

Longitudinale expressie van het Parkinson patroon (PDRP) in FDG PET scans bij patiënten met geïsoleerde REM slaap gedragsstoornis, als progressiemarker voor de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 25-08-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van deze studie is om de pilot studie REMPET2 te herhalen in een groter cohort, en hiermee onze bevindingen te valideren. Omdat het eerder niet gelukt is voldoende patiënten in alleen Nederland (en Duitsland) te rekruteren, hebben wij de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51620

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REMPET3

Aandoening

- Overige aandoening
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

REM-slaap Gedragsstoornis (RBD)

Aandoening

REM slaap gedragsstoornis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Stichting ParkinsonFonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FDG PET, PDRP, RBD, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PDRP subject scores worden berekend in alle FDG PET scans op de twee (of drie) tijdstippen. Veranderingen in het dopaminerge systeem (DAT SPECT) tussen de twee tijdstippen wordt ook onderzocht. Tijdens REMPET2 ontwikkelden 4/20 patiënten (20%) de ziekte van Parkinson. Gegeven het feit dat we nu een groter cohort hebben, verwachten we uiteindelijk 20-25 geconverteerde personen te hebben onderzocht met ten minste 2 FDG PET scans.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen

Naast het onderzoek naar de reproduceerbaarheid van onze eerdere bevindingen in een groter cohort, is het van belang de kleine groep iRBD patiënten (uit REMPET2) die nu reeds twee keer onderzocht zijn, verder te vervolgen in de tijd. Omdat het niet gemakkelijk is om iRBD patiënten te includeren, moeten we de kans om ziekte progressie in deze groep nader te onderzoeken niet voorbij laten gaan. We stellen daarom voor om in deze kleinere groep (n=19; 17 uit Duitsland en 2 uit Nederland) de FDG PET scan en DAT scan,

alsook klinische maten, nog een derde keer te herhalen; nu inmiddels 3-4 jaar later.

In toevoeging op de PDRP analyse zullen ook andere analyse methoden en machine-learning modellen worden toegepast op deze data, met als doel zo veel mogelijk relevante biologische gegevens uit de FDG PET scans te extraheren, welke inzicht kunnen verschaffen in ziekte progressie bij iRBD en conversie naar PD/DLB/MSA.

Daarnaast onderzoeken we de veranderingen in het dopaminerge systeem met DAT SPECT in de tijd, en hoe deze veranderingen zich verhouden tot regionale veranderingen in cerebraal glucose metabolisme (FDG opname in specifieke hersengebieden) en PDRP expressie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopatische REM slaap gedragsstoornis (idiopathic REM sleep behavior disorder; iRBD) kenmerkt het prodromale stadium van alfa-synucleinopathieën zoals de ziekte van Parkinson (PD), dementia met lewy bodies (DLB), en multiple systeem atrofie (MSA). Het merendeel van de iRBD patienten zal uiteindelijk een dergelijke alfa-synucleinopathie ontwikkelen (meestal PD of DLB), als de follow-up maar lang genoeg is (80% na gemiddeld 14 jaar). Er zijn echter ook iRBD patiënten die géén PD, DLB, of MSA ontwikkelen en dus een zeer goede prognose hebben. Op dit moment is het niet mogelijk om een prognose voor elk individu met iRBD te geven. Het is belangrijk om vast te kunnen stellen welke iRBD patiënt, op welk moment, een van de genoemde neurodegeneratieve aandoeningen zal gaan ontwikkelen. Dit zal essentieel zijn voor toekomstige trials waarin potentiële neuroprotectieve geneesmiddelen worden getest. Hiervoor zijn biomarkers nodig. Bij neurodegeneratieve hersenziekten kunnen patronen van veranderde hersenactiviteit ontdekt worden, die specifiek zijn voor verschillende aandoeningen. Deze veranderingen kunnen zichtbaar worden gemaakt met 18F-FDG

PET scans van de hersenen. Hiermee wordt het glucoseverbruik van hersengebieden gemeten, wat een directe afspiegeling is van de neuronale (synaptische) activiteit. Hiermee wordt zichtbaar gemaakt welke gebieden minder, of juist meer actief zijn.

