

[LONGPDE10] Vervolgmeting van de phosphodiesterase 10 A (PDE10A) enzym concentraties in de hersenen van gendragers van de Ziekte van Huntington, 18-28 maanden na de eerste PET meting in CHDIKI1201/PET-HD-PDE10A

Gepubliceerd: 04-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het voornaamste doel is het longitudinale meten van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in de caudate, putamen en globus pallidus bij gendragers van de Ziekte van Huntington (HDGECs) door het vergelijken van de eerste en follow-up PET meting. De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43581

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voornaamste doel is het longitudinale meten van veranderingen van het binding potential (BPND) zoals geschat met de Logan graphical analysis waarbij het cerebellum als referentie gebruikt wordt.

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie tussen longitudinale veranderingen van de beschikbaarheid (BPND) van PDE10A enzym en longitudinale veranderingen van klinische ratings (stadia en UHDRS, totaal en subscores) en psychiatrische en cognitieve metingen

Cognitieve/Gedrags schalen die gebruikt worden:

- Van REGISTRY of ENROLL-HD:

- o PBA-s (appendix A)

- o Cognitieve metingen: Verbal Fluency (letters), Verbal Fluency (Category),

- Stroop (colour naming, word reading, interference), Symbol-Digit (Appendix B)

- o UHDRS (Appendix C,; TMS en TFC)

- Niet in REGISTRY of ENROLL-HD:

- o MOCA (appendix D)

Correlatie tussen longitudinale veranderingen van de beschikbaarheid (BPND) van PDE10A en het aantal CAG repeats en ziekteduur (de klassieke definitie, wanneer zich voor het eerst motorische symptomen manifesteerden, zal gebruikt worden; dit is alleen van toepassing bij stadia 1 en 2)

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. De ziekte is autosomaal, dominant erfelijk en wordt gekenmerkt door een verlenging van de CAG herhaling (codon dat de genetische code in zich draagt voor amino acid glutamine) boven de normale range van 10-35 herhalingen op het IT15 gen welk codeert voor het huntingtine eiwit. 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. In HD diermodellen is gevonden dat veranderingen van de hoeveelheid PDE10A optreedt vóór motor symptomen merkbaar zijn. Dit suggereert dat deze afwijking ook bij gendragers van de ziekte van Huntington (HDGECs) kan voorkomen voordat neurodegeneratieve veranderingen plaatsvinden en voor klinische symptomen. Afname van de PDE10A messenger ribonucleic acid (mRNA) en van het eiwit zijn gevonden in homogenaten van het striatum van HDGECs. Remmers van PDE10A worden nu klinisch onderzocht bij schizofrenie en zouden nuttig kunnen zijn bij de behandeling van HD waarbij psychiatrische symptomen voorkomen.

In vivo beeldvorming van PDE10A is mogelijk met behulp van positronemissietomografie (PET). Een recent onderzoek met de PDE10A radioligand [18F]JNJ42259152 laat een statistisch significant verschil zien tussen het voorkomen van het enzym in HD patiënten en controlepersonen met 71% in de caudate en met 63% in de putamen (10). [18F]MNI-659 is een radioligand voor PDE10A ontwikkeld door Molecular Neuroimaging. Hun recent gepubliceerde data in een kleine cohort van 11 HDGECs suggereert dat [18F]MNI-659 de potentie heeft

om als striatal beeldvormend biomarker te dienen (11). Eerste data van het onderzoek CHDIKI1201/PET-HD-PDE10A laat zien dat het PDE10A eiwit aanmerkelijk beïnvloed wordt in stadium 1 en laat pre-manifeste stadium van HDGECs (12). Vergeleken met controlepersonen is bij stadium 1 HDGECs het striataal volume, de dopamine D2 receptoren en de beschikbaarheid van PDE10A als volgt $62 \pm 5\%$, $62 \pm 12\%$, en $21 \pm 33\%$ ($p < 0.05$). Vergeleken met controlepersonen is bij laat pre-manifest HDGECs het striataal volume, de D2 receptoren en de beschikbaarheid van PDE10A als volgt $80 \pm 18\%$, $72 \pm 12\%$ en $53 \pm 22\%$ ($p < 0.05$, behalve volume van nucleus accumbens). De REGISTRY studie is een Europese studie die prospectief data verzameld over de fenotypische kenmerken van HDGECs en individuen komend uit een HD familie. Het doel van REGISTRY is het verloop van de ziekte, genetische factoren en biomarkers te onderzoeken. REGISTRY faciliteert ook het identificeren en rekruteren van geschikte HDGECs voor klinische- en medicijnstudies. De REGISTRY studie wordt uitgevoerd door het European Huntington's Disease Network (EHDN). Een vergelijkbare, observationele studie, genaamd ENROLL-HD, is opgezet met een groter globaal bereik dan REGISTRY. ENROLL-HD heeft vergelijkbare doelen als REGISTRY en REGISTRY centra worden nu één voor één overgezet naar ENROLL-HD zodra alle nodigen goedkeuringen verkregen zijn. Er wordt ervan uit gegaan dat centra die voor deze studie HDGEC rekruteren overgaan naar Enroll-HD gedurende de studie. Dit betekent dat deelnemers voor deze studie het eerdere PET onderzoek CHDIKI120/PET-HD-PDE10A afgerond moeten hebben en mee doen aan REGISTRY of ENROLL-HD. CHDI is de sponsor voor REGISTRY en ENROLL-HD.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel is het longitudinale meten van de beschikbaarheid van het PDE10A enzym in de caudate, putamen en globus pallidus bij gendragers van de Ziekte van Huntington (HDGECs) door het vergelijken van de eerste en follow-up PET meting.

