

Behandeling van de idiopathische ziekte van Parkinson met zestig minuten blootstelling aan licht met specifieke golflengte in de avond

Gepubliceerd: 11-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen of lichttherapie met SpectraMax lamp die licht verspreid met een spectrum van blauw/groen licht (450 * 570 nm) en een intensiteit van ongeveer 1300 Lux, effectiever is in het verminderen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41705

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lichttherapie ter behandeling van de ziekte van Parkinson

Aandoening

- Overige aandoening
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
- Stemningsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson / paralysis agitans

Aandoening

angststoornissen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PhotoPharmics, Inc
Overige ondersteuning: Door Photopharmics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lichttherapie, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze trial is de verandering van de gemiddelde score op de UPDRS (Unified Parkinson*s Disease Rating Scale) sectie II + III van baseline tot zes maanden na start van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

1. Verandering van de score op sectie I, II, III, IV en totale MDS UPDRS.
2. Verandering van de score op de Beck Depression Inventory (BDI)
3. Verandering van de score op de Beck Anxiety Inventory (BAI)
4. Verandering van de score op de drie subdomeinen van en totale score op de Parkinson*s Disease Sleep Scale-II (PDSS II)
5. Verandering van de score op de Epworth Sleepiness Scale (ESS)
6. Verandering van de score op de acht subschalen van en de totaalscore op de Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)
7. Verandering van de score op de Clinical Global Impression - Severity Index (CGI-S), Efficacy Index (CGI-E) en Global Improvement (CGI-I).
8. Verandering van de score op kolom 1, kolom 2 en de gecombineerde

totaalscore op de Wearing-off Questionnaire (Q10)

De volgende data wordt apart van de primaire en secundaire uitkomstmaten verzameld en geanalyseerd voor exploratieve doeleinden, en apart hiervan gerapporteerd in het Onderzoeksrapport:

9. Elbow-to-Fist (ETA) and Floor-to-Knee (FTK) Timed Motor

Tests

10. Verbetering van sleep latency (duur van het interval tussen het naar bed gaan tot het moment van inslapen), de totale duur van de slaap en de frequentie van ontwaken, zoals gemeten met actigrafie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De idiopathische ziekte van Parkinson en het circadiane systeem:

De ziekte van Parkinson (ZvP) wordt traditioneel beschreven als een neurodegeneratieve stoornis die de dopaminerge functie van het nigrostriatale dopamine (NSD) systeem aantast, met als gevolg de kenmerkende motorische symptomen van rigiditeit, bradykinesie en tremor. Het neurodegeneratieve proces is niet beperkt tot het NSD systeem, maar tast ook andere systemen aan [1] en veel PD patiënten ervaren een scala aan non-motorische symptomen, waaronder cognitieve, stemmings- en slaapstoornissen [1, 2]. Zowel de motorische als de non-motorische symptomen hebben een negatieve impact op de kwaliteit van leven en het dagelijks functioneren van parkinsonpatiënten [3-6].

De behandeling van de ZvP is voornamelijk gebaseerd op suppletie van dopamine (DA) in de vorm van de DA precursor levodopa of een DA agonist. Helaas reageren niet alle symptomen op dopaminerge behandeling, en de effectiviteit van deze middelen neemt af met het voortschrijden van de ziekte [7]. Daarnaast kunnen levodopa en DA agonisten bijwerkingen geven, zoals responsfluctuaties en dyskinesieën [7]. Onderzoek naar een alternatieve behandelvorm voor de motorische en non-motorische symptomen van de ZvP is dan ook noodzakelijk. Onderzoek naar het circadiane systeem heeft aangetoond dat een desynchronisatie van het circadiane ritme depressieve symptomen en slaapstoornissen kan veroorzaken [8, 9]. Bij de ZvP komen slaapstoornissen en depressieve symptomen

