

[PETDE10] Beeldvorming van phosphodiesterase 10 A (PDE10A) enzymlevels in de hersenen van levende personen met de Ziekte van Huntington en gezonde controlepersonen met Positron Emissie Tomografie

Gepubliceerd: 30-01-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het voornaamste doel is het meten van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in de hersenen bij gendragers van de Ziekte van Huntington (HDGECs) door het meten en vergelijken van het verdelings volume (VT) van het radioligand [18F]MNI-659 in het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41442

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PET-studie PDE10A

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

neurodegeneratieve bewegingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CHDI foundation

Overige ondersteuning: CHDI Foundation;USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: phosphodiesterase 10 A (PDE10A) enzym level, Positron Emissie Tomografie, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voornaamste doel is het meten van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in de hersenen bij gendragers van de Ziekte van Huntington (HDGECs) door het meten en vergelijken van het verdelings volume (VT) van het radioligand [18F]MNI-659 in het striatum (caudatus, putamen, ventrale deel (nucleus accumbens)), globus pallidus, thalamus, cortex en cerebellum bij HDGECs en op leeftijd (± 5 jaar)- en geslacht gematchte gezonde controle deelnemers (HCs).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn (zoals hierboven reeds beschreven):

- 1) het vergelijken van het vaste verdelings volume (VND) van [18F]MNI-659 in het cerebellum van HDGECs en HCs. Indien er geen verschillen in het VND gevonden worden zal het cerebellum beschouwd worden als een referentie regio (VND) en zal de bindingscapaciteit (BPND) dan als volgt berekend worden: $(VT-VND)/VND$ en met het vereenvoudigde referentie weefsel model SRTM en non-invasive Logan graphical analyse.
- 2) het vergelijken van de kinetiek, het metabolisme en de binding van het [18F]MNI-659 bij HDGECs en HCs.

- 3) het vergelijken van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in delen van het striatum (nucleus caudatus, putamen, ventrale striatum inclusief nucleus accumbens) met de beschikbaarheid van D2 receptoren ([11C] raclopride) in dezelfde regio's bij HDGECs en HCs.
- 4) de correlatie tussen de beschikbaarheid van het PDE10A enzym en het aantal CAG repeats te onderzoeken bij HDGECs
- 5) de correlatie te onderzoeken tussen de beschikbaarheid van het PDE10A enzym (VT of BPND) en de duur van de ziekte (de klassieke definitie van wanneer motorische symptomen voor het eerst zichtbaar worden zal gebruikt worden als tijdsaanduiding van het ontstaan van symptomen), klinische metingen (fase en UHDRS, functionele assessments (TFC) en psychiatrische en cognitieve schalen (Cognitieve batterij)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De Ziekte van Huntington is een neurodegeneratieve ziekte die wordt gekenmerkt door progressief verlies van middelgrote 'spiny'-neuronen in het striatum en leidt tot de ontwikkeling van chorea, psychiatrische symptomen en cognitieve problemen. Het kenmerk van de ziekte is de stapeling van aggregaten van gemuteerd huntingtine. Dit beïnvloedt de cyclische AMP (cAMP) signaalfunctie en de gentranscriptie welke door het cAMP eiwit (CREB) mogelijk wordt gemaakt. Het PDE10A enzym is zeer verrijkt in de middelgrote 'spiny'-neuronen van het striatum en speelt een belangrijke rol bij de regulering van de cAMP en cGMP concentraties. De doelgenen van CREB zijn de genen die verantwoordelijk zijn voor neurotransmitter synthese, afgifte, signaalroutes en zenuwfactor (BDNF). De remming van het PDE10A enzym door remmers zoals TP10, bleek de neurodegeneratieve veranderingen in het striatum in diermodellen van de Ziekte van Huntington te verminderen en de cAMP afhankelijke CREB signalering te herstellen.

Voorlopige gegevens bij de mens suggereren dat [18F] MNI-659 een geschikt

radioligand is voor de beeldvorming van PDE10A in vivo.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel is het meten van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in de hersenen bij gendragers van de Ziekte van Huntington (HDGECs) door het meten en vergelijken van het verdelings volume (VT) van het radioligand [18F]MNI-659 in het striatum (caudatus, putamen, ventrale deel (nucleus accumbens)), globus pallidus, thalamus, cortex en cerebellum bij HDGECs en op leeftijd (± 5 jaar)- en geslacht gematchte gezonde controle deelnemers (HCs).

