

Het Nederlandse Parkinson-GBA cohort onderzoek (DUPARG)

Onderzoek naar de cognitieve en cholinerge functie bij Parkinsonpatiënten met een GBA variatie.

Gepubliceerd: 15-03-2021 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het primaire doel van deze studie is om de cholinerge innervatie van GBA-PD versus parkinson patiënten zonder GBA mutatie te vergelijken met gebruik van [18]FEOBV PET imaging.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50798

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het Nederlandse Parkinson-GBA cohort onderzoek

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

parkinson, ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Michael J Fox foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acetylcholine, GBA variaties, PET onderzoek, ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de regionale VAcHT-binding, als maat voor de cholinerge innervatie van de hersenen, gemeten met FEOBV PET-beeldvorming.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten bevatten:

- (1) Uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, die alle cognitieve domeinen bestrijkt, inclusief vragenlijsten
- (2) GCaSe activiteit gemeten met behulp van flowcytometry van perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's)
- (3) [18F]DOPA PET om het dopaminerge systeem te evalueren
- (4) Magnetic Resonance Imaging (MRI)
- (5) Relevante klinische kenmerken van de patiënten betreffende motor symptomen en niet motor symptomen (leeftijd, geslacht, medische voorgeschiedenis en intoxicaties).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson (ZvP) is een multifactoriële ziekte, waarbij omgevings-

en genetische risicofactoren een rol spelen in de etiologie en de progressie. De meest voorkomende genetische risico factor voor de ZvP is een mutatie op het GBA1 (GBA) gen, wat codeert voor het lysosomale enzym glucocerebrosidase (GCase). Geschat wordt, dat ongeveer 15% van de Nederlandse patiënten met de ZvP drager is van één of meerdere GBA mutaties. Patiënten met de ZvP en een GBA mutatie onderscheiden zich door middel van een subtype, waarbij de symptomen op een jongere leeftijd ontstaan en er sprake lijkt van een snellere progressie van de ziekte. Het fenotype van deze patiënten, vertoont overeenkomst met symptomen die passen bij degeneratie van het cholinerge systeem, namelijk cognitieve problemen en loop- en balansstoornissen. In deze studie willen we onderzoeken met gebruik van PET beeldvorming of een GBA mutatie leidt tot preferentiële degeneratie van het cholinerge systeem. Bovendien zal het effect van een verminderde GCase-activiteit op de klinische status van de patiënten worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de cholinerge innervatie van GBA-PD versus parkinson patiënten zonder GBA mutatie te vergelijken met gebruik van [18]FEOBV PET imaging.

Onderzoekopzet

We stellen een cross-sectioneel studieontwerp voor om de cholinerge innervatie en cognitieve functie van patiënten met de ZvP en een GBA mutatie te vergelijken met Parkinson patiënten zonder GBA mutatie.

Deelnemers worden geworven vanuit een cohort van > 500 proefpersonen met een GBA mutatie, geïdentificeerd via een landelijke screening in Nederland (GBA-NLD studie) (Den Heijer et al, 2020). Daarnaast zullen deelnemers worden geworven vanuit de database van patiënten met de ziekte van Parkinson vanuit het UMCG en de overige noordelijke ziekenhuizen aangesloten bij de PPNN. Deze deelnemers worden eerst gescreend op het GBA1-gen door middel van genetisch onderzoek in speeksel. Gespecificeerde proefpersonen met L444P GBA-dragerschapstatus en E326K GBA-dragerstatus worden geïnccludeerd vanuit deze cohorten om de cholinerge innervatie en cognitief functioneren te vergelijken tussen een milde en ernstige GBA-variant.

Patiënten zullen de volgende metingen en vragenlijsten ondergaan; demografische gegevens, gedetailleerde medische geschiedenis, uitgebreide neuropsychologische beoordeling (NPO), GCase-activiteit met behulp van perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) en beeldvorming (FEOBV PET, F-DOPA PET en een MRI-hersenen).