vaak gelijktijdig voor [10, 11]. Dit wijst op een verstoring van het circadiane systeem als een gemeenschappelijke onderliggende factor. Het centrum van het circadiane systeem is de circadiane *pacemaker*, die gelokaliseerd is in de suprachiasmatische nucleus (SCN) van de hypothalamus. Het endogene ritme van de SCN verschilt enigszins van de dag-nacht cyclus van 24 uur, en moet dus gelijkgesteld worden door signalen van buitenaf (of *zeitgeber*s), zoals licht, activiteit en voeding [12]. Licht geeft het signaal dat het dag is, door excitatie van gespecialiseerde melanopsine bevattende ganglioncellen in de retina, die naar de SCN projecteert via de retino-hypothalamische tractus [8]. De SCN geeft uitgaande signalen aan hersengebieden die betrokken zijn bij de regulatie van gedrag, lichaamstemperatuur, autonome en neuroendocriene systemen, waaronder de secretie van melatonine door de epifyse [8]. De secretie van melatonine wordt geïnhibeed door de SCN gedurende de lichtcyclus, maar de SCN bevat ook melatonine receptoren die het vuren van de SCN inhiberen, waardoor er een negatieve feedback loop ontstaat [13, 14].

Er is gesuggereerd dat een verstoring van het circadiane bijdraagt aan de ontwikkeling en progressie van de ZvP [15]. Het evenwicht tussen melatonine en dopamine, die functioneel gezien een tegengestelde werking hebben in de regulatie van dag-nacht activiteit, lijkt een belangrijke rol te spelen in dit proces [16]. In een diermodel van de ZvP verslechterde het motorisch functioneren na toediening van exogeen melatonine [17]. In een andere studie leidde injectie van zeer kleine hoeveelheden levodopa of melatonine antagonist in het corpus vitreum van ratten met een experimenteel geïnduceerde ZvP tot een verbetering van de motorische functie, wat suggereert dat de retina betrokken is [18]. Bij parkinsonpatiënten die behandeld worden met levodopa is een faseverschuiving van het circadiane ritme geobserveerd in vergelijking tot gezonde controles en de novo parkinsonpatiënten [19-21]. De invloed van circadiaan disfunctioneren op de veelvoorkomende slaap-waakstoornissen bij de ZvP is recent onderzocht in een experimenteel model van de ZvP in niet-menselijke primaten [22]. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat DA depletie van het NSD systeem het circadiaan systeem ervan weerhoudt om effectief ritmische locomotore slaap-waak activiteit aan te sturen [22]. Het circadiane systeem lijkt een belangrijke rol te spelen in de ZvP, en zou daarom mogelijk een aangrijpingspunt vormen voor een alternatieve behandeling voor deze ziekte. Lichttherapie werkt als een sterke zeitgeber en kan het circadiane ritme herstellen [23, 24]. Lichttherapie zou op deze wijze positieve effecten kunnen hebben op zowel de motorische als non-motorische symptomen van de ZvP.

Achtergrond:

Dit onderzoek heeft als doel om de veiligheid en effectiviteit van een niet-invasieve lichttherapie lamp te onderzoeken, als toevoeging aan de dopaminerge behandeling voor de ZvP.

De positieve effecten van lichttherapie zijn onderzocht in zowel preklinisch als klinisch onderzoek. In een experimenteel model van de ZvP in ratten leidde continue blootstelling aan licht tot een significante verbetering van het motorisch functioneren [17]. Bij Parkinsonpatiënten zijn de effecten van

lichttherapie onderzocht in diverse pilorstudies en één retrospectief, open-label onderzoek [16, 25-27]. Deze onderzoeken toonden aan dat lichttherapie een positief effect zou kunnen hebben op het motorisch functioneren, slaapproblemen en de stemming bij parkinsonpatiënten [16, 25-27]. Een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van lichttherapie bij de ZvP ontbreekt echter nog.