De secundaire doelstellingen zijn:

- 1) het vergelijken van het vaste verdelings volume (VND) van [18F]MNI-659 in het cerebellum van HDGECs en HCs. Indien er geen verschillen in het VND gevonden worden zal het cerebellum beschouwd worden als een referentie regio (VND) en zal de bindingscapaciteit (BPND) dan als volgt berekend worden: $(VT - VND) / VND$ en met het vereenvoudigde referentie weefsel model SRTM en non-invasieve Logan graphical analyse.
- 2) het vergelijken van de kinetiek, het metabolisme en de binding van het [18F]MNI-659 bij HDGECs en HCs.
- 3) het vergelijken van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in delen van het striatum (nucleus caudatus, putamen, ventrale striatum inclusief nucleus accumbens) met de beschikbaarheid van D2 receptoren ([11C] raclopride) in dezelfde regio's bij HDGECs en HCs.
- 4) de correlatie tussen de beschikbaarheid van het PDE10A enzym en het aantal CAG repeats te onderzoeken bij HDGECs
- 5) de correlatie te onderzoeken tussen de beschikbaarheid van het PDE10A enzym (VT of BPND) en de duur van de ziekte (de klassieke definitie van wanneer motorische symptomen voor het eerst zichtbaar worden zal gebruikt worden als tijdsaanduiding van het ontstaan van symptomen), klinische metingen (fase en UHDRS, functionele assessments (TFC) en psychiatrische en cognitieve schalen (Cognitieve batterij))

Onderzoeksopzet

Studie opzet

Het doel van deze studie is om de beschikbaarheid van het PDE10A enzym bij personen HDGECs te meten gebruik makende van de recent ontwikkelde radioligand [18F]MNI-659. De studie zal cross-sectioneel zijn waarbij personen uit verschillende fases van de ziekte (premanifest, fase 1 en fase 2) vergeleken zullen worden met gezonde controle deelnemers. HDGECs zullen gerecruteerd worden vanuit de grote database van de Registratie of ENROLL-HD studie. De studie kan gedurende de studie aangepast worden en bestaat uit drie stappen:

1a) Inclusie van 4 HCs in het eerste cohort om de kwantiteit, metabolisme en eiwitbinding van [18F]MNI-659 te bevestigen. Deze 4 HCs zullen gematched worden (leeftijd en geslacht) met het eerste cohort fase 1 HDGECs die geïncludeerd

zullen worden. De gegevens daartoe zullen aangeleverd worden door het Europese Netwerk voor de Ziekte van Huntington (EHDN).

1b) Inclusie van 5 fase 1 HDGECs en 1 extra HC (gematched op leeftijd en geslacht) in het eerste cohort om de beschikbaarheid van het PDE10A enzym te meten.

2) Inclusie van ca. 10 HDGECs patiënten en een gelijk aantal HCs (gematched op leeftijd en geslacht) in de tweede cohort. De HDGECs zullen zijn uit een van de volgende categorieën:

a) Pre-manifeste HDGECs indien PDE10A levels (VT) verminderd zijn met meer dan 40% in het eerste cohort van HDGECs.

b) Aanvullend fase 1 HDGECs, indien PDE10A levels (VT) verlaagd zijn met 30 tot 40% bij de HDGECs uit het eerste cohort.

Voorts kunnen er nog 5 fase 2 HDGECs gerecruteerd worden in dit cohort of

c) Fase 2 HDGECs, indien PDE10A levels (VT) verlaagd zijn met minder dan 30% bij de HDGECs in het eerste cohort.

3) Inclusie van extra HDGECs en HCs (gematched op leeftijd en geslacht) om aan een goede samples size te komen om de correlatie tussen PDE10A levels (VT of BPND) en klinische meetwaarden te onderzoeken en tussen de PDE10A levels (VT) en CAG repeats.

In de hele studie zullen er, alle stappen bij elkaar opgeteld, totaal 45 HDGECs en een gelijk aantal HCs onderzocht worden.

Tussentijdse data-analyses zullen uitgevoerd worden door een Interim Review Committee na de stappen 1a, 1b and 2. Deze commissie zal beslissen of de studie door gaat of stopt en zal ook beslissen over hoeveel extra patiënten uit elke fase geïnccludeerd zullen worden.

De HDGECs zullen 5 studie bezoeken ondergaan (screening, screening telefonische follow-up, Magnetic

Resonance Imaging (MRI), Positron Emissie Tomografie (PET) and telefonische follow-up) gedurende een maximum van 97 dagen.

De HCs zullen 4 studie bezoeken ondergaan (screening, MRI, PET and telefonische follow-up) gedurende een maximum van 97 dagen.

Inschatting van belasting en risico

De radioligands [11C]raclopride en [18F]MNI-659 zullen toegediend worden met doses minder dan 10 microgram, binnen het micro doseer concept, en geen farmacologische effecten worden verwacht. [11C]raclopride is een erkend radioligand voor dopamine D2 receptoren die ontwikkeld is in het Karolinska Institute (KI) in de jaren tachtig en is de wereldwijd meest gebruikte PET radioligand.

