

Kinetisch modelleren van 18F-AV-1451 in gezonde vrijwilligers en patiënten met de ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 28-07-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De voornaamste doelstellingen van deze studie zijn:- Het evalueren van tracer kinetische modellen met het oog op het kwantificeren van specifieke binding van 18F-AV-1451 in cross-sectionele en longitudinale toepassingen; en - Het evalueren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Encefalopathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44604

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tau-Image

Aandoening

- Encefalopathieën
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Alzheimer, dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Avid Radiopharmaceuticals

Overige ondersteuning: Avid Radiopharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alzheimer, kinetisch modelleren, PET, Tau

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Kwantitatieve specifieke binding van 18F-AV-1451 in de hersenen. Vereenvoudigde parametrische methoden. Test-hertest stabiliteit

Secundaire uitkomstmaten

Relatie met ziektestatus en cognitie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Biomarkers in de moleculaire beeldvorming spelen mogelijk een belangrijke rol bij het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) (Dubois, 2010; McKhann, 2011). Met positronemissietomografie (PET), en bijvoorbeeld met de tracer florbetapir F18 (Wong, 2010), kan op een minimaal invasieve manier een schatting worden gemaakt van de hoeveelheid seniele plaques met bèta-amyloïd (A β) in het brein. De aanwezigheid van A β -seniele plaques is kenmerkend voor de pathologie, en een vereiste voor het stellen van de neuropathologische diagnose (Hyman, 2012).

De aanwezigheid van Ab neuritische plaques blijkt echter niet te correleren met de mate van cognitieve stoornissen of de mate van neurodegeneratie. Dit in tegenstelling tot de aanwezigheid van neurofibrillaire kluwens; naarmate de AD-gerelateerde cognitieve stoornissen en neurodegeneratie toenemen, neemt ook de dichtheid en de verdeling van neurofibrillaire kluwens met gefosforyleerd tau toe (Dickson et al, 1997; Duyckaerts et al, 1987). Daarom zou een PET tracer die bindt aan gefosforyleerd tau een potentiële biomarker kunnen zijn voor de ernst van de ziekte of mate van neurodegeneratie, en daarmee ook nuttig zijn voor het selecteren van patiënten voor therapie en het monitoren van ziekte-progressie in therapeutische trials.

18F-AV-1451 (oorspronkelijk genaamd [F-18] T807, door Siemens Molecular Imaging Biomarker Research Group) is ontwikkeld als een positron emitterend radiofarmacon de beeldvorming van tau-eiwit aggregaten in vivo (Xia et al, 2013). Beeldvorming van biopten van menselijke hersenen toonde een sterk signaal in delen van de cortex die tau positief waren, maar een zwak of afwezig signaal in tau negatief, A β positief, of tau en A β negatief weefsel. Scatchard

analyse op basis van deze heterogene test leverde een geschatte K_d van 15 nM op. Een verzadigingsbindingsexperiment met behulp van gezuiverde, gepaarde, helix-vormige fragmenten van tau (geïsoleerd uit hersenen van AD patiënten) toonde een K_d -waarde van 0,7 nM.

Er werden competitieve bindingstesten uitgevoerd op een panel van 72 van de meest voorkomende targets in het centrale zenuwstelsel, waarbij geen klinisch relevante remming werd bemerkt. AV-1451 was positief in de in vitro hERG assay, zij het in een concentratie minstens 50 maal groter dan de maximale theoretische plasmaconcentratie. Farmacologische veiligheidsstudies, gericht op cardiovasculaire uitkomsten, toonden geen bewijs voor verlening van de QT-tijd bij honden, zelfs niet bij doseringen tot 50x de beoogde maximale humane dosis (MHD). Totdat er voldoende gegevens over de bijwerkingen bij mensen beschikbaar zijn, zullen echter in de eerste klinische studies personen uitgesloten worden met risicofactoren voor Torsades de Pointes of wanneer zij medicatie gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen.

In vivo farmacologische veiligheidsstudies werden ook uitgevoerd bij ratten om mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel en de ademhaling te onderzoeken. In deze studies werd geen klinisch relevante effect gemeld bij doses van meer dan 100x de beoogde MHD. Daarnaast is niet-radioactieve AV-1451 getest in enkelvoudige en herhaalde toxicologische dosisonderzoeken bij ratten en honden. In elk van deze studies was het niet-waarneembare schadelijke effect niveau (no observable adverse effect levels, NOAELs) de hoogst geteste dosis (150x MHD voor eenmalig, 50x MHD voor herhaling).

Potentiële gentoxiciteit van niet-radioactieve AV-1451 werd getest in zowel in vitro als in in vivo analyses. In de in vitro testen werd AV-1451 positief getest op mogelijke gentoxiciteit. In de in vivo micronucleustest bij ratten, werd er echter met doses tot 750x MHD (allometrisch geschaald), geen bewijs voor gentoxiciteit gevonden. Het verschillende resultaat van deze twee testen wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verschillen in de blootstelling aan omstandigheden in de verschillende testsystemen. In- vivo is AV-1451 snel geklaard; de in-vitro experimenten gebruikten daarentegen statische, langdurige blootstelling van cellen aan hoge concentraties van het testmiddel. Hoewel er in de in-vitro studies aanwijzingen zijn dat het middel gentoxisch is, tonen de in-vivo testen hier geen aanwijzingen voor; gentoxiciteit is daarom onwaarschijnlijk is bij klinisch relevante doseringen voor menselijk diagnostisch onderzoek.

