

Een prospectieve studie naar ziektebeloop en geassocieerde biomarkers bij Hereditary Cerebral Hemorrhage With Amyloidosis Dutch type (HCHWA-D)

Gepubliceerd: 16-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Om presymptomatische en symptomatische ziekteprofielen te volgen inclusief (vroeg) ziekte stadia en (vroeg) (bio) markers van ziekteprogressie en om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologische mechanismen, zullen we HCHWA-D patiënten van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaatziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55383

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HCHWA-D follow-up studie

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaatziekten

Synoniemen aandoening

HCHWA-D, Hereditary Cerebral Hemorrhage With Amyloidosis Dutch type, Katwijkse Ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Brain@Risk, Alnylam, Biogen, Hartstichting: Dekkerbeurs

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, cerebrale amyloid angiopathie, hereditary, ziektebeloop

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ziektebeloop van HCHWA-D op de lange termijn

Het ziektebeloop op de lange termijn zal worden bepaald door het optreden van waarschijnlijk aan HCHWA-D gerelateerde symptomen, door cognitieve prestaties (Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB); Montreal Cognitive Assessment (MoCa); Trail Making Test (TMT)), door het gebruik van de modified Rankin Scale (mRS), the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) en de Barthel Index (BI). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q), Starkstein Apathy Scale en Prikkelbaarheids schaal (PS) vragenlijsten zullen worden gebruikt om te screenen op depressie, angst en psychopathologie. Verder zullen hoofdpijn- en migrainevragenlijsten worden afgenomen. Voor de TRACK D-CAA subgroep zullen ook nog de Controlled Oral Word Association Test (COWAT letters F-A-S), Boston Naming Test (BNT, 30-items), Cogstate gecomputeriseerde batterij en de Clinical Dementia Rating scale (korte versie; CDR-s) worden afgenomen. De volgende vragenlijsten zullen jaarlijks worden afgenomen in deze subgroep: the International Physical Activity Questionnaire short form (IPAQ-SF), Verkorte

Informant Vragenlijst over Cognitieve Achteruitgang bij Ouderen (IQCODE) and the Frenchay Activities Index (FAI).

- Prevalentie van biomarkers in de liquor

Concentraties van A β 40, A β 42, t-tau, en p-tau181 in de liquor.

- Prevalentie van MRI en PET markers

De aanwezigheid van microbloedingen, microinfarcten, witte stof hyperintensiteiten, grote perivasculaire ruimten, striped cortex, corticale subarachnoidale bloedingen en/of superficiële siderose op de 3T en 7T MRI. De integriteit van de witte stof zal worden beoordeeld met kwantitatieve MR-metingen. De aanwezigheid van beta-amyloid deposities zal worden bepaald middels de 18F Florbetaben PET-CT scan met SUVR en cnetiloids als indicatoren van amyloid load.

Secundaire uitkomstmaten

- Andere studieparameters

Andere studieparameters van deze studie zullen bestaan uit geboortedatum, geslacht, medische voorgeschiedenis, bij vrouwen ook informatie over de voorgeschiedenis specifiek voor vrouwen (zoals zwangerschappen, menstruatiecyclus en menopause), dagelijkse consumptie van alcohol/drugs/cafeïne, roken, medicatie, cardiovasculaire risicofactoren. Neurologische voorgeschiedenis (inclusief eerdere hersenbloedingen of infarcten), BMI,

bloeddruk en ApoE genotype en, tenzij al bekend, de aanwezigheid van de base mutatie op codon 693 van het amyloid precursor eiwit op chromosoom 21. Bloed zal worden geanalyseerd door middel van routine laboratoriumtesten zoals glucose, cholesterol spectrum, trombocyten, en stollingsfactoren als APTT en PT. Voor de liquor samples zal celtelling, eiwit en glucose bepaald worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Intracerebrale bloedingen, sporadische cerebrale amyloid angiopathie en HCHWA-D

