

Subjectieve Cognitieve Klachten Cohort, de focus op de vroegste tekenen van de veranderingen leidend tot de ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 12-05-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van het SCIENCE project is het opzetten van een prospectief cohort van patiënten met subjectieve geheugenklachten. Om zo de eerste veranderingen in de hersenen, die uiteindelijk tot cognitieve achteruitgang en dementie ten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53088

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SCIENCE

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Preklinische Ziekte van Alzheimer; voorstadium ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam University Medical Center, VU University Medical Center

Overige ondersteuning: Gieskes Strijbis Fonds welke een subsidie heeft gegeven voor het

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, preklinische ziekte van Alzheimer, prognose, subjectieve geheugenklachten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische progressie, in andere woorden progressie naar de klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen (MCI) of een dementie, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer.

Secundaire uitkomstmaten

- Achteruitgang in cognitief functioneren op neuropsychologische testen op de verschillende domeinen, o.a. geheugen, taal, visuospatieel functioneren, aandacht en concentratie, executief functioneren etc.
- Achteruitgang in dagelijks functioneren gemeten met de Amsterdam IADL questionnaire.
- Amyloid positiviteit, gemeten met liquor biomarkers en/of een amyloid-PET scan, als een endofenotype voor de ziekte van Alzheimer.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie en wordt een van de grootste uitdagingen van deze eeuw genoemd. Er is tot op heden geen curatieve behandeling beschikbaar. Een smalle focus op slechts een van de vele aspecten van de ziekte zal niet leiden tot een antwoord. Naast de focus op de rol van amyloid-beta en tau, de belangrijkste pathologische biomarkers van de

ziekte van Alzheimer, moet men ook andere factoren, zoals leefstijl factoren en hersenconnectiviteit meenemen. Als patiënten het klinische stadium van dementie bereikt hebben is het ziekte proces reeds 15-20 jaar geleidelijk aan de gang. De dan opgetreden schade is inmiddels irreversibel geworden. Daarom is het belangrijk om met het oog op een effectieve therapie in de toekomst, te focussen op de zeer vroege stadia van de ziekte, namelijk de patiënten met subjectieve geheugenklachten. Deze patiënten hebben geheugenklachten, maar zijn niet klinisch dement en hebben (nog) geen afwijkingen op aanvullend onderzoek. Zo'n 16% van de patiënten met subjectieve geheugenklachten op de geheugenpoli heeft na 4 jaar een diagnose dementie.

Het in vivo meten van de pathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer De amyloid cascade hypothese, de meest prominente hypothese over de etiologie van AD, gaat uit van de aanname dat de depositie van het amyloid-beta 1-42 (A β 42) in zogenaamde plaques onderdeel is van de initiele veranderingen geassocieerd met AD. De depositie van het amyloid-beta triggert een cascade aan gebeurtenissen, waaronder de ontwikkeling van tau inclusies (tangles), verlies van synapsen, neurodegeneratie, cognitieve achteruitgang en uiteindelijk de ziekte van Alzheimer. Lang dacht men dat amyloid-beta en tau alleen bij autopsie vastgesteld zou kunnen worden. Nieuwe technieken zorgen ervoor dat AD pathologie in vivo gemeten kan worden, middels liquor biomarkers en amyloid PET scan. Deze liquormarkers en PET data zijn goed in staat een onderscheid te maken tussen gezonde controles en patiënten met de ziekte van Alzheimer. Daarnaast zijn beide markers van prognostische waarde voor de ontwikkeling van dementie in patiënten met MCI. Deze ontwikkelingen hebben ertoe geleid dat deze biomarkers in de nieuwe onderzoekscriteria voor de diagnose MCI en dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer zijn opgenomen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het SCIENCE project is het opzetten van een prospectief cohort van patiënten met subjectieve geheugenklachten. Om zo de eerste veranderingen in de hersenen, die uiteindelijk tot cognitieve achteruitgang en dementie ten gevolge van de ziekte van Alzheimer, te bestuderen

Specifieke onderzoeksvragen zullen geformuleerd worden, waaronder de volgende: In patiënten met subjectieve geheugenklachten,

1. Wat is het beloop van de cognitieve achteruitgang?
2. Voorspellen de bekende markers van de ziekte van Alzheimer, namelijk een amyloid PET-scan en liquor biomarkers, klinische achteruitgang naar de ziekte van Alzheimer?
3. Welke (combinaties van) kenmerken op de beeldvorming van de hersenen (op MRI en amyloid PET-scan) voorspellen klinische progressie?
4. Kunnen we nieuwe genetische markers identificeren die klinische progressie voorspellen?
5. Kunnen we nieuwe markers in liquor en/of bloed identificeren die klinische progressie voorspellen?

6. Is het immunofenotype dat uit bloed geïsoleerd wordt een voorspeller van klinische progressie?

7. Is de darmflora een voorspeller van klinische progressie?

8. Zijn er leefstijlfactoren (inclusief fysieke en mentale activiteit, roken en dieet) die klinische progressie voorspellen?