In het UMCG zijn reeds onderzoeken gedaan naar ziekte-specifieke FDG-PET patronen in o.a. PD, MSA en DLB. Onze onderzoeksgroep heeft meerdere onderzoeken gedaan naar het vaststellen van ziekte-specifieke FDG PET patronen bij verschillende neurodegeneratieve ziekten, waaronder PD, MSA en DLB. Dit werd gedaan met geavanceerde beeldanalyse genaamd *spatial covariance analysis*, een toepassing van hoofdcomponentanalyse (principal component analysis, PCA). Eenmaal vastgesteld kunnen deze patronen gebruikt worden om de mate van ziekte-activiteit te bepalen in de scan van een nieuwe patiënt. Met name het PD-gerelateerde patroon (PD-related pattern, PDRP) is goed onderzocht en lijkt een goede toepassing te hebben als biomarker. Individuele expressie scores (*subject scores*) van het PDRP zijn positief gecorreleerd met ziekteprogressie en ernst van parkinsonisme, terwijl deze scores juist afnemen na behandeling (levodopa, DBS). Het PDRP zou ook van belang kunnen zijn bij het vaststellen van de ziekte in een prodromaal stadium en bij het doen van voorspellingen ten aanzien van ziekteprogressie.

In samenwerking met collega*s in Marburg, Duitsland (prof dr W.H.O. Oertel) onderzochten wij expressie van het PDRP in iRBD in twee pilot studies. In de eerste studie, REMPET1, toonden wij aan dat iRBD patiënten significant hogere PDRP subject scores hebben dan gezonde leeftijdsgenoten. In een vervolgstudie werden 20 iRBD patiënten twee keer onderzocht met FDG PET met een interval van ongeveer 4 jaar. De vier iRBD patiënten met de hoogste PDRP subject scores (en de snelste toename van PDRP subject scores) ontwikkelden de ziekte van Parkinson tijdens de studie.

Hoewel iRBD regelmatig voorkomt (geschatte prevalentie van 1-3%) blijkt het lastig om voldoende patiënten te includeren in studies, vermoedelijk omdat deze personen vaak niet verwezen worden naar een gespecialiseerde neuroloog, en de diagnose daardoor niet vaak gesteld wordt. Ondanks intensief contact met meerdere slaapcentra in Nederland is het in vorige studies niet gelukt voldoende personen te includeren. We werken samen met Marburg, Duitsland, waar dit beter lukt. Onze collega*s in Marburg hebben het merendeel van de iRBD patiënten lokaal kunnen includeren. De patiënten zijn alleen voor de FDG PET scan naar het UMCG gekomen, om de kwaliteit van de data te waarborgen. De analyse vond steeds plaats in het UMCG.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de pilot studie REMPET2 te herhalen in een groter cohort, en hiermee onze bevindingen te valideren. Omdat het eerder niet gelukt is voldoende patiënten in alleen Nederland (en Duitsland) te rekruteren, hebben wij de samenwerking gezocht met nog 3 andere internationale centra. Deze centra (inclusief Nederland totaal 5) hebben allen baseline gegevens van iRBD patiënten (MRI, DAT SPECT en FDG PET) en zullen deze patiënten uitnodigen voor een tweede bezoek, ongeveer 4 jaar later, voor opnieuw een FDG PET en een DAT

SPECT. We verwachten ongeveer 159 geschikte iRBD patiënten te kunnen includeren. Het primaire doel is in deze FDG PET scans PDRP expressie te berekenen, en te onderzoeken of dit geassocieerd is met conversie naar PD/DLB/MSA.