Een intracerebrale bloeding is een veelvoorkomende vorm van beroerte, maar het onderzoek naar deze aandoening heeft veel minder aandacht gekregen dan het onderzoek naar herseninfarcten. Tot op heden is er maar beperkte informatie beschikbaar over de verschillende oorzaken van hersenbloedingen en de factoren die invloed hebben op het ontstaan van een hersenbloeding, de herhalingskans en de klinische uitkomst. In tegenstelling tot andere typen beroerten, is de incidentie, morbiditeit en mortaliteit van hersenbloedingen niet afgenomen over de jaren. Van de primaire hersenbloedingen, is een derde geassocieerd met cerebrale amyloid angiopathie (CAA). CAA wordt gekarakteriseerd door de afzetting van het amyloid- β ($A\beta$) eiwit en degeneratieve veranderingen in capillairen, arteriolen en kleine en middelgrote arteriën van de cerebrale cortex, leptomeningen, en cerebellum. De meeste gevallen van CAA worden beschouwd als sporadisch, maar wereldwijd komen ook een aantal familiale vormen voor. Over het algemeen veroorzaken erfelijke vormen op jongere leeftijd symptomen en hebben een ernstiger ziektebeloop dan de sporadische cerebrale amyloid angiopathie (sCAA). Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D) is een autosomaal dominante Nederlandse vorm van CAA, waarbij de amyloid angiopathie pathologisch en biochemisch gezien hetzelfde is als bij sCAA. De ziekte wordt gekenmerkt door (herhaaldelijke) intracerebrale bloedingen en dementie. $A\beta$ wordt geproduceerd door het sequentieel klieven van het amyloid precursor protein (APP) door alfa-, β - and γ -secretases. Aan het begin van de jaren 90 werd de puntmutatie in codon 693 op het gen dat codeert voor het APP gevonden, met als gevolg een Glu-->Gln aminozuur vervanging op positie 22 van het $A\beta$ -ewit regio op chromosoom 21, waardoor het klieven wordt beïnvloed. HCHWA-D wordt beschouwd als een monogenetisch model voor sporadische cerebrale amyloid angiopathie en een unieke kans om de invloed van vasculair amyloid op hersenbloedingen te bestuderen.

Cerebrale amyloid angiopathie en MRI en CSF biomarkers

Cerebrale amyloid angiopathie wordt geassocieerd met een hoge prevalentie van imaging markers horend bij small vessel disease, zoals lobaire cerebrale microbloedingen (CMB's), witte stof hyperintensiteiten (WMH), grote perivascuair ruimten (PVS), corticale subarachnoïdale bloedingen (cSAH) en superficiële siderose (SS). De Leidse HCHWA-D onderzoeksgroep heeft recent nieuwe gegevens gepubliceerd over de biomarkers bij HCHWA-D. Tijdens een 7T MRI studie werd aangetoond dat micro-infarcten een van de vroegste markers van de ziekten zijn, ze werden gezien bij 30% van de presymptomatische patiënten. Verder werd een nieuw corticaal patroon ontdekt, namelijk de striped cortex. Ook werd gemeten dat de vasculaire reactiviteit, gemeten door veranderingen in 'blood-oxygen-level-dependent' (BOLD) signaal na visuele stimulatie, was verlaagd bij HCHWA-D. Daarnaast werd in een recente studie aangetoond dat zowel A β 40 and A β 42 concentraties in de liquor markers zijn voor de vroegste fase van HCHWA-D, nog voor radiologische of klinische verschijnselen worden gezien. Bij HCHWA-D patiënten zijn de veranderingen in weefsel dat op een conventionele MRI er normaal uitziet (het zogenoemde 'normal appearing white matter, NAWM) tot dusver nog niet onderzocht. Histopathologische studies naar NAWM bij niet-genetische vormen van small vessel disease (SVD) hebben aangetoond dat veranderingen in het weefsel bestaan uit een lagere myeline densiteit, geactiveerd endotheel en een minder compact axonaal netwerk. Deze MRI 'onzichtbare' veranderingen zouden ook kunnen optreden bij HCHWA-D patiënten en kunnen klinisch relevant zijn, door gebruik te maken van kwantitatieve MR metingen (bijvoorbeeld magnetization transfer imaging, relaxation time metingen) kunnen deze veranderingen in vivo worden onderzocht.

