

De Nederlandse CSF en PET Biomarker Concordantie van Alzheimer pathologie studie

Gepubliceerd: 24-10-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

In de huidige studie wordt concordantie berekend tussen twee biomarkers die zijn ontwikkeld om de aanwezigheid van amyloid stapeling te bepalen. Het gaat hierbij om een nieuwe amyloid-PET tracer, [18F]Flutemetamol genaamd, en een liquor biomarker (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nederlandse studie naar CSF en PET biomarker concordantie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Dementie van het Alzheimerstype, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf MERCK, MERCK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amyloid-beta, cerebrospinale vloeistof (CSF), Positron Emissie Tomografie (PET), Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten zijn de concordantie (diagnostische overeenkomst van de gerapporteerde hersenen amyloid status) tussen [18F] Flutemetamol PET en een reeks van CSF tau: abeta1-42-ratio waarden die voldoen aan de onafhankelijk gedefinieerde minimale criteria voor een binaire classificatie van AD (gevoeligheid ≥ 0.8 , specificiteit ≥ 0.6). De reeks van CSF afkapwaarden zullen worden bepaald in een afzonderlijke studie die momenteel wordt uitgevoerd en aanvullend gebruikt maakt van onafhankelijk verzamelde CSF monsters.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomst is de concordantie tussen PET-amyloid status en routine CSF Abeta 1-42, totaal tau en p-tau 181 waarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuropathologisch wordt de ziekte van Alzheimer (AD) gekenmerkt door amyloïd plaques en tau tangles. Ontwikkeling van Positron Emissie Tomografie (PET) en de tracer [11C]-Pittsburgh compound B ([11C]PIB) heeft voor het eerst de mogelijkheid gegeven tot visualisatie van amyloid-beta (A β) in vivo en eerdere studies vinden hoge sensitiviteit en specificiteit voor het onderscheiden van Alzheimer patiënten van controles.

Echter, [11C]PIB-PET kan alleen worden gebruikt wanneer een cyclotron on-site beschikbaar is, welke de grootschalige toepassing van deze tracer voor diagnostiek belemmert. [18F]-amyloid tracers (zoals (18F)Flutemetamol) die geen on-site productie vereisen, zijn derhalve wel geschikt voor het bestuderen van de discriminerende waarde in de klinische setting.

Parallel aan amyloid PET tracers zijn ook CSF-gebaseerde biomarkers voor klinisch gebruik naar amyloid afwijkingen ontwikkeld en verfijnd. Zowel CSF en PET-gebaseerde biomarkers zullen bruikbaar zijn bij het definiëren van patiëntenpopulaties voor behandeling met amyloid-targeting ziekte modificerende therapie. Echter is de mate van overeenstemming tussen specifieke PET-en CSF-based amyloid diagnostische metingen voor AD pathologie nog maar in beperkte mate bekend.

Doel van het onderzoek

In de huidige studie wordt concordantie berekend tussen twee biomarkers die zijn ontwikkeld om de aanwezigheid van amyloid stapeling te bepalen. Het gaat hierbij om een nieuwe amyloid-PET tracer, [18F]Flutemetamol genaamd, en een liquor biomarker (tau: Abeta1-42-verhouding, met behulp van een nieuwe methode voor het verzamelen met detergent voor verbeterde abeta herstel). Het doel van deze studie is het vergelijken van [18F]Flutemetamol PET met de eiwit bepaling in het CSF.

Onderzoeksopzet

Prospectieve observationele studie

Inschatting van belasting en risico

De risico's die voor proefpersonen is verbonden aan het onderzoek zijn 1) blootstelling aan straling, 2) idiosyncratische reactie op de tracer, 3) plaatsing van intra-veneuze katheters; 4) ongemak tijdens scannen; 5) ongemak tijdens het scannen.

1) Toediening van 185 MBq [18F]Flutemetamol resulteert in een effectieve dosis van 4,1mSv. Ter vergelijking, de natuurlijke achtergrond stralingsdosis in Nederland bedraagt een jaarlijkse dosis van 2 tot 2,5 mSv. De totale blootstelling aan straling van de totale PET-procedure valt binnen een acceptabele range van een jaarlijkse (onnatuurlijke) stralingsdosis met een maximum van 10 mSv. In het geval van eerdere blootstelling aan radioactiviteit, zullen proefpersonen alleen in aanmerking komen voor de studie als de jaarlijkse cumulatieve dosis als gevolg van blootstelling aan straling lager blijft dan deze 10 mSv.

