

# Beeldvorming van microglia in de grijze stof met [18F]DPA-714 in progressieve MS patienten

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de actieve microglia achter de gesloten bloed-hersen-barrière in de grijze stof lesies in progressieve MS patiënten in vivo zichtbaar te maken. Door deze vorm van inflammatie middels PET scan te kwantificeren,...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Demyelinisatieaandoeningen                       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41799

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

[18F]DPA-714 PET in MS

### Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

### Synoniemen aandoening

multipele sclerose

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** [18F]DPA-714, Microglia, Multipele Sclerose, Positron Emission Tomography (PET)

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het kwantificeren van het bindingspotential van [18F]DPA-714 in de cortex en hippocampus in vivo en het onderscheid dat hiermee gemaakt kan worden tussen progressieve MS patiënten en gezonde controle personen.

### Secundaire uitkomstmaten

1. De co-localisatie van de gelabelde microglia zoals afgebeeld met PET scan en de grijze stof lesies en corticale atrofie zoals gezien op de MRI scan.
2. De correlatie tussen de hoeveelheid binding van de tracer in de cortex en/of hippocampus en de hoogte van de scores op de neurologische en cognitieve testen.

Hierbij valt op te merken, dat het primaire onderzoeksdoel van deze pilot studie het kwantificeren van microglia activatie in de cerebrale grijze stof middels [18F]DPA-714 PET is. Gezien de relatief kleine studiepoulatie zal er in deze pilot studie geen statistisch relevante antwoorden gegeven kunnen worden op met name de vraag of het [18F]DPA-714 bindingspotential gerelateerd is aan neurologische en cognitieve scores. Dit zal verder geanalyseerd kunnen worden in ee neventuele grotere vervolg studie op deze pilot studie.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Multipele Sclerose (MS) is de meest voorkomende niet traumatische neurologische ziekte in jong volwassenen. Het is een auto-immuun ziekte getypeerd door inflammatoire demyelinisatie and axonale transectie op meerdere plekken in het centraal zenuwstelsel. Ongeveer 80% van de patiënten worden initiëel gediagnosticeerd met het relapsing-remitting (RRMS) type, waarbij er exacerbatie van neurologische klachten zien gevolgd door gedeeltelijke of gehele remissie. Bij circa 70% van deze patiënten gaat de ziekte na verloop van tijd over in een progressieve vorm ,waarbij er een geleidelijke achteruitgang is. Dit type MS wordt secundair progressief genoemd (SPMS). Daarnaast is er een derde vorm van MS waarbij de ziekte vanaf het begin af aan progressief verloopt, primair progressief (PPMS).

MS wordt traditioneel beschouwd als een ziekte van de witte stof van het centraal zenuwstelsel. Echter, focale demyelinisatie zoals afgebeeld met MRI scan kan niet alle neurologische en cognitieve klachten van MS patiënten verklaren. Histologische studies hebben aangetoond dat de grijze stof ook betrokken is bij het ziekte proces en dan met name bij de SPMS en PPMS patiënten. Hierbij is een grotere hoeveelheid grijze stof lesies gerelateerd aan een minder gunstig ziektebeloop. Uit histologische studies blijkt verder dat deze grijze stof lesies niet gepaard gaan met infiltrerende leukocyten en de bloed-hersen-barrière intact blijft, dit in tegenstelling tot de kenmerkende lesies in RRMS. In post-mortem studies wordt er wel een grote hoeveelheid geactiveerde microglia gezien in deze grijze stof lesies. In de progressieve vormen van MS lijken er dus een andere pathofysiologische processen een rol te spelen dan bij RRMS. Dit is goed passen bij het feit dat de huidige immunomodulerende medicatie die RRMS kan afremmen geen effect heeft bij de progressieve MS patiënten.

## Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de actieve microglia achter de gesloten bloed-hersen-barrière in de grijze stof lesies in progressieve MS patiënten in vivo zichtbaar te maken. Door deze vorm van inflammatie middels PET scan te kwantificeren, willen we de mate van ziekte activiteit vaststellen in progressieve MS patiënten. De gebieden van microglia activatie willen we correleren aan de lesies zoals we die zien op de MRI scans. Daarnaast willen dit in verband brengen met de neurologische scores en cognitieve klachten van de patiënt. Hiermee zou microglia activatie zoals vastgesteld met PET scans op termijn een uitkomstmaat kunnen zijn die gebruikt kan worden in onderzoek naar geneesmiddelen voor de momenteel onbehandelbare progressieve vormen van MS.

## Onderzoeksopzet

Voor het in vivo kwantificeren van geactiveerde microglia gebruiken we de tracer [18F]DPA-714. Dit is een tweede generatie TSPO radioligand, waarvan in eerder onderzoek een hoge affiniteit en specificiteit voor geactiveerde microglia is aangetoond. In deze keuze weegt mee dat deze tracer fluorine-18 gebonden is. Dit geeft de tracer een langere halfwaarde tijd ten opzichte van <sup>11</sup>C radioliganden (109.8 minuten tov 20.4 minuten), wat de klinische toepasbaarheid vergroot.

Voor deze pilot studie willen we 13 PPMS of SPMS patiënten en 10 gezonde controle personen includeren.