Nooit zijn er veiligheidsproblemen hierover gerapporteerd. [18F]MNI-659 is toegediend bij 9 gezonde vrijwilligers in het Molecular Neuroimaging Center, New Haven, CT, USA, zonder enige veiligheidsproblemen.

De geïnjecteerde radioactiviteit van [11C]raclopride zal 300 MBq/70 kg van het lichaamsgewicht $\pm 10\%$ zijn en van [18F]MNI-659 zal het 185 MBq/70 kg van het lichaamsgewicht $\pm 10\%$ zijn. De effectieve dosis van de injectie met

[11C]Raclopride + [18F]MNI-659 is 8 mSv (wat overeenkomt met de straling die men opvangt wanneer men 2 jaar in Stockholm woont, omgerekend naar Nederland ongeveer 3 jaar). Alhoewel de PET scan zelf geen pijn oplevert kan het stil moeten liggen in de scanner enige ongemak veroorzaken. Claustrofobische personen kunnen angstig zijn in de scanner.

Arteriële bloedafname wordt gedaan gedurende de PET metingen met [18F]MNI-659 om de ingangsfunctie voor compartimentele analyse af te leiden. Er zal in totaal ongeveer 110 mL bloed afgenomen worden.

Het plaatsen van de arteriële canule zal gedaan worden onder plaatselijke verdoving door een neuro-anesthetist. Door deze canule kan er een hematoom ontstaan. Om dit te voorkomen of verminderen zal er een lokaal drukverband aangelegd worden na de PET metingen aan de kant van de canule voor ongeveer 20 minuten.

Gezonde controle deelnemers zullen geen directe voordelen ondervinden van deelname aan dit onderzoek, afgezien van de medische screening. Deze deelnemers ontvangen een vergoeding voor de verloren tijd en eventuele ongemakken die voorkomen uit deelname aan deze studie. HD patienten krijgen hun reiskosten vergoed. Zij zullen geen directe voordelen hebben van hun deelname. Het enige voordeel is dat men meer kennis over de ziekte verkrijgt met dit onderzoek en de mogelijkheid dat deze kennis zal leiden tot mogelijke behandelingen in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

CHDI foundation

Village Boulevard Suite 200
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

CHDI foundation

Village Boulevard Suite 200
Princeton NJ 08540
US

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)

- Leeftijd tussen 18 en 70 jaar;- HCs: gezonde controle personen volgens de medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, vitale functies, uitslagen van het laboratorium en MRI, met een body mass index tussen 19 en 27 ;- HDGECs: apart van Huntington gezonde gen dragers volgens medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, uitslagen van het laboratorium en geen psychotische stoornis;- HDGECs: (A) HD stage 1 of HD stage 2: Patiënten met een klinische diagnose van HD op basis van merkbare motorische symptomen en *36 CAG herhalingen (HD stage 1: TFC: 11-13, HD stage 2: TFC: 7-10); (B) Pre-manifest: Dragers van het gemuteerde Huntington gen met * 40 CAG herhalingen, een Total Motor Score *5 en disease burden score * 250 (early pre-manifest) of disease burden score * 275 (late pre-manifest); berekend met de formule: $(CAG - 35.5) \times \text{leeftijd}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

HDGECs en HCs: Een ziekte, aandoening of bijkomende medicatie die de lichamelijke functies significant kunnen beïnvloeden en die in de ogen van de onderzoeker mogelijk kunnen interfereren met de afname van de studie of de interpretatie van de resultaten.

Geschiedenis van anafylactoïde of anafylactische reacties op een allergeen inclusief drugs en contrastmiddelen.

Contraindicatie voor magnetic resonance imaging (MRI), zoals metalen apparaten of implantaten (bijv. pacemaker, vasculaire/hartkleppen, stents, clips), andere metalen objecten (bijv. kogels) of metaal splinters. ;- HDGECs: Geschiedenis van een andere neurologische aandoening (waaronder hersenoperatie, intracraniale hematoom, beroerte/cerebrovasculaire aandoening, epilepsie), geen psychiatrische stoornissen ;- HCs: HD familiegeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-06-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[18F]MNI-659
Generieke naam:	2-(2-(3-(4-(2-[18F]fluoroethoxy)phenyl)-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)-4-isopropox
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RACLOPRIDE([11C]METHOXY)
Generieke naam:	3,5-dichloro-N-{[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}-2-hydroxy-6-methoxybenzamide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2012-003808-13-NL
CCMO	NL42130.058.12