2) Idiosyncratische reactie op de tracer

De ingespoten hoeveelheid [18F]Flutmetamol gebruikt in deze studie is verwaarloosbaar. [18F]Flutmetamol is een radiotracer die eerder is gebruikt bij mensen. Bijwerkingen zijn nooit gemeld bij een doses als beschreven in deze studies. Gedurende elke injectie van de tracer zal een arts zal beschikbaar zijn.

3) Intraveneuze cannulatie

Er is een zeer klein risico op infectie en bloeden gepaard met intraveneuze katheters, die worden voorkomen door het gebruik van de juiste technieken en materialen.

4) Ongemak tijdens het scannen

Het onbeweeglijk liggen in de camera's (zowel PET en MRI) kan leiden tot ongemak of in sommige gevallen tot gevoelens van angst. De onderzoek- en scanruimtes zullen vooraf roefpersonen zullen vooraf vertrouwd worden gemaakt met de omgeving. Ons personeel zal beschikbaar zijn om ondersteuning te bieden, angst te verminderen, het comfort van de proefpersoon te optimaliseren en, indien gewenst, de proefpersoon uit de scanner te begeleiden.

5) Een LP wordt routinematig uitgevoerd tijdens de screening bij VUmc Alzheimer Centrum, tenzij de patiënt is niet bereid om LP te ondergaan of contra-indicaties bestaan. De afname van een extra 2 ml voor dit protocol wordt geacht niet tot extra ongemak veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1007 MB
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1007 MB
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)

Elke deelnemer:

- is * 50 tot * 85 jaar oud.
- Heeft na verwijzing door een andere arts een standaard dementie screening bij het VUmc Alzheimercentrum ondergaan;
- Heeft standaard klinische laboratoriumtests ondergaan, waaronder een bloedonderzoek (CBC), een lichamelijk onderzoek en vitale functies. Allen vallen binnen de normale grenzen of zijn klinisch aanvaardbaar en uitgevoerd binnen 60 dagen voorafgaand aan inclusie;
- moet het informed consent formulier van deze studie hebben ondertekend voorafgaand aan de studie;
- moet extra liquor hebben afgestaan voor dit onderzoek en "Ja" hebben geantwoord op de volgende vragen op pagina 2 van het algemene informed consent formulier van het Alzheimercentrum: 'Ik geef mijn toestemming voor de opslag en het gebruik van mijn gecodeerde medische informatie' en 'Ik geef mijn toestemming voor het verzamelen, opslaan en verstrekken van gecodeerde monsters van mijn hersenvocht aan het Alzheimer Centrum Biobank en het Parelsnoer Initiatief Parelsnoer Initiatief voor onderzoeksdoeleinden'.;- Het maximale tijdsbestek tussen CSF en de PET scan bedraagt 6 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die

- medisch instabiel zijn;
- extra laboratoriumtests of diagnostisch onderzoek nodig hebben tussen de inclusie en voltooiing van de PET scan;
- een klinisch significante besmettelijke ziekte hebben, inclusief Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) of Human Immunodeficiency Virus (HIV);
- experimentele medicatie gebruiken, of hebben deelgenomen aan een onderzoek met experimentele medicatie in de laatste 30 dagen voorafgaand aan de PET scan;
- ooit hebben deelgenomen aan een experimenteel onderzoek met een amyloïd targeting

agent (bv. anti-amyloid immunotherapie, *-secretase-of *-secretase-remmer), tenzij kan worden aangetoond dat de proefpersoon uitsluitend een placebo toegediend kreeg;

- een radiofarmaceutische scan of behandeling procedure hebben ondergaan binnen 7 dagen voorafgaand aan de PET scan;
- vrouwelijk zijn, in de vruchtbare leeftijd en niet (chirurgisch) steriel, niet afzien van seksuele activiteit of geen betrouwbare anticonceptie gebruiken. Vruchtbare vrouwen mogen niet zwanger zijn (negatieve serum *-hCG ten tijde van de screening en negatieve urine *-hCG op de dag van de PET scan) of borstvoeding geven;
- Vrouwen moeten gedurende 24 uur na toediening van [18F]Flutemetamol vermijden zwanger te worden en moeten akkoord gaan met zich te onthouden van seksuele activiteit of betrouwbare anticonceptie gebruiken, zoals een pil of spiraaltje;
- claustrofobisch zijn;
- afwijkingen op de MRI laten zien, anders dan witte stof afwijkingen/ of veranderingen, of een incidentele kleine lacunaire laesies welke mogelijk effect kunnen hebben op het beoordelen van de Flutemetamol PET scan.

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: 21-11-2013

Aantal proefpersonen: 90

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: [18F]Flutemetamol Injectie

Generieke naam: [18F]Flutemetamol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2013

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	EUCTR2013-003733-15-NL
CCMO	NL46225.029.13