Voor zowel de MS patiënten als de gezonde controle personen bestaat deze studie uit 3 onderdelen:

1. Screening middels neurologisch en lichamelijk onderzoek, vragenlijsten en bloedafname.
2. MRI scan met toediening van het contrastmiddel gadolinium.
3. PET-CT scan met gebruik van [18F]DPA-714 en met arteriële bloedafname.

## Inschatting van belasting en risico

De risico's die voor proefpersonen verbonden zijn aan het onderzoek zijn 1) blootstelling aan straling, 2) idiosyncratische reactie op de tracer bij PET-scan, 3) plaatsing van intra-veneuze en intra-arteriële katheters, 4) ongemak tijdens het scannen, 5) bloedafname, 6) toevalsbevinding.

1) Toediening van 250 MBq [18F]DPA-714 zal resulteren in een stralingsbelasting van ongeveer 5.25 mSv. De low-dose CT-scan van de hersens geeft een stralingsdosis van 0.5 mSv, waardoor de totale stralingsbelasting per proefpersoon 5.75 mSv zal zijn. Dit valt volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP) in risico categorie IIb. Dit is gerechtvaardigd wanneer de stralingsbelasting "directly aimed at the cure or prevention of disease". Dit is hier het geval, gezien de rol die geactiveerde microglia waarschijnlijk speelt in de neurodegeneratie geassocieerd met MS, wat kan leiden tot de ontwikkeling van specifiek op neuroinflammatie gerichte behandelprotocollen.

2) Idiosyncratische reactie op de veneus ingespoten tracer [18F]DPA-714 zoals gebruikt in deze is niet waarschijnlijk. [18F]DPA-714 is eerder in meerdere studies gebruikt bij mensen en er zijn nooit bijwerkingen gemeld bij een dosis zoals beschreven in deze studies. Gedurende elke injectie van de tracer zal er een arts beschikbaar zijn.

3) Intaveneuze en intra-arteriële cannulatie geeft een zeer klein risico op infectie en bloeden. Dit zal worden voorkomen door het gebruik van de juiste technieken en materialen.

4) Het onbeweeglijk stil liggen in de PET en MRI scanner kan leiden tot ongemak of bij sommige patiënten tot gevoelens van angst. De proefpersonen zullen vooraf vertrouwd gemaakt worden met de onderzoek- en scanruimtes. Ons personeel

zal beschikbaar zijn om ondersteuning te bieden, angst te verminderen, het comfort van de proefpersonen te optimaliseren en, indien gewenst, de proefpersoon uit de scanner te begeleiden.

5) Bijwerkingen van bloedafname worden geminimaliseerd door uitsluiting van patiënten met een laag hemoglobinewaarde (voor mannen  $Hb < 8$  mmol/liter en bij vrouwen  $< 7$  mmol/liter). Tijdens de gehele PET procedure zal niet meer dan 250ml bloed worden afgenomen. Deelnemers die in de 4 maanden voorafgaande aan de PET scan een aanzienlijke bloedverlies hebben gehad of bloed hebben gedoneerd worden uitgesloten van deze studie. Daarbij worden de proefpersonen geadviseerd geen bloeddonatie te ondergaan binnen vier maanden na deelname aan deze studie.

6) Bij het bloedonderzoek tijdens de screening en bij de MRI-scan kan er een toevallsbevinding worden gedaan. Wanneer zo een nieuwe bevinding consequenties heeft voor de proefpersoon, zal deze bevinding aan de patiënt en de huisarts worden medegedeeld. Indien een proefpersoon dit niet wil, kan hij/zij niet deelnemen aan deze studie.

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118  
Amsterdam 1081 HZ  
NL

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118  
Amsterdam 1081 HZ  
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)

- Voor de MS patiënten groep: diagnose primair of secundair progressieve MS met een EDSS score van 4.0 tot 7.5
- 18 tot 60 jaar
- Ondertekend informed consent
- Geen immunomodulerende of immunosuppressieve behandeling in voorafgaande drie maanden

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet mogelijk om MRI te ondergaan, zoals bij een metaal voorwerp in het lichaam, claustrophobie of niet sil kunnen liggen in de scanner. Voor de MS patiënten: contra-indicatie voor toedienen gadolinium, zoals een eerdere allergische reactie op gadolinium
- Homozygoot genotype Ala(147)Thr
- Significante immuun aandoening anders dan MS
- (Voorgeschiedenis met) andere relevante neurologische ziekte of aandoening
- Oncologische voorgeschiedenis
- Bekende relevante hart aandoening
- Inadequate nierfunctie: creatinine klaring <60 ml/min
- Verlies of donatie van bloed van meer dan 500cc in de 4 maanden voorafgaande aan screening
- Bij mannen Hb <8.0 g/dL, bij vrouwen Hb <7.0 g/dL
- Zwanger of borstvoeding gevend
- (Voorgeschiedenis) alcohol en/of drugs misbruik
- Eerdere stralingsbelasting waardoor de jaarlijkse cumulatieve dosering meer dan 10 mSV zou worden bij deelname aan deze studie
- Gebruik van een benzodiazepine in de week voorafgaande aan de PET scan

## Onderzoekopzet

## Opzet

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                                                |
| Type:           | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:       | Geen controle groep                              |
| Doel:           | Diagnostiek                                      |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 23-01-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 23                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | [18F]DPA-714 |
| Generieke naam: | NvT          |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-12-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-12-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-11-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| 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  | EUCTR2014-002547-17-NL |
| CCMO     | NL49636.029.14         |