Biomarkers, klinische symptomen en ziektebeloop

Symptomen van HCHWA-D zijn onder andere (vaak terugkerende) hersenbloedingen en dementie op een relatief jonge leeftijd. De gemiddelde leeftijd waarop de eerste bloeding optreedt is 50 jaar. Andere klinische verschijnselen bestaan uit hoofdpijn, migraine en epilepsie. Eerdere studies hebben aangetoond dat ongeveer 10% van de patiënten met een hersenbloeding tenminste één epileptisch insult krijgt na hun bloeding. De prevalentie van epilepsie bij HCHWA-D is onbekend. Een studie suggereerde dat epilepsie alleen maar voorkomt bij symptomatische HCHWA-D patiënten met tenminste één bloeding. Hoewel in het verleden ook epileptische insulten zijn gerapporteerd bij asymptomatische mutatie dragers in onze kliniek. Patiënten met een corticale (lobaire) bloeding hebben een verhoogde kans op late insulten (optredend >7 dagen na de bloeding). Aangezien lobaire microbloedingen veel worden gezien bij CAA, lijkt dit een link te zijn tussen late insulten en cerebrale amyloid angiopathie. Migraine wordt gezien als mogelijk een vroeg symptoom van HCHWA-D. Hoofdpijn en migraine bij HCHWA-D patiënten start vaak meerdere maanden tot jaren voordat de eerste bloeding optreedt. Het is onduidelijk of de gerapporteerde migraine episoden 'echte migraine' zijn, of dat deze veroorzaakt worden door amyloid spells. Deze amyloid spells worden beschreven als korte voorbijgaande neurologische episoden met symptomen die overeenkomsten hebben met een migraine aura. De prevalentie van insulten, hoofdpijn, migraine en andere klinische symptomen is nog niet

eerder bestudeerd in een langlopende prospectieve studie. Er is maar weinig bekend over de relatie tussen MRI-, liquor- en bloed(bio)markers en de klinische symptomen zoals toekomstige hersenbloedingen. Een cross-sectionele studie rapporteerde dat het volume van de witte stof hyperintensiteiten de nauwste relatie leek te hebben met cognitie, en microbloedingen de sterkste associatie met symptomatische intracerebrale bloedingen. Verder laat recente data een verband zien tussen MRI-markers (veel microbloedingen en witte stof hyperintensiteiten) en liquorbiomarkers (dalende A β 40 concentraties) bij HCHWA-D mutatie dragers. Longitudinale studies in deze unieke erfelijke CAA groep zijn nodig om te zoeken naar en wetenschappelijke support te bieden aan associaties tussen klinische symptomen en (bio)markers en om te voorzien in biomarkers om het klinisch beloop te kunnen voorspellen en effectiviteit van behandeling te monitoren.

Doel van het onderzoek

Om presymptomatische en symptomatische ziekteprofielen te volgen inclusief (vroeg) ziekte stadia en (vroeg) (bio) markers van ziekteprogressie en om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologische mechanismen, zullen we HCHWA-D patienten van verschillende leeftijden (zowel symptomatisch als presymptomatisch) onderzoeken en (waar nodig) vergelijken met gezonde controles. Ons doel is om de karakteristieken en mechanismen die horen bij HCHWA-D te identificeren, gebruik makend van een unieke collectie van technieken en methodes. We zullen:

1. Een uitgebreide klinische work-up doen gebruikmakend van interviews en lichamelijk (neurologisch) onderzoek met regelmatige intervallen om het ziektebeloop op de lange termijn te onderzoeken.
2. De belangrijke kenmerken van de functie van amyloid in de liquor onderzoeken, om het verloop van amyloid in de liquor in de loop van de tijd en de gerelateerde biomarkers in kaart te brengen.
3. De MRI en PET markers onderzoeken en de evolutie van deze markers in de loop van de tijd gedurende ziekteprogressie.
4. Bloed opslaan en liquor van HCHWA-D patienten voor de biobank en toekomstig onderzoek.

