

Minimaal invasieve detectie van vroege Alzheimer pathologie in de oogkliniek door middel van bloedonderzoek en oogscans: de BeyeOMARKER studie

Gepubliceerd: 19-03-2024 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Het primaire doel van de BeyeOMARKER studie is om de voorspellende waarde van bloed- en oogbiomarkers vast te stellen voor het detecteren van Alzheimer-gerelateerde klinische progressie en biologische veranderingen. De secundaire doelen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56662

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BeyeOMARKER

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Alzheimer's Association;Health Holland,Optina

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloed biomarkers, hyperspectrale netvlies scan, netvlies scan, oogaandoening, oogkliniek, visuele beperking, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor BeyeOMARKER is de voorspellende waarde van plasma p-tau en classificatie van de hyperspectrale oog-scan voor 1) klinische progressie (cognitieve verandering tussen T0 en T2), en 2) AD pathofysiologie (visuele beoordeling van de amyloid- en tau PET).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten omvatten sociodemografische gegevens, medische historie, overige uitkomsten uit bloed waaronder bestaande biomarkers (A β 40, A β 42, GFAP, NfL op basis van de Quanterix N4PE assay) en andere bestaande of nieuwe biomarkers, uitkomsten van de standaard retina scans en de hyperspectrale retina scan, cognitieve en corticale visuele functie, MRI (bijvoorbeeld atrofie), amyloid- en tau-PET (visuele beoordeling en kwantificatie), prevalentie van posterieure corticale atrofie (PCA), prevalentie van plasma p-tau positiviteit in een oogkliniek, en en deelnemer ervaringen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door samenklontering van amyloïd en de

vorming van tau eiwitkluiten. De ziekte begint doorgaans 10-20 jaar voordat er symptomen optreden waarvoor mensen naar een huisarts of ziekenhuis gaan. Er is dus een lange periode waarin wel biologische veranderingen in de hersenen aanwezig zijn, maar er is dan nog geen onomkeerbare hersenschade of achteruitgang in cognitie waarneembaar. Juist deze periode is cruciaal voor het implementeren van strategieën die de ziekte kunnen vertragen of die patiënten en hun naasten een betere kwaliteit van leven bieden. Voor implementatie van deze strategieën gaan diagnostiek en behandeling hand in hand: zonder accurate diagnose op basis van biomarkers, kan geen toegang geboden worden tot een accurate prognose, gepaste interventies, mogelijke klinische trials of, in de toekomst, beschikbare medicatie. De huidige diagnostische routine is echter ongeschikt voor vroege diagnose op grote schaal: positron emissie tomografie (PET) scans en lumbaal puncties werken goed in de geheugenkliniek, maar zijn duur, invasief en weinig toegankelijk. Daarom is het belangrijk om op zoek gaan naar alternatieve methodes en infrastructuur, bijvoorbeeld bloed- en oogbiomarkers in een oogkliniek. Oogaandoeningen komen in Nederland vaak voor en oogklinieken zien elk jaar een groot aantal mensen die in dezelfde leeftijdscategorie vallen als mensen met (vroege) Alzheimer (50-80 jaar). Bovendien is de ziekte van Alzheimer mogelijk meer prevalent in deze doelgroep op basis van epidemiologische associaties tussen oogaandoeningen en het risico op Alzheimer (HR=1.26 voor bijvoorbeeld staar en 1.47 voor visuele beperking), gedeelde risicofactoren en gedeelde pathologische mechanismen tussen hersenziekten en oogziekten. Daarnaast kunnen visuele beperkingen het testen van de cognitie bemoeilijken waardoor (1) het lastiger is om een tijdige diagnose te stellen en (2) deze groep vaak uitgesloten wordt van klinische studies. Oogklinieken vormen dus een klinisch relevante setting waarin bloedtesten en oog-scans een relatief goedkoop, patiëntvriendelijk, en goed toegankelijk alternatief bieden voor bijvoorbeeld dure hersenscans. Hoewel deze nieuwe biomarkers veelbelovend zijn, waren voorgaande studies met name retrospectief, includeerden deze deelnemers met een hoge diagnostische zekerheid, weinig comorbiditeit, en was er geen gebruik van a priori afkappunten. Binnen de BeyeOMARKER studie zullen we 700 mensen in oogkliniek screenen met een bloedtest en een korte cognitieve test. Hiervan worden 150 deelnemers uitgenodigd voor BeyeOMARKER+ waarbij aanvullend onderzoek gedaan wordt (neuropsychologisch onderzoek, beeldvorming van de hersenen met magnetische resonantie (MRI) en beeldvorming van amyloïd en tau in de hersenen via de goud-standaard (PET). Met deze extra tests kunnen wij bepalen welke biomarkers in de praktijk het meest geschikt zijn om Alzheimer vroegtijdig op te sporen. Ook gaan wij een blauwdruk maken waarin wij beschrijven hoe onderzoeken naar vroege detectie van Alzheimer het beste opgezet kunnen worden, wat zal bijdragen aan een effectieve inzet van medicijnen tegen de ziekte van Alzheimer in de toekomst.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de BeyeOMARKER studie is om de voorspellende waarde van bloed- en oogbiomarkers vast te stellen voor het detecteren van

