

MODEM - Herhaaldelijke metingen van amyloid-beta en schade aan de bloed-hersenbarrière in de ziekte van Alzheimer en CAA

Gepubliceerd: 22-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

primaire doel: het beschrijven van longitudinale veranderingen van A β ₃₈, A β ₄₀, A β ₄₂, en A β ₄₃ concentraties in hersenvocht van patiënten met Cerebrale amyloïde angiopathie (CAA), de ziekte van Alzheimer(AD), en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56900

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MODEM-LAMBDA-C

Aandoening

- Overige aandoening
- Hersenzenuwaandoeningen (excl. neoplasmata)
- Vasculaire hemorragische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Cerebrale amyloid angiopathie, cerebrale microbloedingen, Ziekte van Alzheimer

Aandoening

Dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW - MODem project consortium

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bèta-amyloïde, Cerebrale amyloïde angiopathie, Hersenvocht, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De longitudinale concentratie verschillen van A β 38, A β 40, A β 42, en A β 43 in hersenvocht van patiënten met CAA, AD en controle casussen en het beschrijven van deze verschillen tussen de groepen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Gekwantificeerde volumes van cerebraal perivascular gadolinium signaal en structurele eigenschappen in CAA patiënten
2. Biomarker assays die bloed-hersenbarrière beschrijven
3. Correlaties tussen Bloed-hersenbarrière biomarkers en bèta-amyloïde concentraties in de studiepogulaties
4. Correlaties tussen Bloed-hersenbarrière biomarkers en bèta-amyloïde met DCE-MRI metingen in de studiepogulaties
5. Correlation analyse tussen APOE en bloed-hersenbarrière schade biomarker en bèta-amyloïde

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent heeft deze onderzoeksgroep beschreven dat patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD), Cerebrale amyloïde angiopathie (CAA) en gezonde controle casussen verschillende concentraties hebben van het bèta-amyloïde peptide, Aβ38, Aβ40, Aβ42, en Aβ43 in het hersenvocht. In de AD patiëntenpopulatie stapelen deze peptide zich op in plaques rondom neuronen voor AD. Daarnaast heeft een groot deel van deze patiënten bèta-amyloïde opstapelen in de vaatwanden van de hersenen (CAA). Deze peptide en andere giftige stoffen worden in gezonde toestand door bloed-hersen-barrière geklaard uit de hersenen. Ondanks dat deze peptide en de bloed-hersen-barrière in wetenschappelijke literatuur uitgebreid zijn beschreven, zijn de longitudinale veranderingen en de mogelijke correlaties tussen de functionaliteit van deze barrière en peptide nooit beschreven. Dit komt onder andere omdat goede biologische indicatoren (ookwel biomarkers genoemd) tot op heden niet adequate genoeg zijn. De meerwaarde van het beschrijven van de bèta-amyloïde concentraties overtijd in hersenvocht geeft meer inzicht in het ziekte proces, kan potentiële dienen in een eerdere en specifiekere diagnose van CAA en AD in een milder ziekte stadium. Met het oog op nieuwe behandelmethoden van AD is vroege diagnose van belang voor een hogere effect. Naast de diagnostieke-waarde kunnen deze peptide biomarkers dienen in het controleren van het ziekte- en therapiebeloop. Het aantonen van bloed-hersen barrière schade doormiddel van biomarkers is van belang om 1) het pathologische mechanisme achter CAA en AD beter te begrijpen, 2) mogelijke AD en CAA behandelkeuzes te ondersteunen, en 3) risico op hersenbloedingen te detecteren/monitoren.

Doel van het onderzoek

primaire doel: het beschrijven van longitudinale veranderingen van Aβ38, Aβ40, Aβ42, en Aβ43 concentraties in hersenvocht van patiënten met Cerebrale amyloïde angiopathie (CAA), de ziekte van Alzheimer(AD), en gezonde controles en deze veranderingen vergelijken tussen deze groepen.