Onderzoeksopzet

Onze onderzoeksopzet is een prospectieve cohort studie, waarvan een deel (TRACK D-CAA subgroep) op meer intensieve wijze zal worden gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Door het onderzoeken van klinische symptomen, uitkomst en ziektemarkers in een prospectief design zullen we hopelijk meer leren over het ziektebeloop en over de relatie tussen MRI markers, biomarkers in liquor, klinische symptomen en ziekte progressie. Een recente publicatie benadrukt dat zowel A β 40 and A β 42

concentraties in de liquor markers zijn voor de vroegste fase van de HCHWA-D gerelateerde pathologie, nog voor klinische of radiologische afwijkingen tot uiting komen. Het is belangrijk om het verloop van de amyloid concentraties en andere aan ziektebeloop gerelateerde biomarkers te indentificeren voor toekomstige therapie-studies. Daarnaast zou deze studie kunnen leiden tot meer inzichten in sCAA en hersenbloedingen in het algemeen. Patiënten zullen uitgebreid worden voorgelicht over de potentiële risico's van de studieprocedures, daarna zal geschreven informed consent worden verkregen. Bloed afname via een veanpunctie heeft een laag risico op adverse events, de punctie met de naald zou kunnen leiden tot een hematoom en in zeer zeldzame gevallen tot een infectie van de huid of het bloedvat op de punctieplaats. De risico's van de MRI-scan zijn minimaal (risk of everyday life), omdat er geen consequenties zijn voor de gezondheid van de deelnemer. Potentiële risico's van de MRI-onderzoeken zijn onder meer het verplaatsen van ferromagnetische voorwerpen in het lichaam en claustrofobie. De meest voorkomende complicatie bij een ruggenprik is post-punctionele hoofdpijn. Dit kan optreden bij 25% van de patiënten als standaard naalden worden gebruikt voor de punctie, deze complicatie is veel zeldzamer (12%) als atraumatische naalden worden gebruikt. Als post-punctionele hoofdpijn zich voordoet, dien de deelnemers bedrust te nemen, voldoende water te drinken en paracetamol te gebruiken indien daar behoefte aan is. Als de post-punctionele hoofdpijn langer dan een week duurt, kan een blood patch worden overwogen, dit is meestal effectief voor de behandeling van post-punctionele hoofdpijn. In zeer zeldzame gevallen kan een infectie, zoals meningitis of een spinaal abces, optreden.

Het stralingsrisico voor ¹⁸F Florbetaben is gelijk aan dat van andere radiofarmaca and draagt bij aan de deelnemer zijn/haar overall lange termijn stralingsbelasting. Lange termijn stralingsbelasting is geassocieerd met een verhoogd risico op kanker. Dit risico is in de opinie van de onderzoekers echter gerechtvaardigd t.o.v. de wetenschappelijke inzichten die worden verworven met de studie. Tevens, de stralingsbelasting voor ¹⁸F Florbetaben PET/CT is binnen de limieten zoals gesteld door de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie. De range van 1 tot 10 mSv per jaar komt overeen met een maximum risico van 5 op 10.000. Ter vergelijking, deze range correspondeert met dezelfde orde van grootte aan jaarlijkse achtergrond straling in diverse delen van de wereld.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC

NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
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)

1. Leeftijd ≥ 18 y
2. Drager van de APP mutatie of een (eerdere) intracerebrale bloeding op CT/MRI verdacht voor CAA en een positieve familie-anamnese (1e graads familielid) voor HCHWA-D.
3. Mogelijkheid en bereidheid om geschreven informed consent te geven.

Additional criteria voor TRACK D-CAA subgroep:

1. Leeftijd 25-60 jaar (incl)
2. Drager van het APP gen of een eerstegraads familielid met de mutatie (50% drager wanneer deelnemer eigen genstatus niet wil weten)
3. Geen symptomatische intracerebrale bloeding of een max van 1 intracerebrale bloeding >1 jaar voor studie start met ADL onafhankelijkheid na bloeding.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Contra-indicaties voor 3T/7T MRI zoals opgesteld door het 7Tesla veiligheidsteam. (exclusie voor een onderdeel van de studie)
2. Contra-indicaties voor lumbaalpunctie (exclusie voor een onderdeel van de studie)
3. Contraindicaties voor [18F]Florbetaben PET-CT (alleen TRACK D-CAA subgroep)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-05-2018
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2020

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-12-2021

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL62670.058.17