is een non-interventionele 2-jaar follow-up studie van de DiViNAS-baseline studie van circa 200 individuen met een cysteine veranderende NOTCH3 mutatie (CADASIL), geworven uit participanten van het DiViNAS-cohort in het LUMC (CME P18.164), die hebben aangegeven dat ze geïnformeerd willen worden over follow-up studies van DiViNAS. Een additionele kleine groep van individuen (n = maximaal 50) met andere CADASIL-achtige erfelijke aandoeningen van de cerebrale kleine bloedvaten zullen worden gevraagd om ook te participeren in DiViNAS-II. De DiViNAS-II studie zal worden uitgevoerd in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) op de afdeling Klinische Genetica, in samenwerking met de afdeling Radiologie (MRI), Neurochirurgie (Lumbaalpunctie), Dermatologie en Pathologie (Huidbiopten), Oogheelkunde (OCT) en Neurologie en Psychiatrie (Neuropsychologische test batterij en psychiatrische vragenlijsten). Het doel is om het onderzoek in mei 2021 te starten en de inclusie van participanten 1.5 jaar later in november 2022 af te ronden. Het DiViNAS-II studie protocol zal grotendeels identiek zijn aan DiViNAS-I om compatibiliteit van data te verzekeren (neuroimaging protocol, neuropsychologische test batterij, medische geschiedenis, huidbiopten en bloedafname). Aanvullend zal, om de mogelijkheid tot het ontdekken van biomarkers te vergroten, een subgroep van individuen met CADASIL worden gevraagd om toestemming te geven voor een lumbaalpunctie en alle individuen zal toestemming worden gevraagd voor retinale beeldvorming. CSF en retinale metingen zullen daarom nieuwe baseline metingen worden in DiViNAS-II en zullen cross-sectioneel bestudeerd worden en fungeren als nieuwe baseline metingen voor toekomstige follow-up studies.

Van tevoren gedefinieerde ziekte-uitkomst maten (bijv. klinische, neuroimaging, biomarkers in lichaamsvloeistoffen, (semi-) kwantificatie van pathologie in de bloedvaten van de huid) zullen gebruikt worden om 2-jaars ziekteprogressie te bestuderen.

Biomarkers die zijn geïdentificeerd als veelbelovend in DiViNAS, in andere klinische CADASIL studies in het LUMC of in de medische literatuur zullen worden geselecteerd voor verder onderzoek in DiViNAS-II en correlatie met ziekte-ernst zal worden bestudeerd. Voorbeelden van veelbelovende biomarkers zijn NfL in serum of CSF en neuroimaging markers zoals DTI. Naast beoordeling van vooraf geselecteerde biomarkers, zal ook getracht worden nieuwe biomarkers te ontdekken, bijvoorbeeld in serum en CSF door middel van biomarker discovery technology platforms zoals O-Link. We zullen ook nieuwe baseline metingen

uitvoeren van biomarkers in CSF en de retina (optical coherence tomography (OCT) en optical coherence tomography-angiography (OCT-A)), alsmede nieuwe deelnemers te includeren met zeldzame CADASIL-achtige erfelijke aandoeningen van de hersenvaten.

HiPSCs zullen worden gegenereerd van een maximum van 10 deelnemers met een zeldzame erfelijke aandoening van de kleine hersenvaten die in deze studie zijn gezien.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en potentiële risico's van deze studie zijn matig. Alle onderzoeken zullen in het LUMC plaatsvinden gedurende één dag van maximaal 7 uur, inclusief pauzes. Voor de onderzoeksdag zullen deelnemers gevraagd worden een vragenlijst in te vullen. Gedurende de dag zullen de deelnemers twee 4mm stansbiopsies van de huid ondergaan, bloedafname krijgen (maximaal 70ml), neuropsychologische testen, optical coherence tomography (OCT) van de retina, een MRI-scan en in een subgroep ook een lumbaalpunctie.

Risico's van MRI

De risico's van MRI zijn minimaal, waarvan het bewegen van paramagnetische objecten in het lichaam en claustrofobie het belangrijkste zijn. Voorafgaand aan de procedure zullen de patiënten door een arts worden gescreend voor de identificatie van mogelijke MRI contra-indicaties. De MRI-procedure zal in groot detail worden beschreven om mogelijke stress te verminderen die door de participant wordt ervaren. Deelnemers kunnen de scanprocedure op elk moment stop zetten.

