

Beeldvorming van neuroinflammatie, degeneratie en microglia-gerelateerde effecten in frontotemporale dementie

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Ons primaire doel is: i. De hoeveelheid en regionale verspreiding van [18F] DPA-714-binding te beoordelen als een marker van microgliale activering bij patiënten met FTD in vergelijking met controles. Onze secundaire doelen zijn: i. De hoeveelheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49263

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIND-MORE

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Frontotemporale dementie, FTD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [18F]DPA-714, Frontotemporale dementie, Microglia, Neuroinflammatie, PET-MRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De hoeveelheid en regionale verspreiding van [18F]DPA-714-binding als marker van activering van microglia bij patiënten met FTD in vergelijking met gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van [18F]DPA-714-binding tussen patiënten en presymptomatische gendragers
- Vergelijking van [18F]DPA-714-binding tussen presymptomatische gendragers en gezonde controles (d.w.z. niet-dragers)
- Correlatie van [18F]DPA-714-binding met andere MRI-metingen van neurodegeneratie en neuroinflammatie
- Correlatie van [18F]DPA-714-binding met metingen van klinische ernst en neuropsychologische prestatie
- Correlatie van [18F]DPA-714-binding met metingen van CSF en / of bloedbiomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Frontotemporale dementie (FTD) is de tweede meest voorkomende vorm van dementie bij jongere mensen (< 65 jr.) en bestaat uit verschillende klinische, genetische en pathologische subtypes. Het ontstaan, de klinische presentatie en het ziekteverloop van FTD variëren aanzienlijk, zelfs binnen dezelfde

genetische of pathologische subtype, wat tot nu toe grotendeels onverklaard is. Een opkomende hypothese is dat neuroinflammatie een rol speelt bij de variabiliteit in het ontstaan, de klinische presentatie en de ziekteprogressie van FTD. Toenemend bewijs uit cellulaire, dierlijke en menselijke postmortale studies wijst op de betrokkenheid van microglia bij de pathogenese van FTD. Er zijn echter maar weinig studies die de activering van microglia in vivo bij FTD hebben onderzocht. Microglia kunnen worden afgebeeld met behulp van PET-beeldvorming, specifiek gericht op markers van neuroinflammatie zoals de 18-kDa translocator proteïne (TSPO) receptor. De meest gebruikte tracer voor TSPO-beeldvorming tot dusver is de [11C]PK11195-tracer. De nauwkeurigheid van deze tracer is echter beperkt vanwege de lage biologische beschikbaarheid in de hersenen en de lage bindingsspecificiteit voor microglia. De tweede generatie tracer [18F]DPA-714 heeft betere biologische beschikbaarheid en bindingsspecificiteit in de hersenen vergeleken met [11C]PK11195, waardoor een nauwkeurigere kwantificering van de activering van microglia mogelijk is. Vanwege deze gunstige eigenschappen wordt deze tracer in toenemende mate gebruikt voor de beeldvorming van microglia in klinische onderzoeken. Deze tracer heeft veelbelovende resultaten opgeleverd voor de kwantificering van de activering van microglia bij andere neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, multiple sclerose en amyotrofische laterale sclerose. Voor zover wij weten, is deze tracer nooit bij FTD gebruikt. Onze hypothese is dat de in vivo beeldvorming van microglia met de [18F]DPA-714 tracer het mogelijk zal maken om patronen van activering van microglia bij patiënten met FTD te visualiseren en deze te correleren met klinische kenmerken en andere ziektemarkers (MRI-metingen, CSF / bloed biomarkers, symptomatologie, neuropsychologische scores). Dit kan helpen om de rol van microglia in de pathofysiologie van FTD beter te begrijpen, en om te bepalen of [18F]DPA-714 kan worden gebruikt als een diagnostisch middel bij FTD.

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is:

- i. De hoeveelheid en regionale verspreiding van [18F] DPA-714-binding te beoordelen als een marker van microgliale activering bij patiënten met FTD in vergelijking met controles.

Onze secundaire doelen zijn:

- i. De hoeveelheid en regionale verspreiding van [18F]DPA-714-binding in symptomatische en presymptomatische dragers van FTD-gerelateerde genetische mutaties te vergelijken;
- ii. De relatie tussen [18F]DPA-714-binding, klinische presentatie en progressie, en andere markers van neurodegeneratie (MRI, CSF / serum biomarkers) te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

We zullen een cross-sectionele, observationele studie uitvoeren waarbij deelnemers een diagnostische interventie zullen ondergaan, bestaande uit een enkele PET-MRI-scan met de TSPO-tracer [18F]DPA-714. De verwachte totale looptijd van het project is twee jaar; het project duurt tot de voltooiing van de studieprocedures voor de verwachte studiegroep.

Deelnemers zullen worden gerekruteerd uit het Nederlandse FTD-RisC-studiegroep, dat meer dan 150 risicopersonen omvat uit families met FTD-gerelateerde genmutaties. Daarnaast zullen sporadische FTD patiënten, gezien op het Alzheimercentrum van het Erasmus MC, worden gevraagd om deel te nemen aan deze studie.