In het verleden werd in het onderzoek naar lichttherapie gebruik gemaakt van polychroom licht met een breed spectrum en hoge intensiteit (* 10.000 Lux). Recent onderzoek heeft aangetoond dat blootstelling aan small-spectrum, blauw licht, effectiever is in de suppressie van melatonine dan licht met een langere golflengte [28]. Bij parkinsonpatiënten, die een faseverschuiving van hun circadiane ritme hebben [19-21], zou blauw licht mogelijk effectiever zijn in het herstellen van het circadiane ritme dan polychroom licht [29].

Ongepubliceerde pilot data van onderzoek met parkinsonpatiënten suggereert dat blauw licht verbetering geeft, maar groen licht mogelijk nog effectiever is [30, 31]. De hoge intensiteit van 10.000 Luc die in eerder studies wordt gebruikt, kan leiden tot staren en bijwerkingen zoals hoofdpijn, misselijkheid, m gejaagdheid en geïrriteerde ogen[32]. Optimaliseren van de golflengte van het licht zou niet alleen de effectiviteit van de lichttherapie kunnen verbeteren, maar ook een vermindering van de intensiteit van het licht mogelijk maken, met als gevolg minder bijwerkingen [32]. Daarom zal er in deze studie onderzoek gedaan worden naar de effectiviteit van licht met een medium golflengte (van ~460 * 570 nm) en een intensiteit van 1300 Lux.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen of lichttherapie met SpectraMax lamp die licht verspreid met een spectrum van blauw/groen licht (450 * 570 nm) en een intensiteit van ongeveer 1300 Lux, effectiever is in het verminderen van de primaire motorische en non-motorische symptomen van de ZvP, dan een controlelamp die polychroom licht verspreid met een intensiteit van 100 Lux. Deze studie houdt rekening met de laatste ontwikkelingen op het gebied van het circadiane functioneren en lichttherapie, in een poging de potentiële effectiviteit van lichttherapie in de behandeling van de ZvP vast te stellen.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie.. De studie wordt verdeeld in drie perioden: screening, behandeling en follow-up. Na de formele screening zal er een baseline-meting van twee weken zijn, die wordt gevolgd door een behandelingsperiode van zes maanden. Aan het einde van de behandelperiode wordt de lamp geretourneerd. Eén maand later zal de deelnemer terugkomen voor een follow-up meting.

De screening vindt plaats bij het eerste polikliniek bezoek. Deelnemers krijgen aansluitend een baseline-meting. Zij krijgen hierbij een slaapdagboek en actimeter voor een baseline-meting van hun slaap en activiteit gedurende twee

weken. Aan het einde van deze baseline-meting zal de onderzoekscoördinator op huisbezoek gaan om de actiwatch en het slaapdagboek op te halen. Patiënt die de meting hebben volgens afspraak hebben volbracht zullen gerandomiseerd worden naar de experimentele of controlegroep. De onderzoekscoördinator zal de lichttherapie-lamp installeren en de deelnemer instrueren de lamp één maal daags in de avond gedurende een uur te gebruiken conform de verstrekte instructies.

De behandelperiode duurt 6 maanden. Meting van primaire motorische en niet-motorische symptomen vindt plaats bij de baseline-meting en op Maand 1, 3 en 6 Behandelbezoek (of eerder, bij een bezoek na vroegtijdige beëindiging van de studie), en bij het Follow-up bezoek na zeven maanden. Het slaapdagboek en de actigrafie worden herhaald in de twee weken voor het Behandelbezoek van Maand 3 en 6.

