

Beoordeling van bloed-hersenbarrière integriteit en P-glycoproteïne functie bij mensen door middel van [18F]-MC225 PET

Gepubliceerd: 02-07-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Karakterisering van de nieuwe PET tracer [18F]-MC225 bij mensen, met potentieel betere mogelijkheden om zowel up- als downregulatie van BHB P-gp functie te kwantificeren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49215

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

[18F]-MC225-PET voor evaluatie van bloed-hersenbarrière P-gp functie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Alzheimer dementie, bloedhersenbarriere dysfunctie welke is betrokken bij de ziekte van Alzheimer, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,PUSH subsidie Siemens;UMCG Healthy Aging

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alzheimer, Bloed-hersenbarrière, PET, P-glycoproteïne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Opname waarden van de tracer in verschillende hersengebieden (regions of interest) als maat voor lokale BHB P-gp functie.

Secundaire uitkomstmaten

1. Bij 5 proefpersonen wordt een tweede [18F]MC225-PET scan na specifieke P-gp inhibitie door middel van Cyclosporine vervaardigd voor de validatie van [18F]MC225 als specifieke PET-tracer voor het meten van de P-gp functie.
2. [18F]MC225 tracer uptake waarden in specifieke cerebrale regio's zullen worden vergeleken met uptake waarden van de tot nu gouden standaard voor het meten van de p-gp functie [11C]Verapamil uit eerdere studies.
3. Er zal een vergelijking worden gemaakt tussen [18F]MC225 en de MRI VAI sequentie om de integriteit van de bloed-hersenbarrière te beoordelen en het effect hiervan op de p-gp functie te beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door pathologische stapeling van het eiwit β -amyloid in de hersenen. Op dit moment bestaat er geen goede

(farmacotherapeutische-) behandeling voor patiënten met Alzheimer. Beperkte symptoombestrijding van cognitieve symptomen of hallucinaties is mogelijk door cholinesterase remmers, en de ontwikkeling van medicijnen die pathologische eiwitstapeling tegengaan (BACE remmers) staat nog in de kinderschoenen, en wordt bovendien gehinderd door de BBB functie als belemmerende factor. De bloed-hersenbarriere (BHB) en specifiek P-glycoproteïne (P-gp) efflux functie blijkt betrokken bij de afvoer van β -amyloid, en verminderde pathologische eiwitstapeling.

Inzicht in de functie van de bloed-hersenbarriere en het specifiek kunnen induceren of tijdelijk verminderen van efflux functie van de BBB kan de basis vormen voor nieuwe therapeutische interventies en daarmee de progressie van Alzheimer tegengaan.

Met de eerdere P-gp PET tracer [11C]-Verapamil zijn bij patiënten met verschillende neurodegeneratieve aandoeningen onderzoeken gedaan, die veranderde P-gp functie toonden in verschillende mate afhankelijk van het ziektebeeld. Echter deze huidige beschikbare tracer heeft lage brein opname, waardoor kwantificeren van P-gp functie in kleine hersengebieden onvoldoende mogelijk is, en verbetering van P-gp functie met zogenaamde "inducers" niet meetbaar is. Dit onderzoek richt zich op karakterisering van de nieuwe tracer [18F]-MC225, met hogere opname waarden en potentieel betere mogelijkheden om zowel up- als downregulatie van P-gp functie te kwantificeren.

Doel van het onderzoek

Karakterisering van de nieuwe PET tracer [18F]-MC225 bij mensen, met potentieel betere mogelijkheden om zowel up- als downregulatie van BHB P-gp functie te kwantificeren.

Onderzoeksopzet

10 gezonde vrijwilligers ondergaan tweemaal een [18F]-MC225 scan, en additioneel een H₂O-PET scan voor bepaling van de invloed van cerebrale perfusie op de analyse van de MC225-PET scan. Optimale analyse methoden worden bepaald, om te kijken of het aantal benodigde bloed samples verminderd kan worden of zo mogelijk een analyse methode zonder arteriële sampling haalbaar is. Er wordt gekeken naar de beste kinetische scan analyse methode voor kwantificeren van tracer opname. Verder zal [18F]MC225 door middel van een eenmalig toediening Cyclosporine in vijf proefpersonen tijdens de tweede PET-scan worden gevalideerd als selectief P-gp substraat. De overige vijf proefpersonen zullen een tweede [18F]MC225 PET-scan ondergaan in test-retest setting, om de validatie van [18F]MC225 te kunnen corrigeren voor variabiliteit tussen scans.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Toediening van het radiopharmacon [18F]MC225
2. Arteriele en veneuze plasma sampling

3. Eenmalige toediening van geregistreerd geneesmiddel Cyclosporine ter inhibitie van de P-gp functie aan vijf proefpersonen tijdens de tweede [18F]MC225 PET-scan.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal worden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. De proefpersonen zullen een dynamische PET scan ondergaan en zullen voor deze scan eenmalig naar het ziekenhuis komen (afdeling nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming). Het bezoek zal ongeveer 3-4 uur duren. Gedurende het bezoek zullen er bloedsamples worden afgenomen om de nierfunctie van de gezonde vrijwilligers in kaart te brengen middels bepaling van de eGFR, omdat een slechte nierfunctie als contra-indicatie gezien wordt voor cyclosporine en gadolinium. Tevens zal er tijdens dit bezoek een kort neurologisch onderzoek plaatsvinden en een MMSE worden afgenomen. Voordat de [18F]MC225-PET scan zal worden uitgevoerd zal door een anesthesioloog een arterieel lijn geplaatst worden zodat op vooraf vastgestelde tijdstippen gedurende de scan bloed kan worden afgenomen (in totaal zal niet meer dan 250 ml bloed worden afgenomen). [18F]MC225 zal vervolgens worden toegediend via een intraveneuze lijn geplaatst in de elleboog. Aangezien voor PET studies microdoseringen van de te onderzoeken tracers gebruikt worden, worden geen toxische effecten verwacht (de microdoseringen in deze studie liggen ver onder de toxische waarde van 1.5 µg per dag). De proefpersoon zal tijdens de PET-scans een totale stralingsbelasting van maximaal 6.6 mSv ondergaan, deze belasting valt in de minor-intermediate risk categorie volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP). Naast de PET scan zal een contrast enhanced MRI worden uitgevoerd die als anatomische referentie zal dienen en ter evaluatie van de integriteit van de bloed-hersenbarrière. Vijf van de tien gezonde vrijwilligers zullen tijdens een tweede bezoek een tweede [18F]MC225-PET scan ondergaan na inhibitie van de p-gp functie door middel van een eenmalige gift Cyclosporine, ter validatie van de tracer specificiteit. Cyclosporine is een geregistreerd geneesmiddel, bijwerkingen van cyclosporine zijn slechts gemeld bij langdurig gebruik in hoge doseringen en worden tijdens deze studie dan ook niet verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

Gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 50-80 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- een medische historie van neuropsychiatrische aandoeningen als epilepsie, depressie, schizofrenie
- gebruik van geneesmiddelen op recept met beïnvloeding van de P-gp functie
- blootstelling aan straling, boven jaarlijks toegestane dosering.
- MRI contra indicaties (metalen implantaten, insuline pomp, pacemaker, claustrofobie)
- gestoorde nierfunctie (eGFR<60)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-11-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[18F]-MC225
Generieke naam:	5-(1-(2-[18F]fluoroethoxy))-3-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-propyl]-5,6,7,8-tetra

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	14-07-2021

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2020-001564-28-NL
CCMO	NL70620.042.20