Secondaire doelen:

1. Explorative cross-sectionele studie om (micro)structurele en vasculaire functie te beschrijven door middel van MRI in een CAA en controle populatie
2. Het ontwikkelen van robuuste meetmethode voor het kwantificeren van bloed-hersenbarrière disfunctie
3. Exploratieve studie om correlaties tussen Bèta-amyloïde en bloed-hersenbarrière disfunctie biomarkers te beschrijven in en te vergelijken tussen de onderzoekspopulaties.
4. Exploratieve studie om te bepalen of er correlaties zijn tussen de Bèta-amyloïde concentraties in hersenvocht, de bloed-hersenbarrière schade

biomarkers en de DCE-MRI vasculaire functie

5. Explorative studie of te bepalen of het dragen van het ApoE gen correleert met Bèta-amyloïde concentraties in hersenvocht en/of met bloed-hersenbarrière schade.

Onderzoeksopzet

Dit is een longitudinale studie met een interval van twee jaar.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om een ruggenprik, DCE-MRI, venapunctie, en een cognitieve test te ondergaan.

Bij een deel van de onderzoekspopulatie, die al meegedaan hebben aan de BIONIC of CAFE studie worden bovenstaande handelingen 1 maal uitgevoerd. Voor deze populatie is tijdens deze studies al de baseline gezet geweest. Hierdoor is enkel het tweede bezoek nog nodig.

De participanten die voorheen niet hebben deelgenomen aan de BIONIC of CAFE studie wordt gevraagd bovenstaande handelingen tweemaal te ondergaan, het baseline-bezoek en het tweede bezoek.

Voor de ruggenprik wordt men gevraagd op de zij te gaan liggen met de benen opgetrokken. Vervolgens zal de arts met een dunne naald in de onderrug, in het zakje prikken waar het hersenvocht zit. Aan de onderzijde van de rug zit geen ruggenmerg meer, zodat er geen kans is dat dit beschadigd raakt. Een ruggenprik kan bij sommige mensen hoofdpijnklaften veroorzaken.

Deze klachten verdwijnen meestal als men gaat liggen. Een klein percentage mensen kan echter enige dagen last houden. Bij jongere mensen kan dit in 15-20 % van de gevallen optreden; bij ouderen wordt het zelden gezien (<2%). Om de kans van hoofdpijnklaften te verminderen wordt een 20-gauge naald gebruikt en wordt de participant geadviseerd om cafeïne houdende dranken te consumeren (zoals cola of koffie). Het optreden van ernstige gevolgen zoals een infectie of een bloeding na een ruggenprik komt slechts uiterst zelden voor (<0.1%). Om deze kans te verkleinen wordt er de huid rondom de injectie plaats gedesinfecteerd en worden alleen desinfecteerde hulpmiddelen gebruikt. Om het ongemak van de participant te verlichten wordt de huid rondom de plek van de LP tijdelijk en plaatselijk verdoofd.

Bij Gadovist toediening zijn de volgende bijwerkingen het meest frequent gezien (tussen de $\geq 1/1000$ en $< 1/100$ cases): hoofdpijn, misselijkheid, injectie plaats irritatie, veranderde smaak, en een warm gevoel. Deze voorvallen gaan vanzelf weer over. In het geval van een ernstige allergische reactie ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), is er een

standaard veiligheidsprotocol van het Radboudumc.

Bij een venapunctie wordt er in de binnenkant van de elleboogplooï een ader aangeprikt om bloed af te nemen. Dit wordt routinematig uitgevoerd door behandelend arts en de risico's hiervan zijn verwaarloosbaar.

De cognitieve test die tijdens dit onderzoek gebruikt wordt is de Nederlandse parallelversie van de MoCA-test. Doorgaans duurt deze test 10 minuten.

Het risico van deze studiehandelingen wordt geschat op "Verwaarloosbaar".

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

Patiënten met CAA voldoen aan de volgende voorwaarden:

- 1) Voldoen aan de Boston criteria 2.0 voor CAA;
- 2) zijn mentaal bekwaam om een weloverwogen beslissing te nemen voor deelname aan de studie;
- 3) Meest recente hersenbloeding was ten minste 6 maanden geleden;
- 4) Leeftijd > 50 jaar;
- 5) Geschreven informed consent;
- 6) Als de participant deelnam in de BIONIC/CAFE studie, dan moet na de ruggenprik succesvol hersenvocht zijn bemachtigd.