Risico's van huidbiopsies

In zeldzame gevallen kunnen huidbiopsies leiden tot infectie of bloedingen. Dit risico wordt geminimaliseerd door eerst te desinfecteren en achteraf te observeren voor excessief bloedverlies.

Belasting van neuropsychologische testen

Een potentieel risico van neuropsychologische testen is dat deelnemers tijdelijke psychologische stress en vermoeidheid tijdens en na het onderzoek kunnen ervaren.

OCT/OCT-A risico's

De onderzoeken zullen uitgevoerd worden zonder pupildilatatie. Er zijn geen gezondheidsrisico's geassocieerd met OCT en OCT-A zonder pupildilatatie.

Risico's van lumbaalpunctie

Een subgroep van deelnemers zullen ook een lumbaalpunctie ondergaan. Een lumbaalpunctie is een relatief veilige procedure, maar complicaties kunnen zich voordoen waarvan de meest voorkomende zijn: post-LP hoofdpijn, rugpijn en tijdelijke neurologische symptomen zoals radiculair pijn en een doof gevoel. Zeldzame complicaties zijn een infectie, bloeding of cerebrale hernatie in

patiënten met verhoogde intracraniele druk en weefselverplaatsing. Om de risico's van lumbaalpuncties te verminderen, zullen de patiënten van te voren een vragenlijst samen met de arts-onderzoeker telefonisch invullen om contra-indicaties uit te vragen; ook zal de medische voorgeschiedenis en medicatielijst aanvullend gescreend worden door de arts-onderzoeker, en op de onderzoeksdag zelf zal er nog bloed afgenomen worden om een verhoogde bloedingsneiging uit te sluiten. De procedure zelf zal worden uitgevoerd door een ervaren Neurochirurg of een ouderejaars AIOS Neurochirurgie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

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)

Voor alle participanten in DiViNAS-II geldt:

- o Dat zij 20 jaar of ouder moeten zijn
- o Dat ze naar het LUMC kunnen reizen
- o Dat ze informed consent kunnen geven
- o Dat ze geparticipeerd hebben aan DiViNAS-I en/of de CHA-poli in het LUMC hebben bezocht en/of zijn gerekruteerd door een familielid die het LUMC heeft bezocht

Voor de subpopulaties zijn er de volgende additionele inclusie criteria:

1) DiViNAS-II NOTCH3 cohort

- o Heeft een NOTCH3 cysteine veranderende variant

2) CADASIL-CSF cohort

- o Heeft een cysteine veranderende variant in exon 4 (eGFR 1-6) van het NOTCH3 gen

3) CADASIL-like hereditary-SVD cohort:

- o Heeft, of is familielid van een patiënt met, een pathogene of waarschijnlijk pathogene variant in een van de volgende hereditaire small vessel disease genen: CTSA of HTRA1 OF
- o Heeft, of is familielid van een patiënt met, een cerebrale small vessel disease met nog onbekende genetische aetiologie en duidelijke mendeliaanse overerving, gedefinieerd als volgt: heeft klinische en radiologische kenmerken die hoogstwaarschijnlijk passen bij een cerebrale small vessel disease, en heeft ten minste twee familieleden die ook zijn aangedaan, van wie de index patiënt en ten minste één eerstegraads of tweedegraads familielid al uitgebreide klinische en genetische work-up hebben gehad in het LUMC.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Contra-indicaties voor MRI-scan:

- Claustrofobie
- Pacemakers en defibrillators
- Zenuwstimulatoren
- Intracraniële clips
- Intra-orbitale of intra-oculaire metalen fragmenten
- Cochlea-implantaten
- Ferromagnetische implantaten
- Hydrocephaluspomp
- Spiraaltje

- Permanente make-up
- Tatoeages boven de schouders (alleen tatoeages ouder dan 20 jaar)

In CADASIL-CSF subgroep:

1. Contra-indicatie voor een lumbaalpunctie:

- Bekende of mogelijke verhoogde intracraniële druk met risico voor cerebrale herniatie of intracraniële massaverplaatsing (klinisch of geobserveerd met beeldvorming)
- Occlusie van de ruggenmerg
- Trombocytopenie of andere verhoogde bloedingsneigingen waaronder het gebruik van anticoagulantia
- Lokale infectie van de huid of een vermoeden van een spinaal epiduraal abces
- Neurale buisdefecten

2. Aanwezigheid van ziekten van het centrale zenuwstelsel anders dan CADASIL

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-06-2021

Aantal proefpersonen: 250

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2022

Soort: Amendement

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

CCMO

ID

NL75697.058.20