

Open-label, niet-gerandomiseerd, multicenter positron emissie tomografie (PET) imaging studie ter evaluatie van een enkele dosis van 250 MBq BAY858102 ([F-18]DPA-714) ter diagnose bij het onderscheiden van patienten met de waarschijnlijk vorm van de ziekte van Alzheimer en gezonde vrijwilligers en ter evaluatie van de stralingsdosimetrie van een enkele dosis 150 MBq BAY858102 ([F-18]DPA-714) in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 29-09-2009 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Gebaseerd op de wetenschappelijke achtergrond en kennis zoals boven is uiteengezet, wordt deze proof-of-mechanism studie uitgevoerd om te bepalen of PET beeldvorming met behulp van [18F]DPA-714 in staat is om de hersenen van patienten met de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Geestelijke achterstandstoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33492

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PET studie van de tracer [18F]DPA714

Aandoening

- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [18F]DPA714, Perifere Benzodiazepine Receptor (PBR), PET, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen voor gezonde vrijwilligers en patienten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer voor PET scans van de hersenen:

- Standaard quantificatie variabelen voor elke ROI/VOI afgeleidt uit 3D PET beeldvorming en modeling, in het bijzonder distributievolume (DV) en binding potential (BP), gebruik makende van verschillende methodes van modeling

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen voor gezonde vrijwilligers en patienten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer voor PET scans van de hersenen:

- SUV waardes voor elke ROI/VOI op meerdere tijdstippen wanneer een maximaal onderscheid tussen Alzheimer patienten en gezonde vrijwilligers aanwezig is.
- Visuele analyse/beoordeling van uptake: De mate van uptake in diverse

hersengebieden zal worden gescoord op een drie-punten schaal.

- Classificatie van PET scans in cohorten (waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer, gezonde vrijwilligers) door evaluatie van een vooraf bepaald scoringssysteem gebaseerd op visuele analyse en beoordeling van de PET scans van de hersenen.

De volgende farmacokinetische variabelen worden alleen voor patienten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer en gezonde vrijwilligers voor PET scans van de hersenen bepaald:

- Concentratie van ^{18}F -radioactiviteit (bestaande uit alle ^{18}F -gelabelde stoffen) en van niet-gemetaboliseerd $[^{18}\text{F}]\text{DPA-714}$ in arterieel bloed, en de farmacokinetische parameters: C_{max} (KBq/L en %ID/g); t_{max} (h); $\text{AUC}(0\text{-tlast})$ (KBq*h/L, %ID*h/L).
- Arteriele plasma-concentratie van niet-gemetaboliseerd DPA-714 (de som van $[^{18}\text{F}]\text{DPA-714}$ en $[^{19}\text{F}]\text{DPA-714}$), in pmol/L en de farmacokinetische parameters: (C_{max} (pmol/L); C_{max}/D (1/L); t_{max} (h); $\text{AUC}(0\text{-tlast})$ (pmol*h/L); $\text{AUC}(0\text{-tlast})/D$ (h/L); AUC (pmol*h/L); AUC/D (h/L); CL (L/h), V_{ss} (L); V_z (L); $t_{1/2}$ (h); MRT (h).

Dosimetrie data wordt alleen bepaald bij gezonde vrijwilligers voor whole-body imaging:

- Whole body biodistributie in % geïnjecteerd dosis in de tijd en stralingsdosimetrie schattingen (in mGy/MBq) en effectieve dosis (ED) (in mSv/MBq) per weefsel/orgaan van $[^{18}\text{F}]\text{DPA-714}$

- Veneus bloed- en plasma-concentratie van totaal 18F-radioactiviteit uitgedrukt in KBq/L en %ID/g.
- Urine: via de nier uitgescheiden totale radioactiviteit (18F) tijdens elke verzamelperiode en tijdens de hele observatieperiode, uitgedrukt in MBq/L en % van radioactieve dosis

Veiligheidsvariabelen:

- Adverse events
- Lichamelijk onderzoek
- Vital signs (bloeddruk, pols), en lichaamstemperatuur
- 12-lead ECG
- Laboratorium bepalingen in veneus bloed en urine monsters
- Medicatiegebruik
- Zwangerschaps tests (uitsluitend voor vrouwen die zwanger kunnen worden)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De PBR is de perifere bindingsplaats voor diazepam. Een toename van PBR is aangetoond in post-mortem studies van de hersenen van patienten met de ziekte van Alzheimer, multiple sclerose, ziekte van Parkinson en andere neurodegeneratieve ziekten. Dergelijke consistente observaties van toename van PBR in geactiveerde microglia bij diverse hersenziekten suggereren dat gelabelde PBR drug ligands een waardevolle techniek voor beeldvorming van neuroinflammatie kunnen zijn. Geactiveerde microglia zijn aangetoond in nauwe samenhang met seniele plaques die beta-amyloid (Abeta) eiwitten bevatten in post-mortem studies van hersenen van Alzheimer patienten. De hypothese luidt dat eenmaal neuroinflammatie is begonnen, er een vicieuze cirkel ontstaat die uiteindelijk in een chronische fase belandt waarbij het ziekteproces niet meer gestopt kan worden.

Klinische PET studies zijn uitgevoerd met behulp van de tracer [C-11]PK11195, welke is gebaseerd op binding met de PBR, in een aantal zieken, inclusief de ziekte van Alzheimer. Significant verminderde uptake en een verhoogde binding potential kon worden aangetoond in Alzheimer patiënten vergeleken met normale (controle) hersenen in de frontale, temporale en parietale hersendelen. Echter, de uptake van [C-11]PK11195 was over het algemeen laag. Het ligand [F-18]DPA714 is waarschijnlijk beter met betrekking tot bindingsaffiniteit en hersenuptake en zou daardoor betere beeldvorming moeten opleveren. Bovendien is deze tracer gelabeld met 18F, hetgeen commerciële mogelijkheden biedt.

Doel van het onderzoek

Gebaseerd op de wetenschappelijke achtergrond en kennis zoals boven is uiteengezet, wordt deze proof-of-mechanism studie uitgevoerd om te bepalen of PET beeldvorming met behulp van [18F]DPA-714 in staat is om de hersenen van patiënten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer te onderscheiden van de hersenen van gezonde vrijwilligers. Verder zal de veiligheid van [18F]DPA-714 worden onderzocht. Bovendien zal dosimetrie met behulp van whole-body PET scans worden bepaald.

Onderzoeksopzet

Een open-label, niet-gerandomiseerde, multicenter studie. De studie zal volledig poliklinisch plaatsvinden. Proefpersonen zullen een PET scan van de hersenen of van het gehele lichaam krijgen. Proefpersonen die een PET scan van de hersenen zullen krijgen, zullen bovendien een MRI scan van de hersenen krijgen voorafgaand aan de PET scan.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen worden van tevoren uitgebreid medisch gekeurd (inclusief neuropsychologisch onderzoek en MRI). Het onderzoek zelf duurt 1 dag. Enkele dagen later vindt een nakeuring plaats.

De risico's voor de proefpersonen hangt samen met het inbrengen van de arteriele canule en venapuncties. Tijdens de keuring voor de studie kunnen klinisch significante afwijkingen worden geconstateerd. Proefpersonen weten dat zij van eventuele afwijkingen op de hoogte zullen worden gebracht.

De onderzoeksstof wordt in tracerhoeveelheden toegediend, waardoor er weinig adverse events te verwachten zijn.