In totaal vinden er dus vijf polikliniek-bezoeken plaats: één screenings- en baseline-meting, drie behandelmetingen en één follow-up meting (zie tabel 2 en 3 van het protocol). Voor alle metingen geldt dat patiënten gezien worden in de ochtend. Gedurende de onderzoeksperiode zal een standaard speling van +/- vijf dagen toegestaan worden voor het plannen van metingen. De onderzoekscoördinator zal twee keer per maand telefonisch contact hebben met de deelnemers tot de zesde maand. Alle afspraken zullen plaatsvinden in de ochtend. Bij afname van de UPDRS wordt rekening gehouden met het medicatieschema van de dopaminerge medicatie; niet eerder dan 1 uur na de laatste dosis, en niet later dan 1 uur vóór de volgende geplande dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers in de experimentele groep zullen de SpectraMax lamp gebruiken. Deze verspreidt een gecombineerd spectrum van blauw/groen licht (460 - 570 nm) met een totale straling van ongeveer 400 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. De controlegroep krijgt een lamp met een uiterlijk dat identiek is aan de SpectraMax lamp, maar die polychroom licht met een breed spectrum en een straling van ongeveer 50 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (100 lux) verspreid. Van deze lichttherapie wordt minder effect verwacht. Deelnemers zullen dagelijks gedurende zestig minuten aan de lamp worden blootgesteld gedurende zes maanden.

Inschatting van belasting en risico

Bij de stralingsniveaus van de gebruikte lampen zijn dermatologische risico's minimaal. De Spectramax lichttherapie-lamp is gekenmerkt als behorende tot de Risico Groep 0 conform de internationale standaarden, IEC 62471:2006, wat duidt op geen risico op photobiologische schade. Stralingsschade aan de cornea, lens of retina treedt ook pas op bij een veel hogere milliwatt-tot-watt blootstelling. Veiligheid van de ogen bij gebruik van lampen die licht met een intensiteit van 6000 lux verspreiden is onderzocht in een populatie met gezonde ogen die gedurende vijf jaar lichttherapie toepasten in het najaar. Bij uitgebreid optometrisch onderzoek werden in deze populatie geen nadelige gezien (Gallin et al., 1995; Gorman et al., 1993). De lampen in deze studie hebben een

intensiteit van 2000 lux. De experimentele en controle-lamp hebben een gemiddelde straling die ver beneden de 10-mW/cm²*sr veiligheidsgrens voor aaneensluitend kijken in de lamp ligt (zie Sliney rapporten).

De afgelopen 25 jaar is lichttherapie met helder fluorescerend licht en LED licht getest in vele individuen en serieuze bijwerkingen zijn niet gerapporteerd. De meest voorkomende bijwerking van lichttherapie is irritatie of agitatie, die verdwijnt na staken van de lichttherapie, of bij vermindering van de dagelijkse duur van de therapie. Bij de deelnemers zal nauwlettend gekeken worden of dergelijke bijwerkingen optreden en de lichttherapie zal verminderd of gestopt worden als deze bijwerkingen optreden.

Gedurende het onderzoek zullen instructies schriftelijk verstrekt worden.

Potentiële bijwerkingen worden besproken, en deelnemers krijgen de instructie om contact op te nemen met de onderzoekers in het geval van vragen of bijwerkingen. Indien continueren van deelname een negatief effect kan hebben op de veiligheid of het welzijn van de patiënt, zal deelname aan het onderzoek door de onderzoeker beëindigd worden.