Onderzoeksopzet

Het gaat om een longitudinale multicenter studie van 159 iRBD patiënten. Deze patiënten hebben allen reeds een baseline onderzoek gehad met de relevante klinische markers, DAT SPECT, MRI en FDG PET. Zij zullen door de onderzoekers in de centra worden uitgenodigd voor een tweede beoordeling met dezelfde klinische en neuroimaging markers. Deze patiënten vallen onder de verantwoordelijkheid van de lokale centra, en elk centrum zal individueel toestemming vragen van de lokale medisch-ethische toetsingscommissie. Er zal een *data transfer agreement* worden opgesteld, en de data van andere centra zal gecodeerd/geanonimiseerd worden gedeeld met het UMCG voor de data-analyse. Dit protocol heeft dus alleen betrekking op de Nederlandse iRBD patiënten. Dit gaat om 7 potentiële deelnemers. Vijf hebben een baseline FDG PET, DAT SPECT en MRI en zullen worden uitgenodigd voor een tweede serie onderzoeken. Twee hebben bijgedragen aan REMPET2 en zullen dus worden uitgenodigd voor een derde evaluatie.

Van de 49 patiënten in Marburg, zullen 24 patiënten naar het UMCG komen voor een nieuwe FDG PET, omdat zij ook hun eerste FDG PET in het UMCG ondergingen. Dit is van belang, omdat er verschillen zijn in camera's en deze niet gemakkelijk kunnen worden gecorrigeerd. Ook deze 24 patiënten vallen onder de verantwoordelijkheid van de medisch ethische toetsingscommissie van Marburg. De andere Duitse patiënten zullen simpelweg hun FDG PET in Marburg ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat uit een tijdsinvestering (reistijd naar Groningen en Amsterdam voor een FDG PET en respectievelijk DAT SPECT scan, voorbereidingstijd voor de scans en daadwerkelijke tijd in de scanner, alsook tijd voor de klinische beoordeling). Daarnaast kan er pijn en een hematoom ontstaan door de venepunctie. Er is ook sprake van een stralingsbelasting. De stralingsbelasting van FDG PET is 4.8 mSv, en van DAT SPECT 2.66 mSv. De totale dosis van de REMPET3 studie is 7.46 mSv. Dit valt in categorie IIb (International Commission on Radiological Protection (ICRP)).

Normaliter worden vrijwilligers in wetenschappelijk onderzoek ontraden om mee te doen aan meerdere studies met stralingsbelasting. Echter, gezien de leeftijd van de proefpersonen en de geruime tijd tussen de scans van REMPET3 en eerdere REMPET-studies, wordt het risico van de stralingsbelasting nog steeds als categorie 2b ingeschat. Deze stralingsbelasting is berekend en ingeschat door een onafhankelijk expert, klinisch fysicus dr Antoon Willemsen (afdeling nucleaire geneeskunde UMCG).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Leeftijd tussen de 40 en 70 jaar oud op het moment dat de eerste FDG PET scan gemaakt is
- Bij vrouwen: post-menopauzaal (>1 jaar geen menses)
- Toestemming voor de studie (written informed consent)
- Kan de studie begrijpen
- Diagnose RBD volgens internationale criteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Claustrofobie
- * Drugs- of alcoholmisbruik (in het heden of verleden)
- * Nierziekten met een verhoogd serum kreatinine, leverziekten met verhoogde transaminasen (3x bovengrens normal) of een verhoogd gamma-GT (5x bovengrens normal)
- * Insuline-afhankelijke diabetes mellitus
- * Hyperglycemie voor de [18F]FDG-PET scan (> 7 mmol/l)
- * Gebruik van benzodiazepines de dag voor de FDG PET scan
- * Structurele hersenafwijkingen of andere neurologische aandoeningen die invloed hebben op de data-analyse (bijvoorbeeld een herseninfarct in het verleden).
- * Niet geïnformeerd willen worden over toevalsbevindingen
- * Fenoc conversie naar manifeste alfa-synucleinopathie (PD, MSA, DLB) gedurende REMPET2

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2022

Aantal proefpersonen: 7

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-08-2022
Soort: Eerste indiening
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	NL79693.042.21