Voor de huidige studie zullen deelnemers eerst genetische screening ondergaan om het rs6971-polymorfisme van het TSPO-gen te genotyperen. Hiermee wordt de bindingsaffiniteit voor de tracer bepaald. Vervolgens zullen individuen met hoge en gemiddelde bindingsaffiniteit worden uitgenodigd om een **enkele [18F]DPA-714 PET-MRI-scan te ondergaan in het Erasmus Medisch Centrum op een klinische PET-MRI-scanner (GE Healthcare). Alle deelnemers moeten voorafgaand aan deelname een geïnformeerde toestemming ondertekenen. Alle patiënten zullen een jaar na de [18F]DPA-714 PET-MRI-scan een vervolgbezoek krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Het totale risico aan het onderzoek verbonden wordt als laag ingeschat en er zullen voldoende maatregelen worden genomen om ongemak bij de deelnemers te voorkomen. Idiosyncratische reacties op de tracer zijn onwaarschijnlijk.

Preklinische testen van de tracer wijzen op een gunstig veiligheidsprofiel en een hoge veiligheidsmarge. In muizen worden slechts milde voorbijgaande bijwerkingen waargenomen bij doses die 125 maal hoger zijn dan de maximale beoogde dosis voor de mens. Verder hebben andere klinische onderzoeken deze tracer bij mensen gebruikt en geen bijwerkingen gemeld. Om mogelijke bijwerkingen tijdens of direct na de scan te managen, zal er een arts aanwezig zijn bij de scanprocedures om in te grijpen, indien nodig. Verder, in het geval van bijwerkingen die later optreden, zullen de deelnemers worden gevraagd om contact op te nemen met een van de onderzoekers en zullen ze adequate medische hulp krijgen. De risico's verbonden aan de scanprocedures zijn zeldzaam en van geringe ernst. De stralingsblootstelling is binnen aanvaardbare limieten. De scanprocedures kunnen leiden tot lokale bijwerkingen op de injectieplaats (bijvoorbeeld pijn, lokale bloedingen, blauwe plekken, infectie of bloedstolsels) en tot ongemak bij de deelnemers tijdens de scan. Lokale bijwerkingen waarvoor medische aandacht nodig is zullen door een verpleegkundige of een arts worden behandeld. De scan zal worden uitgevoerd met respect en zorg voor de patiënt; het personeel zal zorgen voor duidelijke instructies en ondersteuning om de deelnemers op hun gemak te stellen. Op verzoek van de deelnemer zullen de scanprocedures worden onderbroken. Een bijkomende onzekerheid is de kans op incidentele bevindingen in de MRI beelden. Incidentele bevindingen zullen worden beoordeeld door een bekwaam klinisch team om de klinische relevantie daarvan te bepalen. Klinisch relevante bevindingen zullen aan de deelnemer door zijn / haar huisarts worden meegedeeld, indien de

deelnemer toestemming hiervoor heeft gegeven.

Het algehele lage risico wordt aanvaardbaar geacht gezien de verwachte voordelen van de studie, d.w.z. de ontdekking van belangrijke ziektemechanismen die kunnen leiden tot betere diagnostiek en therapeutische opties gericht op neuroinflammatie bij FTD. FTD is een dodelijke ziekte waarvoor nog geen geneesmiddel bestaat. Dit heeft te maken deels met onvolledige kennis over ziektemechanismen van neurodegeneratie, en deels met het gebrek aan betrouwbare biomarkers om de ziekteactiviteit te meten en de onderliggende pathologie te voorspellen, die nodig zijn om patiënten te selecteren voor klinische trials. In het licht daarvan, probeert deze studie de huidige kennis over FTD-pathogenese uit te breiden en [18F]DPA-714 PET te testen als een potentieel diagnostisch middel en ziektebiomarker bij FTD.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- In staat om de [18F]DPA-714 PET-MRI scan procedures te verdragen en om een weloverwogen beslissing te nemen met betrekking tot de deelname aan deze studie
- Symptomatische patiënten moeten aan klinische criteria voor FTD klinische syndromen voldoen
- Presymptomatische individuen en gezonde controles moeten geen aanwijzingen tonen voor een cognitieve stoornis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft contra-indicaties voor MRI-scans, bijv. metaalvoorwerpen in het lichaam, claustrofobie
- Heeft aanwijzingen voor structurele hersenafwijkingen die de interpretatie van de PET-scan zouden kunnen verstoren
- Heeft een of meer comorbiditeiten die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren (bijv. significante immuunziekte, neurologische ziekte, maligniteit van het CZS)
- Heeft een voorgeschiedenis van matig of ernstig traumatisch hersenletsel
- Heeft gebruik gemaakt van immunomodulerende therapie of immunosuppressiva in de 3 maanden voorafgaand aan de scan
- Heeft een ziekte of gebruikt medicatie die de functie van de lichaamssystemen vermindert en die het metabolisme van de radiotracer of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren
- Heeft een onstabiele medische aandoening
- Is zwanger of geeft borstvoeding
- Heeft een voorgeschiedenis van ernstige geneesmiddelenallergie of overgevoeligheid
- Heeft een ander radiofarmacon recent toegediend gekregen binnen 6 terminale halfwaardetijden OF als de totale jaarlijkse stralingsblootstelling hoger dan 10 mSv is bij deelname aan dit protocol
- Heeft lage affiniteit voor de tracer op basis van de rs6971 TSPO polymorfisme
- Heeft een huidige of vroegere voorgeschiedenis van alcohol- en / of drugsmisbruik
- Gebruikt benzodiazepinen en kan het gebruik daarvan in de week voorafgaand aan de PET-scan niet stopzetten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 08-09-2021

Aantal proefpersonen: 32

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2020-002672-12-NL
CCMO	NL73807.078.20