De secundaire doelstellingen zijn:

- 1) Correlatie tussen longitudinale veranderingen van het binding potentiaal (BPND) van $[18F]MNI-659$ en longitudinale veranderingen van klinische parameters
- 2) Vergelijken van de longitudinale veranderingen van $[18F]MNI-659$ BPND tussen alle HDGECs stadia

Onderzoeksopzet

De studie is een follow-up om HDGECs van verschillende stadia van de ziekte (vroeg en laat preamanifest, stadium 1 en stadium 2) te onderzoeken. De follow-up PET meting zal 18-28 maanden na de eerste PET meting plaats vinden waarbij het doel is dat de follow-up PET meting 18-20 maanden na de eerste PET meting plaats vindt. De HDGECs (preamanifest en manifest) voor deze studie worden gerekruteerd van het eerdere CHDIKI1201/PET-HD-PDE10A onderzoek. Er zullen maximaal 45 HDGECs deelnemen aan deze studie. De HDGECs hebben 2 studie bezoeken; Bezoek 1 (screening) en Bezoek 2 (PET) en 2 telefonische contact

momenten waarvan één na Bezoek 1 (telefonisch contact na de screening) en één na Bezoek 2 (telefonisch contact na de PET meting) gedurende een periode van maximaal 97 dagen. De studie zal aan dezelfde centra in dezelfde 4 landen (Zweden, Denemarken, Noorwegen en Nederland) uitgevoerd worden als voor het CHDIKI1201/PET-HD-PDE10A onderzoek. Er is een beeldvormend centrum: KI PET Center, Stockholm, Zweden.

Inschatting van belasting en risico

De radioligand [18F]MNI659 zal toegediend worden met doses minder dan 5 microgram, binnen het micro doseer concept, en er worden geen farmacologische effecten verwacht. Vanaf 31 oktober 2014 is voor het CHDIKI1201/PET-HD-PDE10A onderzoek [18F]MNI-659 bij 18 gezonde proefpersonen en 27 HDGECs toegediend aan het PET Centre, Karolinska University (KI) Hospital, SE-171 76 Stockholm, Zweden, zonder enige veiligheidsrisico's. In deze studie is de toegediende radioactiviteit van [18F]MNI-659 vergelijkbaar met de baseline meting, namelijk 185 MBq/70 kg van het lichaamsgewicht $\pm 10\%$. De effectieve dosis van de injectie met [18F]MNI659 is ongeveer 5.6mSv (wat overeenkomt met de 2 jaar achtergrondstraling in Zweden) voor een gemiddeld persoon met het gewicht van 70kg. De bij elkaar opgetelde radioactieve dosis voor HDGECs gedurende een periode van 18-28 maanden (dat is het tijdsinterval tussen de eerste PET meting met [11C]raclopride en [18F]MNI-659 en de follow-up PET meting met [18F]MNI-659) zal ongeveer 14mSV (ongeveer 4-5 jaar achtergrondstraling in Zweden) zijn. Hoewel de levensverwachting van HDGEC vele jaren of zelfs decennia is, vooral bij pre-manifest deelnemers, is het verbonden risico van de bij elkaar opgetelde, blootgestelde radioactiviteit vertreedbaar en rechtvaardig door de progressieve en verwoestende natuur van deze fatale ziekte waarvoor op dit moment geen genezing of therapie bekend is. De deelnemers zullen geen directe voordelen hebben van hun deelname aan deze studie. De resultaten van deze studie zullen bijdragen aan de ontwikkeling van PDE10A remmers bij HD en de resultaten kunnen direct effect hebben op het ontwikkelen van potentiële nieuwe behandelingen. Daarnaast dragen de resultaten van deze longitudinale studie bij om de invloed van het PDE10A enzym bij HD beter te begrijpen en bij het valideren van PDE10A PET beeldvorming als geschikte biomarker voor toekomstige klinische studies. PET beeldvorming veroorzaakt geen pijn maar het moeten stil blijven liggen gedurende de scan kan als ongemak ervaren worden. Claustrofobische personen kunnen angstig zijn in de scanner.

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)

HDGECs die hebben deelgenomen aan de CHDIKI1201/PET-HD-PDE10A studie en deze hebben afgerond.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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 een andere neurologische aandoening (waaronder hersenoperatie, intracraniale hematoom, beroerte/cerebrovasculaire aandoening, epilepsie), geen psychiatrische stoornissen. Geschiedenis van anafylactoïde of anafylactische reacties op een allergeen inclusief drugs en contrastmiddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-11-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[18F]MNI659
Generieke naam:	2-(2-(3-(1-(2-[18F]fluoroethyl)-1H-indazol-6-yl)-7-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)-4-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2016
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2014-002750-39-NL
Ander register	EudraCT
CCMO	NL54910.058.16