

Natuurlijk beloop van de progressie bij het Usher syndroom

Gepubliceerd: 05-12-2018 Laatste bijgewerkt: 06-06-2025

Hoofddoel: Het natuurlijk verloop van de visuele en gehoorverslechtering in het Ushersyndroom type 2 in kaart brengen voor aankomende studies naar genetische therapie. Secundaire doelstelling 1): bepalen a. de noodzakelijke (gecombineerde)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46184

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRUSH

Aandoening

- Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen, congenitaal
- Gehoorstoornissen
- Netvlies-, vaatvlies- en glasvochtbloedingen en vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

progressie van het gehoorverlies en achteruitgang van het zicht bij het Ushersyndroom, Ushersyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Ushersyndroom

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: natuurlijk beloopstudie, retinitis pigmentosa, slechthorendheid, Syndroom van Usher

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Visuele veldgevoeligheid gemeten door statische perimetrie met topografische analyse
- Gecorrigeerde gezichtsscherpte
- Gemiddelde gevoeligheid van het netvlies zoals gemeten met fundus-geleide microperimetrie
- EZ-gebied gemeten door SD-OCT
- Netvliesfunctie zoals gemeten met FST
- Retinale functie met behulp van full-field ERG-amplitudes en timing in respons op staaf- en kegel-specifieke stimuli
- Gehoorfunctie en perceptie van geluiden en woorden
- Vestibulaire functie

Secundaire uitkomstmaten

Geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ushersyndroom is de meest voorkomende vorm van aangeboren doofblindheid. Patiënten met het Ushersyndroom zijn van de geboorte slechthorend of doof en kunnen worden gerehabiliteerd met hoorapparaten of een cochleair implantaat. Bovendien ontwikkelen deze patiënten retinitis pigmentosa (RP), een langzaam progressief type retinale degeneratie dat meestal begint in het eerste of

tweede decennium van het leven. Dit leidt bij de meeste patiënten tot ernstige visusstoornissen of blindheid rond het 50e-60e levensjaar. Er zijn geen behandelingsopties voor de retinale degeneratie. Gehoorbeschadiging wordt behandeld met gehoorapparaten en later cochleaire implantatie.

Ushersyndroom is een autosomaal recessief overervende aandoening waarvan bekend is dat het genetisch heterogeen is. Momenteel zijn er 10 Ushersyndroomgenen geïdentificeerd. Het onderzoek verschuift echter tegenwoordig van genidentificatie en functionele analyse van Usher-syndroom-eiwitten naar de ontwikkeling van (genetische) therapieën om aan Ushersyndroom gerelateerde blindheid te behandelen. Voor Ushersyndroom type 1b zijn de eerste fase I / II klinische studies al begonnen met het gebruik van UshStat®. Aangezien de symptomen van het netvlies zich tijdens het eerste of tweede decennium van het leven manifesteren, is er een kans om de progressie vóór aanvang van de symptomen of in een vroeg stadium van de ziekte te stoppen.

Ushersyndroom leidt tot verminderde mobiliteit en sociaal isolement. Bovendien geven onderzoeken in de Verenigde Staten aan dat de kosten voor gezondheidszorg voor patiënten met het Ushersyndroom \$ 7000 per jaar hoger zijn per persoon dan voor de gemiddelde bevolking. In Nederland zijn er naar schatting 850 personen met het Syndroom van Usher.

Om het effect van een (genetische) therapie te meten, is het cruciaal om het gedetailleerde natuurlijke beloop van de visuele achteruitgang in de tijd te kennen. Verschillende studies van genetische therapie voor andere aandoeningen zijn momenteel vertraagd omdat de natuurlijke historie niet eerder in detail was bestudeerd. Het is daarom essentieel om natuurlijk beloopstudies zo vroeg mogelijk te starten.

Onze eerdere fenotypestudies van de afgelopen decennia werden retrospectief uitgevoerd en zijn niet geschikt en uitgebreid genoeg om een **grondig beeld te reconstrueren van het natuurlijke beloop van achteruitgang in het Ushersyndroom. Een nieuw prospectief onderzoek dat de klinische achteruitgang in het Usher-syndroom in de loop van de tijd zeer grondig onderzoekt, is daarom van essentieel belang om het natuurlijke verloop van de klinische achteruitgang vast te stellen.

Door gedetailleerde visuele onderzoeken uit te voeren die met regelmatige tussenpozen worden herhaald en door de verkregen gegevens te combineren, kunnen we de geleidelijke achteruitgang van het gezichtsvermogen vastleggen. Deze studie zal ons niet alleen kennis verschaffen over de natuurlijke historie van visuele achteruitgang in Ushersyndroom type 2, maar belangrijker nog helpt ons ook om 1. het noodzakelijke type van (gecombineerde) onderzoeken te bepalen, 2. de steekproefomvang en 3. lengte van studies (in jaren) die essentieel zijn voor de beoordeling van (toekomstige) genetische therapie bij Ushersyndroom type 2.

Er zal een geavanceerde database worden ontwikkeld die geschikt is voor (inter) nationale samenwerking om gegevens anoniem op te slaan. De gegevensverzameling richt zich voornamelijk op de evaluatie van de visuele functie en in mindere mate ook op de auditieve en vestibulaire functie. In onze eerdere onderzoeken

naar het auditieve fenotype werd veel variabiliteit in gehoorverlies waargenomen. Deze variabiliteit kan niet alleen door genetische factoren worden verklaard. We proberen de bijkomende etiologische factoren te identificeren door vragenlijsten en psychofysische audiometrische tests toe te voegen. Bovendien werd het vestibulaire fenotype nooit grondig geëvalueerd bij Usher-syndroom type 2-patiënten en is daarom een **interessant aanvullend onderzoeksonderwerp dat in deze studie is opgenomen. Ten slotte willen we ook de impact van de ziekte op de kwaliteit van leven en psychosociaal en algemeen welzijn evalueren aan de hand van gevalideerde vragenlijsten.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel: Het natuurlijk verloop van de visuele en gehoorverslechtering in het Ushersyndroom type 2 in kaart brengen voor aankomende studies naar genetische therapie.

Secundaire doelstelling 1): bepalen a. de noodzakelijke (gecombineerde) onderzoekstechnieken, b. de steekproefomvang en c. lengte van studies (in jaren), allen essentieel om toekomstige genetische therapie in het Ushersyndroom te evalueren.

Secundaire doelstelling 2): patiënten met Ushersyndroom type 2 informeren met gedetailleerde informatie over de prognose van Ushersyndroom type 2.

Secundaire doelstelling 3): we willen aanvullende etiologische factoren identificeren die de variabiliteit in gehoorverlies verklaren door het toevoegen van vragenlijsten en psychofysische audiometrische tests; en om het vestibulaire fenotype te beoordelen bij Ushersyndroom type 2-patiënten.

Onderzoeksopzet

Longitudinale, prospectieve studie van het natuurlijke beloop van het Ushersyndroom met een jaarlijkse follow-up voor een totaal van vier jaar. Omdat er tot nu toe geen behandelingen beschikbaar zijn voor Ushersyndroompatiënten, zijn ze niet regelmatig gevolgd en daarom ontbreekt gedetailleerde informatie over de ziekteprogressie. Deze observationele studie zal betrouwbare gegevens verschaffen over het natuurlijke beloop van het Ushersyndroom.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers profiteren niet, risico's worden als verwaarloosbaar beschouwd en procedures zijn niet-invasief. De meeste van de onderzoeksprocedures worden beschouwd als onderdeel van de standaardzorg. Er zijn geen andere risico's bekend dan die normaal zijn bij standaard klinische zorg.

De risico's en ongemakken die kunnen optreden bij de periode van prospectieve gegevensverzameling:

- Het testen van gezichtsscherpte, (micro) perimetrie, ERG en vragenlijsten vereisen tijd en concentratie van de patiënt, wat frustratie kan veroorzaken, maar er zijn geen blijvende nadelige effecten geassocieerd met deze niet-invasieve tests.
- Dilaterende oogdruppels worden gebruikt voorafgaand aan fundusfotografie, OCT, FAF, ERG, FST en microperimetrie. Dilaterende oogdruppels veroorzaken een wazig zicht gedurende enkele uren en kunnen steken, lichtgevoeligheid of een allergische reactie veroorzaken. Er is een zeer klein risico op het induceren van een nauwe-kamerhoekglaucoomaanval vanuit de pupilverwijding. Omdat alle deelnemers meestal meerdere keren pupilverwijding hebben gehad, is de kans op deze gebeurtenis bij deze patiënten nog kleiner. Als glaucoom optreedt, is er behandeling beschikbaar. Deelnemers worden geïnstrueerd contact op te nemen met onze afdeling in het uiterst onwaarschijnlijke geval van door de oogdruppel geïnduceerd glaucoom.
- IOP-meting en ERG: in zeldzame gevallen kan het hoornvlies worden bekrast tijdens het meten van de intraoculaire druk of het gebruik van een contactlenselektrode. Een dergelijke schuring kan pijnlijk zijn, maar het geneest snel zonder blijvende effecten. In het geval dat een deelnemer een afschilfering van de cornea ervaart, zal antibiotische zalf worden toegediend en kan een ooglapje over het oog worden geplaatst.
- De audiometrische tests vereisen tijd en concentratie van de patiënt, wat frustratie en vermoeidheid kan veroorzaken, maar er zijn ook geen blijvende negatieve effecten geassocieerd met deze niet-invasieve tests.
- De metingen van de calorische meting en rotatiestoelen (onderdeel van vestibulair onderzoek) kunnen lichte duizeligheid en ongemak veroorzaken, die van korte duur zullen zijn. De andere vestibulaire testen veroorzaken deze klachten niet.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Philips van Leijdenlaan 15
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Philips van Leijdenlaan 15
Nijmegen 6500 HB

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)

- klinisch gediagnosticeerd met retinitis pigmentosa en aangeboren gehoorverlies, en ten minste twee; pathogene of waarschijnlijke pathogene mutaties in een van de Usher type 2-genen;
- Bereid en in staat om het proces van geïnformeerde toestemming af te ronden;
- Mogelijkheid om terug te keren voor alle studiebezoeken gedurende 48 maanden;
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar.;Beide ogen moeten aan alle onderstaande voorwaarden voldoen:
- Klinische diagnose van degeneratie van retinitis pigmentosa;
- Heldere oculaire media en adequate pupilverwijding om fotografische beeldvorming van goede kwaliteit mogelijk te maken;
- mogelijkheid om betrouwbaar kinetische en statische perimetrie uit te voeren;
- Gezichtsscherpte bij de uitgangssituatie ETDRS-lettertelling van 54 of meer [geschatte Snellen-equivalent 20/80 of beter];
- Stabiele fixatie;
- Klinisch bepaald [op Octopus 900 Pro] kinetisch gezichtsveld III4e-gebied 10° of meer in het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan deze studie:

- Mutaties in genen die autosomaal dominante RP, X-gebonden RP of aanwezigheid van biallelische mutaties in autosomaal recessieve RP / retinale dystrofie-genen, anders dan de

Usher-genen veroorzaken;

- Verwacht om op elk moment tijdens deze studie experimenteel behandeld te worden;
- geschiedenis van meer dan 1 jaar cumulatieve behandeling, op elk moment, met een middel geassocieerd met pigmentaire retinopathie (inclusief hydroxychloroquine, chloroquine, thioridazine en deferoxamine); Als een van beide ogen een van de volgende symptomen heeft, komt de patiënt niet in aanmerking:
 - Huidige bloeding van het glasvocht
 - Huidige of een anamnese van rhexmatogene retinale loslating
 - Huidige of een geschiedenis van (bijv. voorafgaand aan cataract of refractieve chirurgie) bolvormig equivalent van een brekingsfout slechter dan -8 dioptrie van bijziendheid;
 - Voorgeschiedenis van intra-oculaire chirurgie (bijvoorbeeld cataractchirurgie, vitrectomie, penetrerende keratoplastiek of LASIK) in de afgelopen 3 maanden;
 - Huidige of een anamnese van een bevestigde diagnose van glaucoom (bijv. op basis van het gezichtsveld van het glaucoom, zenuwveranderingen of glaucoma-filterchirurgie)
 - Huidige of een anamnese van retinale vasculaire occlusie of proliferatieve diabetische retinopathie;
- Een grote kans op cataractverwijderingschirurgie gedurende het onderzoek
- Geschiedenis of huidige aanwijzingen van oculaire aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de beoordeling van de visuele functie kunnen verstoren
- Een behandeling van retinitis pigmentosa gehad die de progressie van retinale degeneratie zou kunnen beïnvloeden (inclusief deelname aan een klinische proef in het afgelopen jaar of een medicijnafgifte).; Als een van beide oren aan onderstaande voldoet, komt de patiënt niet in aanmerking:
 - De audiometrische PTA (1-2-4 kHz) voor het beste hoortoestel mag de 75 dB HL niet overschrijden. Patiënten met (bilaterale) cochleaire implantaten kunnen niet deelnemen aan het onderzoek.
 - Een geplande cochleaire implantatie tijdens het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 11-02-2019

Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Octopus 900 Pro
Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL67258.091.18