Alzheimer-gerelateerde klinische progressie en biologische veranderingen. De secundaire doelen van de BeyeOMARKER studie zijn (2) om de individuele en complementaire voorspellende waarde van bloed-biomarkers voor Alzheimer en oog-scans te bepalen voor klinisch uitkomstmaten met behulp van multivariabele modellen, (3) om de prestaties van bloed-biomarkers en oog-scans te vergelijken in het detecteren van de ziekte van Alzheimer, (4) om de mechanismen te onderzoeken die ten grondslag liggen aan de relatie tussen oogziekten en de ziekte van Alzheimer door klinische en neurobiologische uitkomsten van het BeyeOMARKER cohort te vergelijken met een standaard cohort uit de geheugenkliniek, (5) om verrijking voor Alzheimer pathologie in de oogkliniek te onderzoeken op basis van een (relatieve) prevalentie van p-tau positiviteit, en (6) om uiteindelijk een blauwdruk te maken voor toekomstige studies die onderzoek doen naar minimaal invasieve detectie van de ziekte van Alzheimer in alternatieve instellingen.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, observationele, longitudinale cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Screening omvat één visite (~45 minuten) bij de Bergman oogkliniek. Screening omvat bloedafname (1x 6 mL EDTA bloed) voor de plasma p-tau en de N4PE assay, optionele bloedafname (2x 6 mL EDTA bloed voor plasma, 1x 6 mL EDTA volbloed voor genetische bepalingen) voor de BeyeOMARKER biobank, en een korte cognitieve en visuoperceptieve screening. Alle gescreende deelnemers (n=~700) zullen vervolgens jaarlijks gebeld worden voor een cognitieve screening (remote T1 en T2, interval van 9-12 maanden) en worden uitgenodigd voor vragenlijsten in samenwerking met de ABOARD cohort studie (*A Personalized Medicine Approach for Alzheimer's Disease*, METc 2022.0120). Daarnaast zullen alle plasma p-tau positieve deelnemers en gematchte negatieve controles (n=150) uitgenodigd worden voor de BeyeOMARKER+ studie. Dit omvat uitgebreide metingen op T0 (bij voorkeur 3, maar max. 6 maanden na screening) en T2 (21-24 maanden na T0). Metingen omvatten standaard retina scans en een hyperspectrale oog-scan (T0; 60 minuten), een MRI van de hersenen (T0 en T2; 30 minutes), een amyloid- en tau-PET scan (T0; 70 en 100 minutes), en neuropsychologisch en corticale visuele functie onderzoek (T0 en T2; 90 minuten) op het Amsterdam UMC, locatie VUmc. De studieprocedures van T0 zullen verdeeld worden over minimaal twee visitedagen, waardoor het longitudinale subcohort minimaal drie visitedagen en één telefonische afspraak zal hebben over de duurt van twee jaar. Lasten van de studie kunnen betrekking hebben tot discomfort tijdens het bloedprikken, lichtgevoeligheid en wazig zicht na de pupilverwijding voor het scannen van de retina, discomfort in de MRI en lasten gerelateerd aan de PET scan (straling, risico op bijwerkingen, en plaatsing van het infuus). Risico's gerelateerd aan de hyperspectrale oog-scan zijn minimaal volgens de *FDA 510(k) premarket notification of intent* en de blootstelling aan licht is binnen de toegestane

limieten. Alle andere studieprocedures hebben bekende en acceptabele risico*s. Er zijn geen verwachte voordelen aan deelname. De BeyeOMARKER studie heeft een non-disclosure beleid voor persoonlijke studieresultaten. Hierover zullen deelnemers geïnformeerd worden voorafgaand aan deelname om te verzekeren dat deelnemers weloverwogen beslissingen kunnen maken omtrent persoonlijke biomarker resultaten. Deelnemers zullen echter wel consultatie ontvangen wanneer er klinisch relevante bevindingen gedaan worden.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

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)

- $\geq$ 50 jaar oud
- Geen dementie diagnose

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De oogaandoening betreft enkel:

- Een trauma
- Een oppervlakkige ontsteking (in het hoornvlies of slijmvlies)
- Een aandoening in een structuur rondom het oog welke niet direct betrokken is in visuele verwerking (bijvoorbeeld de traanbuizen en oogspieren)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-07-2024
Aantal proefpersonen:	700
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Janssen SIMOA pTau-217 v2 Assay and Human Neurology 4-
-----------------	--

Plex E (N4PE) Assay

Registratie:

Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2024

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

CCMO

ID

NL83157.000.23