Nieuw geïdentificeerde beeldvorming, genetische, liquor, bloed en microbiota biomarkers (vraag 3-7) zullen bestudeerd worden, waarbij rekening gehouden wordt met de preklinische stadia van de ziekte van Alzheimer, gedefinieerd met amyloid-PET en liquor biomarkers.

Onderzoeksopzet

SCIENCe is een prospectieve cohort studie. Patiënten met subjectieve geheugenklachten die de volledige reguliere dagscreening van de geheugenpoli van het Alzheimercentrum Amsterdam hebben ondergaan en proefpersonen uit het register www.hersendonderzoek.nl worden geïnccludeerd. De duur van de follow-up is aanvankelijk 12 jaar. Een schematische weergave van de studie wordt weergegeven in figuur 1, hoofdstuk 3 van het SCIENCe protocol versie 1.9 voorgelegd aan de METc dd november 2021.

Na inclusie krijgen patiënten aanvullende vragenlijsten en neuropsychologisch onderzoek aangeboden. Ook wordt er extra bloed tbv RNA analyse afgenomen (PaxGene buis). Deelnemers vanuit www.hersendonderzoek.nl ondergaan gelijke testen en metingen als de patiënten van de geheugenpoli hebben ondergaan als onderdeel van hun reguliere diagnostiek en aanvullende onderzoeken. Bij de follow-up bezoeken worden patiënten gezien door een arts, neuropsycholoog en onderzoeksverpleegkundige, welke opnieuw vragenlijsten en neuropsychologische testen afnemen volgens Standard Operating Procedures (SOP). Daarnaast vindt er lichamelijk en neurologisch onderzoek plaats. Na elke 2 jaar wordt opnieuw bloed afgenomen, wordt een MRI scan en lumbaalpunctie verricht en wordt een feces sample verzameld (gelijk aan de dagscreening, P2008_230 (P2016.061), P2017.315).

De waarde van het cohort ligt in het uitgebreide onderzoek en de lange follow-up. Het huidige protocol zal dienen als een 'paraplu-protocol'. Het streven is om in de toekomst meer fondsen te werven voor eventuele uitbreiding van het cohort en het verlengen van de follow-up. De verwachting is dat in de toekomst additionele studies aan het project toegevoegd zullen worden. Het uitgebreid beschreven SCIENCe cohort zal als constante hierin dienen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten met subjectieve geheugenklachten worden geïnccludeerd nadat ze de dagscreening van de geheugenpoli Alzheimercentrum Amsterdam ondergaan hebben. Deelnemers geïnccludeerd vanuit het register www.hersendonderzoek.nl ondergaan dezelfde testen en metingen als de patiënten geïnccludeerd via de geheugenpoli

hebben ondergaan als onderdeel van de diagnostiek. Wanneer patiënten deelnemen aan de SCIENCE studie worden additionele neuropsychologische testen afgenomen, welke focussen op de geheugenfuncties. Daarnaast worden enkele vragenlijsten afgenomen over gedrag en leefstijlfactoren (geschatte tijd 1 uur). Ook wordt er een aanvullende venapunctie verricht (PaxGene, 10min). De mogelijkheid om aan een andere amyloid PET-sub studie deel te nemen wordt geboden (apart protocol P13_256). Patiënten worden jaarlijks gevolgd, het vervolg bezoek bestaat uit bezoek aan arts en neuropsycholoog (2,5u). De risico's geassocieerd met deelname aan het onderzoek zijn verwaarloosbaar en de follow up is georganiseerd op dezelfde manier als de huidige wetenschappelijke follow up voor patiënten met MCI of dementie. Wanneer er klinisch aanwijzingen zijn voor achteruitgang in cognitieve functies kan de deelnemer gemakkelijk terugkeren naar de geheugenpoli.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam University Medical Center, VU University Medical Center

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam University Medical Center, VU University Medical Center

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
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 subjectieve geheugenklachten (dus geen diagnose dementie, milde cognitieve stoornissen, psychiatrische ziekte of neurologische ziekte waarbij cognitieve problemen optreden).
- Getekend informed consent andere projects P2005_160, P2000_211, P2016_061 of P2016_409.
- Leeftijd $\geq$ 45 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onvolledige beheersing van de Nederlandse taal.
- Psychiatrische ziekte, bijvoorbeeld psychose, schizofrenie, ernstige persoonlijkheidsproblematiek of depressie met vitale kenmerken, alcoholabusus of misbruik van verdovende middelen.
- Neurologische ziekte zoals de ziekte van Parkinson, symptomatisch herseninfarct of hersenbloeding, mentale retardatie.
- Humaan Immunodeficientie Virus (HIV) of AIDS.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 02-06-2014

Aantal proefpersonen: 500
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2022
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
CCMO	NL47284.029.13