De stralingsbelasting blijft ruimschoots binnen de voorschriften voor dit soort onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
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)

Inclusiecriteria voor Alzheimer Patienten , Gezonde vrijwilligers voor PET scans van de hersenen en whole body imaging

1. Deelnemers moeten in staat zijn de informatie over het doel en de uitvoering van de studie te begrijpen, moeten in staat zijn to een volledig en schriftelijk informed consent, en het informed consent gelezen en ondertekend hebben.
2. Mannen of vrouwen met leeftijd ≥ 50 jaar.
3. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen:
 - Acceptabele vorm van anticonceptie te gebruiken (abstineren, intrauterine

contraceptive device [IUCD oftewel "spiraaltje"], condooms, orale anticonceptie, of een andere adequate barriere anticonceptie)

- barriere anticonceptie dient tegelijk met een zaaddodend middel te gebruiken

- Een negatieve zwangerschapstest (beta-HCG) te hebben

Voor vrouwen ouder dan 60 jaar of vrouwen na de menopauze zal de mogelijkheid tot zwangerschap bepaald worden via anamnese (laatste spontane bloeding minstens 1 jaar voor toediening van de radiotracer of hysterectomie of een bilaterale oophorectomie minstens 3 maanden voor toediening van de radiotracer).;Aanvullende inclusiecriteria voor gezonde vrijwilligers voor PET scans van de hersenen

1. Adequate gehoor en gezichtsvermogen ter voltooiing van het neuropsychologisch onderzoek.

2. MMSE score hoger dan 28

3. CDR score van nul (0)

4. Bevestiging door middel van een ander neuropsychologische test dat de vrijwilliger geen tekenen van cognitieve achteruitgang of dementie heeft (bijv. resultaten zijn binnen een interval van een standaarddeviatie van het gemiddelde [gemiddelde en standaarddeviatie aangepast aan leeftijd en opleiding]);Aanvullende inclusiecriteria for patienten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer

1. Adequate gehoor en gezichtsvermogen ter voltooiing van het neuropsychologisch onderzoek.

2. Patient voldoet aan de DSM-IV en NINCDS-ADRDA criteria voor de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer (cognitive gebreken zoals geheugenverlies en stoornissen in minstens een ander cognitief domein [aphasia, apraxia, agnosia or executive dysfunction]).

3. Patient heeft milde tot matige dementie :

- met een dementie score van meer dan 20 op de Mini-Mental Status Examination (MMSE)

- met een Clinical Dementia Rating score van 1 of 2 (CDR)

4. Patient heeft de volgende tests ondergaan:

- Neurologisch onderzoek

- Psychometrisch onderzoek

- MRI van de hersenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria: gezonde vrijwilligers voor PET scans van de hersenen en whole body imaging en patienten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer

1. Elke ziekte of aandoening of medicatiegebruik die lichaamsfuncties op een significante wijze beïnvloeden en zou kunnen resulteren in excessieve accumulatie, verminderd metabolisme, toegenomen excretie van de radiotracer, of het uitvoeren van de studie of de interpretatie van de resultaten zou kunnen hinderen.

2. Aanwezige instabiele medische aandoening (bijv. instabiele angina, myocard infarct of coronaire revascularisatie in de voorgaande 12 maanden, hartfalen, chronisch nierfalen, chronische leverziekten, ernstige longziekten, bloedziekten, slecht gecontroleerde diabetes, chronische infectie)

3. aanwezige systemische autoimmuunziekte of klinisch relevante systemische

ontstekingsziekte.