Patiënten met AD voldoen aan de volgende voorwaarden:

- 1) Voldoen aan de NIA-AA criteria voor waarschijnlijke AD;
- 2) Zijn mentale bekwaam om een weloverwogen beslissing te nemen voor deelname aan de studie;
- 3) Leeftijd > 50 jaar;
- 4) Geschreven informed consent;
- 5) Als de participant deelnam in de BIONIC/CAFE studie, dan moet na de ruggenprik succesvol hersenvocht zijn bemachtigd.

Controle casussen voldoen aan de volgende voorwaarden:

- 1) leeftijd > 50 jaar;
- 2) een MoCa score ≥ 27
- 3) Zijn mentale bekwaam om een weloverwogen beslissing te nemen voor deelname aan de studie;
- 4) Als de participant deelnam in de BIONIC/CAFE studie, dan moet na de ruggenprik succesvol hersenvocht zijn bemachtigd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria voor CAA patiënten:

- 1) Medische geschiedenis van antistollingsmedicatie;
- 2) medische geschiedenis van psychologische ziekte;
- 3) zwangerschap ten tijden van studie;
- 4) Allergisch voor lokale verdovingsmiddelen;
- 5) contra-indicatie voor het uitvoeren van een ruggenprik: Medische geschiedenis van compressie van de ruggenmerg, operatie aan de ruggengraat, huidinfectie, ontwikkelings stoornissen in de onderrug;
- 6) Personen die momenteel deelnemen in een ander onderzoek of dat gedaan hebben in de voorafgaande 30 dagen (gerapporteerd door de deelnemer);
- 7) Geschiedenis van of hedendaags drugs- of alcoholmisbruik;

- 8) vastgesteld dragerschap van een gen dat geassocieerd is met erfelijke D-CAA (alleen getest in klinisch verband)
- 9) Personen die deel zijn van het onderzoeksteam, of hun familieleden.
- 10) contra-indicaties voor MRI

Exclusie criteria voor AD patiënten:

- 1) Medische geschiedenis van antistollingsmedicatie;
- 2) medische geschiedenis van psychiatrische ziekte;
- 3) zwangerschap ten tijden van studie;
- 4) Allergisch voor lokale anaesthetica;
- 5) contra-indicatie voor het uitvoeren van een ruggenprik: Medische geschiedenis van compressie van de ruggenmerg, operatie aan de ruggengraat, huidinfectie, ontwikkelings stoornissen in de onderrug;
- 6) Personen die momenteel deelnemen in een ander onderzoek of dat gedaan hebben in de voorafgaande 30 dagen (gerapporteerd door de deelnemer);
- 7) Geschiedenis van of hedendaags drugs- of alcoholmisbruik;
- 8) Vastgesteld dragerschap van een gen dat geassocieerd is met erfelijke familiale AD (alleen getest in klinisch verband)
- 9) Personen die deel zijn van het onderzoeksteam, of hun familieleden.

Controle casussen:

- 1) zelf gerapporteerde cognitieve achteruitgang;
- 2) Medische geschiedenis van neurologische (beroertes, neurodegeneratieve ziekte, hersentumoren, hersen infectie en/of ontsteking) of psychologische ziekte;
- 3) zwangerschap ten tijden van studie;
- 4) Medische geschiedenis van antistollingsmedicatie;
- 5) Allergisch voor lokale verdovingsmiddelen;
- 6) contra-indicatie voor het uitvoeren van een ruggenprik: Medische geschiedenis van compressie van de ruggenmerg, operatie aan de ruggengraat, huidinfectie, ontwikkelings stoornissen in de onderrug;
- 7) Personen die momenteel deelnemen in een ander onderzoek of dat gedaan hebben in de voorafgaande 30 dagen (gerapporteerd door de deelnemer);
- 8) Geschiedenis van of hedendaags drugs- of alcoholmisbruik;
- 9) Vastgesteld dragerschap van een gen dat geassocieerd is met erfelijke familiale AD of D-CAA (alleen getest in klinisch verband)
- 10) Personen die deel zijn van het onderzoeksteam, of hun familieleden.
- 11) contraindicaties voor MRI

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2024
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

NL85709.091.23