18F-AV-1451 is onderzocht in twee studies bij mensen onder de verkennende IND (Chien et al, 2013). De bijwerkingen die gemeld zijn, zijn mild en van voorbijgaande aard; niemand heeft zich in verband met klachten na toediening van 18F-AV-1451 gepresenteerd in het ziekenhuis. Evaluatie van de eerste PET-beelden suggereert dat 18F-AV-1451 in gezonde hersenen een diffuus achtergrondpatroon toont, terwijl een regiospecifieke distributie in de grijze stof wordt waargenomen bij patiënten met een hoge waarschijnlijkheid van AD.

Doel van het onderzoek

De voornaamste doelstellingen van deze studie zijn:

3 - Kinetisch modelleren van 18F-AV-1451 in gezonde vrijwilligers en patiënten met ... 25-05-2025

- Het evalueren van tracer kinetische modellen met het oog op het kwantificeren van specifieke binding van 18F-AV-1451 in cross-sectionele en longitudinale toepassingen; en
- Het evalueren van vereenvoudigde methoden voor het kwantificeren van 18F-AV-1451

Onderzoeksopzet

Het doel van deze studie is het evalueren van het optimale kinetisch model voor 18F-AV-1451 bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en bij cognitief gezonde controles. Voorafgaand aan de procedures zullen alle proefpersonen een informed consent tekenen. De proefpersonen zullen worden opgesplitst in 2 cohorten. Cohort 1 bevat vijf patiënten met de diagnose *waarschijnlijk* (*probable*) AD en daarnaast vijf cognitief gezonde vrijwilligers met een vergelijkbare leeftijd. Proefpersonen in cohort 1 krijgen een 18F-AV-1451 PET-scan op de baseline, en ongeveer een jaar later nogmaals. Ook cohort 2 bevat vijf patiënten met *waarschijnlijk* AD en 5 cognitief gezonde vrijwilligers van vergelijkbare leeftijd. Proefpersonen in cohort 2 krijgen eenmaal een 18F-AV-1451 PET-scan. Alle AD patiënten worden gescreend volgens de gestandaardiseerde klinische dementie screening, zoals uitgevoerd in het VUmc. Wanneer de MRI scan ouder is dan 6 maanden (AD patiënten) of 12 maanden (gezonde controles), wordt deze scan herhaald. Alle proefpersonen zullen een veneuze en arteriële canule ontvangen. Zij ontvangen intraveneus (iv) een bolus van 240 MBq 18F-AV-1451. Onmiddellijk na de injectie zal een dynamische PET-scan van 60 minuten worden uitgevoerd. Ongeveer 80 minuten na de injectie zal een extra dynamische PET scan plaatsvinden gedurende 50 minuten. Gedurende 0-60 minuten zal continu arterieel bloed worden afgenomen, met behulp van een online detectiesysteem. Deze gegevens zullen gecross-calibreerd worden met de PET-scanner. Daarnaast worden op gezette tijden manuele bloedmonsters afgenomen om bloed- en plasmaconcentraties te meten. Bovendien zullen plasmamonsters worden gebruikt om 18F-AV-1451 fracties te bepalen. Een maximale hoeveelheid van 500 cc bloed zal worden afgenomen. Ongeveer een jaar na de baselinescan, zullen de proefpersonen van cohort 1 terugkeren naar de kliniek voor een tweede 18F-AV-1451 PET-scan. Dezelfde procedure zal worden ondergaan, inclusief arteriële bloedafname en additionele bloedafname om bloed- en plasmaconcentraties te meten. 2-3 werkdagen na elk 18F-AV-1451 PET-onderzoek zal de proefpersoon telefonisch benaderd worden ter follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Naam: 18F-AV-1451 (ook bekend als [F-18]T807) Dosis: 240 MBq (6.5 mCi) Manier van toediening: intraveneuze (iv) bolus

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan deelname aan deze studie hebben betrekking op 1) blootstelling aan straling; 2) idiosyncratische reactie op de tracer; 3) plaatsing van de arteriële en intra-veneuze katheter; en 4) ongemak tijdens de PET scan.

Contactpersonen

Publiek

Avid Radiopharmaceuticals

3711 Market Street Suite 700
PA 19104 Philadelphia
US

Wetenschappelijk

Avid Radiopharmaceuticals

3711 Market Street Suite 700
PA 19104 Philadelphia
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)

Gezonde vrijwilliger:

1. Man of vrouw, * 50 jaar oud
2. Geen aanwijzingen voor cognitieve stoornissen; Deelnemers met ziekte van Alzheimer:
 1. Man of vrouw, *50 jaar
 2. Klinische diagnose van waarschijnlijke ziekte van Alzheimer (probable AD) (McKhann2011);
 3. MMSE *18
 4. Biomarkers, verkregen door middel van PET-scan of liquor, die ondersteunen dat deelnemer amyloïd positief is

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een huidige klinisch significante psychiatrische aandoening
2. Hemoglobine * 8 (mannen) of * 7 (vrouwen)
3. Mogelijke zwangerschap
4. Aanwijzingen op MRI-scan voor structurele afwijkingen
5. Relevante voorgeschiedenis van ernstige medicatie-allergie of -hypersensitiviteit
6. Klinisch significante cardiovasculaire ziekten, afwijkingen op screenend ECG (bijvoorbeeld QTc >450msec)
7. Bloeddonatie <6 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-08-2015
Aantal proefpersonen:	20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-07-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2016

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	EUCTR2014-003047-35-NL
CCMO	NL49986.029.14