Contactpersonen

Publiek

PhotoPharmics, Inc

6222 West 10480 North
Highland UT 84003
US

Wetenschappelijk

PhotoPharmics, Inc

6222 West 10480 North
Highland UT 84003
US

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. Mannen en vrouwen met de idiopathische ziekte van Parkinson in Hoehn-Yahr stadium II - IV
2. Geoptimaliseerde, stabiele dopaminesuppletie behandeling gedurende minimaal 1 maand.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een leeftijd jonger dan 45 jaar.
2. Deelname aan een studie naar experimentele of geregistreerde medicijnen of hulpmiddelen gedurende 30 dagen voorafgaand aan de studie of tijdens de studie.
3. Patiënten met medische complicaties / die medisch instabiel zijn en/of andere ernstige comorbide aandoeningen hebben, zoals vastgesteld door de onderzoeker
4. Voorgeschiedenis van / huidige psychiatrische aandoening die compliantie met het protocol en / of vermogen om de studie veilig af te ronden zou uitsluiten.
5. Voorgeschiedenis van / huidige diagnose van psychiatrische aandoening, inclusief bipolaire I stoornis, die kan interfereren met accurate metingen en effectieve behandeling.
6. Beck Depression Inventory score van 14 of hoger
7. Gebruik van antidepressiva op een stabiele dosis gedurende minder dan zes weken
8. Een verwachte noodzaak tot wijziging van de dopaminerge behandeling gedurende de onderzoeksperiode.
9. Staken van antidepressiva of psycho-actieve medicatie minder dan een maand geleden
10. (Recente) voorgeschiedenis van misbruik van alcohol, narcotica of andere middelen zoals geclassificeerd met de DSM-5 criteria
11. Actieve suicidale of homicidale ideaties of plannen, zoals vastgesteld door de behandelend arts, of een score van 2 of hoger op item 9 van de BDI-II
12. Eerder gebruik van lichttherapie
13. Vrouwen van vruchtbare leeftijd, die in staat zijn om zwanger te worden.
14. Werken gedurende de nachtdienst in de afgelopen zes maanden, of gepland werken in de nachtdienst gedurende het onderzoek
15. Geplande reis van meer dan twee weken meer dan twee tijdzones dan de regio / staat waarin de studie uitgevoerd wordt
16. Geplande reis van meer dan twee tijdzones van huis gedurende de laatste twee maanden van deelname aan het onderzoek.
17. Actueel gebruik / gebruik in de laatste maand van fotosensitiserende medicatie of andere

medicatie die naar mening van de onderzoeker kan interfereren met de veiligheid van de patiënt gedurende het onderzoek, waaronder:

- a. amiodarone,
- b. benoxaprofen,
- c. chlorpromazine,
- d. demeclocycline,
- e. fleroxacin,
- f. nalidixic acid,
- g. ofloxacin,
- h. piroxicam,
- i. porfimer,
- j. psoralens,
- k. quinidine,
- l. temoporfin tetracycline,
- m. oral isotretinoin (Accutane),
- n. St. John's wort,
- o. melatonin.

18. Voorgeschiedenis van significante oogschade of -ziekte, retinopathie en/of cataract die de mate van doorlaten en verwerking van licht door één van de ogen significant zou kunnen beïnvloeden

19. Andere neurologische aandoeningen die naar mening van de onderzoeker de uitvoering van het onderzoek kunnen beïnvloeden

20. Pre-existente gewrichtsproblemen die naar mening van de onderzoeker de therapietrouw van de deelnemer zou kunnen beïnvloeden.

21. Voorgeschiedenis van cerebrovasculaire aandoening of infectie van het centrale zenuwstelsel, die naar mening van de onderzoeker een succesvolle deelname aan onderzoeksprocedures zou uitsluiten.

22. Cognitieve beperking, zoals vastgesteld met de Montreal Cognitive Assessment, die naar mening van de onderzoeker zou kunnen interfereren met de uitvoering van de studie

23. Focale neurologische uitval die naar mening van de onderzoeker zou kunnen interfereren met de uitvoering van de studie

24. Een hoge Total Drug Burden of ernstige dyskinesieën ten gevolge van dopaminerge behandeling die een succesvolle deelname aan onderzoeksprocedures of interventies uitsluit naar mening van de onderzoeker. De Total Drug Burden is gedefinieerd als de totale L-dopa equivalenten plus perifere decarboxylase remmers, die de patiënt gebruikt

25. Patiënten die geen geschreven informed consent willen tekenen, of die geen toestemming geven om hun arts te informeren over de deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-02-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Spectamax Lichttherapie lamp
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
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	NL46350.029.14

Resultaten

Einddatum onderzoek:	20-07-2016
Totaal aantal deelnemers:	30

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries