

Het natuurlijk beloop van de progressie bij het Usher syndroom

Gepubliceerd: 27-01-2025 Laatst bijgewerkt: 05-06-2025

Het doel van dit onderzoek is tweeledig: 1. het noodzakelijke type (gecombineerde) onderzoeken te bepalen en 2. de steekproefgrootte die essentieel is om (toekomstige) genetische therapie bij Ushersyndroom type 2 en USH2A-geassocieerde nsRP te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Oogaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57255

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEW-USH

Aandoening

- Oogaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Usher syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Stichting Ushersyndroom

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Geen interventie

Toelichting

N.a.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

<p>De belangrijkste eindpunten van het onderzoek zijn als volgt:
- Gezichtsveldgevoeligheid gemeten door statische perimetrie met topografische
analyse (Hill of Vision)
- Best gecorrigeerde ETDRS gezichtsscherpte
- Gemiddelde gevoeligheid van het netvlies zoals gemeten met fundusgeleide
microperimetrie
- EZ-gebied zoals gemeten door SD-OCT
- Kegeldichtheid gemeten door Adaptive Optics Flood Illumination
- PROM: patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (vragenlijst)</p>

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mutaties in USH2A leiden tot twee fenotypen: Usher syndroom type IIa (USH2A) en niet-syndromale RP (USH2A-geassocieerde nsRP). Het Usher syndroom is de meest voorkomende vorm van aangeboren doofblindheid. Patiënten met het Usher syndroom zijn vanaf de geboorte slechthorend of ernstig doof en kunnen worden geholpen met een hoortoestel of een cochleair implantaat. Patiënten met USH2A-geassocieerde nsRP hebben geen gehoorverlies bij de geboorte. Uit een studie van Hartel et al. bleek echter dat bij de helft van de onderzochte patiënten een (subklinisch) licht gehoorverlies aanwezig was. De studie van Iannaccone et al. bevestigde vergelijkbare resultaten. Zowel USH2A als USH2A-geassocieerde nsRP worden vooral gekenmerkt door de ontwikkeling van retinitis pigmentosa (RP), een langzaam progressieve vorm van netvliesdegeneratie die meestal begint in het eerste tot derde decennium van het leven. Dit leidt bij de meeste patiënten tot een visuele beperking tussen de 40-50 jaar. Er zijn geen behandelopties voor de netvliesdegeneratie. Het gehoorverlies wordt behandeld met hoortoestellen en later cochleaire implantatie.

Het Usher syndroom leidt tot verminderde mobiliteit en sociale isolatie. Bovendien wijzen studies in de Verenigde Staten erop dat de zorgkosten voor patiënten met het Usher syndroom \$7.000 hoger zijn per persoon dan voor de gemiddelde bevolking. In Nederland zijn naar schatting 600-850 personen met dit syndroom.

Het Usher syndroom is een autosomaal recessieve erfelijke aandoening en is

genetisch heterogeen. Er zijn momenteel 10 Usher syndroom-genen geïdentificeerd. Het onderzoek verschuift tegenwoordig echter van genidentificatie en functionele analyse van de gecodeerde Usher syndroom-eiwitten naar de ontwikkeling van (genetische) therapieën om de met het syndroom samenhangende blindheid en gehoorverlies te behandelen. Omdat de retinale symptomen zich manifesteren tijdens het eerste tot derde decennium, is er een mogelijkheid om de progressie te stoppen vóór het begin van de symptomen of in een vroeg stadium van de ziekte.

Radboudumc en Usher syndroom

Het Nederlandse Ministerie van Volksgezondheid heeft het Radboud universitair medisch centrum (Radboudumc) aangewezen als expertisecentrum voor het Usher syndroom. Het Usher syndroom is al meer dan drie decennia een van de belangrijkste onderzoeksthema's van de afdelingen KNO en Oogheelkunde van het Radboudumc in Nijmegen. Gedurende deze jaren zijn er talrijke fenotype studies uitgevoerd naar het auditieve en visuele fenotype bij Usher syndroom. Dankzij het contact met patiënten in de kliniek en de oprichting van meerdere nationale platforms (ushersyndroom.nl, SWODB en de Usher-patiëntengroep van de Oogvereniging) hebben we nu contact met meer dan de helft van de geschatte Usher patiënten in Nederland. In de afgelopen decennia was genetisch onderzoek naar het Usher syndroom in ons centrum voornamelijk gericht op de identificatie van genen, gerelateerde functies van gecodeerde eiwitten en recentelijk op de ontwikkeling van gentherapie. Er zijn veel publicaties verschenen over deze onderwerpen. Recentelijk werd, naast de eerste drie subtypen van de ziekte, een vierde subtype van het Usher syndroom geïdentificeerd door de genetisch onderzoeksgroep van het Radboudumc. Ook werd een verband gelegd tussen slaapkwaliteit en het Usher syndroom door dit onderzoeksteam.

Meer recentelijk verschuift het onderzoek binnen de Oogheelkunde naar gedetailleerde natuurlijke historie studies met behulp van geavanceerde beeldvormende technieken. Deze zijn essentieel om het effect van behandelingen te kunnen meten in gentherapie-studies.

Natuurlijke historie studies van de visuele functie bij Usher syndroom zijn cruciaal voor toekomstige gentherapie-evaluaties

Om het effect van een (genetische) therapie te meten, is het van groot belang om het natuurlijke verloop van de visuele achteruitgang gedetailleerd in kaart te brengen. Verschillende studies naar gentherapie voor andere netvliesafwijkingen hebben vertraging opgelopen omdat het natuurlijke verloop niet grondig is bestudeerd. Het is daarom essentieel om zo vroeg mogelijk te starten met natuurlijke historie studies.

Onze eerdere fenotype studies van de afgelopen decennia waren retrospectief en zijn niet geschikt of uitgebreid genoeg om een volledig beeld te schetsen van het natuurlijke verloop van visuele achteruitgang bij het Usher syndroom. Om dit probleem aan te pakken werd in 2018 de "Characterizing Rate of Progression in Usher syndrome" (CRUSH) studie gestart bij het Radboudumc.

Gedurende vier jaar hebben we een aanzienlijke hoeveelheid gegevens verzameld van patiënten met het Usher syndroom type 2. Hoewel deze studie in oktober 2024 werd afgerond, willen we aanvullende gegevens verzamelen om een beter inzicht te krijgen in de progressie van de ziekte. We willen het verzamelen van gegevens van deze patiënten voortzetten en gebruikmaken van de nieuwste, niet-invasieve beeldvormingstechnieken om gedetailleerdere correlaties tussen structuur en functie te verkrijgen. Daarom zullen niet alle testen uit de oorspronkelijke CRUSH-studie worden herhaald; we richten ons uitsluitend op de testen die ziekteprogressie aantoonen en mogelijk als eindpunten kunnen dienen in toekomstige klinische studies. Bovendien bleek uit de internationale "Rate of Progression in USH2A-Related Retinal Degeneration" (RUSH2A) studie dat dezelfde testen potentieel bruikbaar zijn als eindpunten, waardoor het van groot belang is om meer gegevens over deze metingen te verzamelen. Verdere informatie is nodig om te bepalen of deze testen effectief ziekteprogressie kunnen volgen in aanstaande klinische studies. Met deze studie hopen we aan te tonen of deze metingen daadwerkelijk nuttig kunnen zijn.

Tijdens de CRUSH-studie zijn nieuwe beeldvormingstechnologieën, zoals Adaptive Optics (AO), ontwikkeld die meer gedetailleerde informatie verschaffen over correlaties tussen structuur en functie dan bijvoorbeeld reguliere OCT-beelden. Deze structuur- en functieverbanden zijn van groot belang en geven gedetailleerde informatie over de locatie van het netvlies die bedreigd wordt door celdood. Dit is namelijk de plek waar het effect van een behandeling waarschijnlijk het beste kan worden waargenomen. We willen deze Adaptive Optics-test toevoegen aan onze studie om te bepalen of deze test kan dienen als klinisch eindpunt in een gentherapie-onderzoek, zoals ook gesteld is in meerdere studies.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is tweeledig:

1. het noodzakelijke type (gecombineerde) onderzoeken te bepalen en
2. de steekproefgrootte die essentieel is om (toekomstige) genetische therapie bij Ushersyndroom type 2 en USH2A-geassocieerde nsRP te evalueren.

Onderzoeksopzet

Longitudinaal, prospectief natuurhistorisch onderzoek bij patiënten met Ushersyndroom of USH2A-geassocieerde nsRP met een follow-up van twee jaar gedurende in totaal twee jaar. Deze observationele studie zal betrouwbare gegevens opleveren over het natuurlijke beloop van het Ushersyndroom en USH2A-geassocieerde nsRP.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers profiteren niet direct van deze studie, de risico's worden als

verwaarloosbaar beschouwd en de procedures zijn niet-invasief.

De meeste onderzoeksprocedures worden beschouwd als onderdeel van de standaardzorg. Er zijn geen risico's bekend buiten de risico's die betrokken zijn bij de standaard klinische zorg. De risico's en ongemakken die gepaard kunnen gaan met de gebruikelijke zorg voor de patiënten tijdens de periode van prospectieve gegevensverzameling:

- Het testen van de gezichtsscherpte, (micro)perimetrie en vragenlijsten vergen tijd en concentratie van de patiënt, wat voor frustratie kan zorgen, maar geen blijvende nadelige effecten zijn geassocieerd met deze niet-invasieve tests.
- Er zullen dilaterende oogdruppels worden gebruikt voorafgaand aan fundusfotografie, OCT, FAF en microperimetrie. Dilaterende oogdruppels veroorzaken een wazig zicht gedurende een paar uur en kunnen prikken, lichtgevoeligheid of een allergische reactie veroorzaken. Er is een zeer klein risico op het induceren van een aanval van nauwe kamerhoek glaucoom door de pupilverwijding. Omdat alle deelnemers gewoonlijk meerdere malen eerder een pupilverwijding hebben gehad, is de kans hierop bij deze patiënten nog kleiner. Als glaucoom optreedt, is behandeling beschikbaar. Deelnemers worden geïnstrueerd om contact op te nemen met onze afdeling in het uiterst onwaarschijnlijke geval van oogdruppel geïnduceerd glaucoom.
- IOP-meting: In zeldzame gevallen kan het hoornvlies bekrast raken tijdens het meten van de intraoculaire druk. Een schaafwond als deze kan pijnlijk zijn, maar geneest snel zonder blijvende gevolgen. In het geval dat een deelnemer een schaafwond van het hoornvlies ervaart, kan er een ooglapje over het oog worden geplaatst.

Contactpersonen

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum
S. Yzer
Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525GA
Netherlands
(024) 361 11 11

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum
S. Yzer
Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525GA

Locaties

Deelnemende studiecentra in Nederland

Radboud Universitair Medisch Centrum
Aantal proefpersonen: 35

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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen en al eerder aan de CRUSH studie hebben meegedaan:

- Klinisch gediagnosticeerd met staafkegeldegeneratie en minstens twee; pathogene of waarschijnlijk pathogene mutaties in een van de Usher type 2-genen;
- Bereid en in staat om het geïnformeerde toestemmingsproces te voltooien;
- Mogelijkheid om terug te keren voor alle studiebezoeken gedurende 24 maanden;
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar.

Beide ogen moeten aan al het volgende voldoen:

- Klinische diagnose van een staafkegeldegeneratie;
- Heldere oogmedia en voldoende pupilverwijding om fotografische beelden van goede kwaliteit mogelijk te maken;
- Vermogen om statische perimetrie betrouwbaar uit te voeren;
- Stabiele fixatie;

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 dit onderzoek:

- Mutaties in genen die autosomaal dominante RP, X-gebonden RP veroorzaken, of aanwezigheid van biallelische mutaties in andere autosomaal recessieve RP/retinale dystrofiëgenen dan Usher-genen

- Er wordt verwacht dat hij op enig moment tijdens dit onderzoek zal deelnemen aan een experimentele behandelingsproef

Geschiedenis van meer dan 1 jaar cumulatieve behandeling, op welk moment dan ook, met een middel dat geassocieerd is met pigmentaire retinopathie (waaronder hydroxychloroquine, chloroquine, thioridazine en deferoxamine)

Als een van beide ogen een van de volgende kenmerken heeft, komt de patiënt niet in aanmerking:

- Huidige glasvochtbloeding

- Huidig **of een voorgeschiedenis van rhexmatogene netvliesloslating

- Momenteel of een voorgeschiedenis van (bijvoorbeeld voorafgaand aan cataract- of refractiechirurgie) een sferisch equivalent van de refractiefout erger dan

- 8 dioptrie van bijziendheid

- Voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie (bijv. cataractchirurgie, vitrectomie, penetrerende keratoplastiek of LASIK) in de afgelopen 3 maanden

- Huidige of enige voorgeschiedenis van bevestigde diagnose van glaucoom (bijvoorbeeld op basis van het gezichtsveld van glaucoom, zenuwveranderingen of glaucoomfilterchirurgie)

- Momenteel of een voorgeschiedenis van retinale vasculaire occlusie of proliferatieve diabetische retinopathie

- Er wordt verwacht dat er tijdens het onderzoek een cataractverwijderingsoperatie zal plaatsvinden

- Voorgeschiedenis of huidig **bewijs van een oogaandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de beoordeling van de visuele functie kan verstoren

- Voorgeschiedenis van behandeling voor retinitis pigmentosa die de progressie van retinale degeneratie zou kunnen beïnvloeden (inclusief deelname aan een klinische proef in het afgelopen jaar of een bewaarde medicijnafgifteapparaat)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: N.V.T.

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Enkelvoudig
Toewijzing:	N.v.t. / één studie arm
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	02-03-2025
Aantal proefpersonen:	35
Duur:	24 maanden (per patient)
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	N.v.t.
Registratie:	Geen registratie

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Nog niet bepaald

Toelichting

N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2025
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2025
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Oost-Nederland
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2025

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Oost-Nederland

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	NL88309.091.24
Onderzoeksporaal	NL-005249