4. Voorgeschiedenis van kanker of aanwezige kanker, inclusief hersentumoren.
 5. Voorgeschiedenis of aanwezige alcohol- of drugmisbruik/afhankelijkheid of vermoeden op alcohol- of drugmisbruik/afhankelijkheid.
 6. Voorgeschiedenis van anafylactoïde of anafylactische reacties op allergenen, inclusief geneesmiddelen en contrastmiddelen.
 7. Zwangerschap of borstvoeding.
 8. Voorgeschiedenis van significante (beroepsmatige) blootstelling aan ioniserende straling of toepassing van radioactieve middelen of ioniserende straling voor diagnostische doeleinden of behandeling in het afgelopen jaar volgens de voorschriften van huidige richtlijnen, of wiens (beroepsmatige) blootstelling aan radioactiviteit is gemonitord of (alleen in Nederland) toepassing van radioactieve middelen of ioniserende straling tijdens een onderzoek/studie in het jaar voorafgaand aan de PET scan
 9. Haematologische of biochemische parameters buiten de normale range en die worden beschouwd als klinisch significant door de onderzoeker, in het bijzonder de aanwezigheid van hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), hepatitis C virus antilichamen (anti-HCV) of human immunodeficiency virus antilichamen (anti-HIV). Kleine afwijkingen in lab parameters die niet worden beschouwd als klinisch significant door de arts met betrekking tot veiligheid of interpretatie van studie resultaten worden niet als een exclusiecriteria gerekend.
 10. Klinische relevante bevindingen in het 12 lead ECG bij de beoordeling door de arts.
 11. Donatie of bloed binnen 4 weken (12 weken voor alleen Finland) of plasmaferese binnen 2 weken voor toediening van de radiotracer.
 12. Criteria die, naar de mening van de onderzoeker, deelname in de weg staan wegens wetenschappelijke redenen, voor redenen betreffende compliance, of voor redenen betreffende de veiligheid van de proefpersoon.
 13. Proefpersoon is hechtenis op bevel van een autoriteit of een rechtbank.
 14. Exclusie perioden van andere studies of gelijktijdige deelname aan andere klinische studies of voorgaande deelname aan toediening van radiotracer in deze studie.
 15. Nauwe binding met het onderzoekscentrum (bijv. familielid van de onderzoeker), of afhankelijk persoon (bijv. werknemer of student van het onderzoekscentrum).; Aanvullende exclusiecriteria voor alleen gezonde vrijwilligers voor PET scans van de hersenen en patiënten met de waarschijnlijke vorm van de ziekte van Alzheimer
1. Bewijs voor, voorgeschiedenis van, of bevindingen bij beeldvorming passend bij een neurologische ziekte (Alzheimer patiënten: behalve de ziekte van Alzheimer, inclusief andere dementieën) of psychiatrische aandoeningen, inclusief bijv. hersenchirurgie, intracraniale bloedingen, beroerte/cerebrovasculaire ziekten, epilepsie, ontstekings- of infectieuze ziekten, ernstige depressie, suicide pogingen of aanwezige zelfmoord gedachten.
 2. Bevindingen op de MRI scan van de hersenen wijzend op beroerte en/of gegeneraliseerde cerebrovasculaire ziekte, bijv., de ARWMC scale met een white matter lesion score meer dan 2 en een basal ganglia score meer dan 1.
 3. Allen's test wijzend op afname in arteriële perfusie van de hand welke de perfusie tijdens de arteriële bloedafnames zou kunnen hinderen
 4. Gebruik van geneesmiddelen met een bekend significant effect op het CNS zoals NSAIDs (binnen 24 uur), aspirine (binnen 12 uur), of benzodiazepines, corticosteroiden, vinpocetine, vincamine en andere eburnamine derivaten, binnen 5 maal de halfwaardetijd van het desbetreffende geneesmiddel voor toediening van de radiotracer.
 5. Proefpersonen bij wie magnetic resonance imaging (MRI) is gecontraïndiceerd of

toediening van contrastmiddelen (voor rontgen foto's of MRI) of radiopharmaceutica binnen 48 uur of 5 maal de halfwaarde tijd voorafgaand aan toediening van de radiotracer heeft plaatsgevonden of wanneer toediening van een dergelijk middel is gepland tijdens de observatieperiode.; Aanvullende exclusiecriteria alleen voor gezonde vrijwilligers voor PET scans van de hersenen

1. Klinisch significante afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek.
2. Psotieve familieanamnese voor de ziekte van Alzheimer in eerste of tweedegraads familieleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-12-2009

Aantal proefpersonen: 26

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BAY858102 ([F-18]DPA-714)

Generieke naam: BAY858102 ([F-18]DPA-714)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2009-009358-26-NL
CCMO	NL28662.029.09