Daarnaast zullen deelnemers uit het Nederlandse Parkinson Cohort (DUPARC) [METc 2017/142; NL60540.042.17] worden geïnccludeerd: een longitudinale cohortstudie van 150 de novo deelnemers met de ziekte van Parkinson. Deze proefpersonen worden niet aan aanvullende onderzoeken en metingen blootgesteld aangezien er toestemming is gegeven door de patiënten van het DUPARC-cohort om

onderzoeksdata te gebruiken voor dit onderzoek. GBA status zal worden onderzocht gedurende de uitvoering van het driejarige vervolgonderzoek (startdatum januari 2021). De overige proefpersonen ontvangen metingen in overeenstemming met het DUPARC-protocol. De METc toestemming is al verleend om de metingen bij de DUPARC deelnemers uit te voeren en de patiënten hebben toestemming gegeven om hun onderzoeksdata te gebruiken. In deze aanvraag vragen we toestemming om dezelfde metingen uit te voeren bij de GBA-NLD deelnemers en de deelnemers geworven via de PPNN.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen twee volledige onderzoeksdagen in het UMCG doorbrengen. De volgende vragenlijsten en metingen worden uitgevoerd: beeldvorming (FEOBV PET, F-DOPA PET en een MRI), afname van 60 ml bloed voor de beoordeling van de GCase activiteit, neuropsychologische beoordeling (NPO) en motorische beoordelingen (UPDRS). De patiënten zullen metingen ontvangen in overeenstemming met het DUPARC driejarig vervolgonderzoek. De stralingsbelasting van de FEOBV-PET omvat in totaal 6,1 mSv (200 MBq). Om inzicht in het presynaptische dopaminerge defect en de daarmee gerelateerde ziekteactiviteit te krijgen zal een F-DOPA-PET worden uitgevoerd. De stralingsbelasting van de F-DOPA PET-scan is 6,7 mSv (200 MBq). De totale stralingsbelasting van beide scans is in totaal 12 mSv per deelnemer.

In tegenstelling tot eerder onderzoek, biedt het huidige voorstel de unieke mogelijkheid voor diepgaande fenotypering van een grote populatie van patiënten met de ziekte van Parkinson en een GBA mutatie in een homogeen, single-center studieprotocol. Deze uitgebreide fenotypering zal zorgprofessionals van betrouwbare gegevens voorzien met informatieve prognostische informatie. Uiteindelijk zal dit helpen in het bieden van een gepersonaliseerde behandeling, in het bijzonder met betrekking tot cognitieve achteruitgang, een belangrijk punt van zorg bij patiënten met de ZvP. Naast meer solide gegevens van het klinische subtype, zal dit ook de eerste studie zijn, waarin verschillende beeldvormingsparameters worden gebruikt bij patiënten met de ZvP en een GBA mutatie, waaronder cholinerge PET-beeldvorming met FEOBV. Aangezien de klinische manifestatie van Parkinson patiënten met een GBA mutatie cholinerge betrokkenheid suggereert, zal FEOBV-PET-beeldvorming waardevolle inzichten opleveren over de neuro-anatomische structuren die ten grondslag liggen aan dit subtype. Bovendien kan het informatie geven over behandelbeslissingen met betrekking tot cholinerge suppletie bij proefpersonen met ZvP met en zonder GBA mutatie met cognitieve beperkingen.

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)

- Diagnose ziekte van Parkinson volgens de UK-Brain Parkinson's disease Society Brain Bank criteria
- Bereid zijn om mee te werken en informed consent te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet geïnformeerd willen worden over onvoorziene klinische bevindingen, Exclusie van PET onderzoek; - Zwangerschap en borstvoeding gevende vrouwen,

Exclusie van MRI onderzoek: - MRI incompatibele implantaten in het lichaam (b.v. prothese, pacemaker etc) - Risico op aanwezigheid van metaalsplinters in de ogen - Tattoeages met rode inkt

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 01-06-2021

Aantal proefpersonen: 205

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2021

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
CCMO	NL75764.042.20