

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde crossover-studie voor het valideren van vingertikken ten behoeve van kwantificering van levodopa/carbidopa-effecten bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Gepubliceerd: 09-03-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelenBeoordelen of de eindpunten van de vingertik metingen:• Differentiëren tussen AAN- en UIT-toestanden bij PD patiënten• Correleren met de MDS-UPDRS deel III totale score• Differentiëren tussen behandeling met placebo en levodopa/...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Validatie van vingertikken in PD patiënten

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: CHDR funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Metingen van vingerbewegingen, Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eindpunten

1. AFTT
2. Herhaaldelijk tikken met de vinger
3. MDS-UPDRS III

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Langdurige dopamine (DA)-vervanging en DA-agonist therapie voor de ziekte van Parkinson (PD) wordt geassocieerd met ongewenste motorische fluctuaties. Deze motorische schommelingen treden meestal op wanneer DA-medicatie uitwerkt, aangeduid als AAN- en UIT-toestanden. De AAN toestand wordt gekenmerkt door stabiel motorisch functioneren, dus het optimale werkzaamheidsniveau van de medicatie. De UIT toestand wordt gekenmerkt door terugkerende Parkinson symptomen. Deze motorische schommelingen treden plotseling of langzaam op. Aan het begin van het behandelingsproces zijn de UIT-toestanden voorspelbaar gekoppeld aan verlaagde DA-plasmaconcentraties, maar ze kunnen onvoorspelbaar worden wanneer DA-behandeling door de jaren heen wordt voortgezet.

Nadelen van huidige klinische eindpunten:

De ernst van de PD wordt beoordeeld door de Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) en de door Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) herziene versie. Momenteel is de MDS-UPDRS de 'gouden standaard' in klinische onderzoeken naar

PD. De MDS-UPDRS is een vierdelige schaal ter beoordeling van (i) niet-motorische ervaringen van het dagelijks leven, (ii) motorische ervaringen van het dagelijks leven, (iii) motorisch onderzoek en (iv) motorische complicaties.

De MDS-UPDRS deel III wordt vaak gebruikt om de therapeutische werkzaamheid in kaart te brengen door verbeteringen in motorfunctie als respons op dopaminerge medicatie, of de progressiesnelheid van motorische achteruitgang over de tijd, te beoordelen. Aangezien de beoordeling van de motorische ernst van de symptomen echter gebeurt door een beoordelaar, heeft de toepasbaarheid van de schaal bepaalde nadelen. Ten eerste kan de MDS-UPDRS-beoordeling afhankelijk zijn van variërende betrouwbaarheid tussen de beoordelaars. Ten tweede zijn patiëntbezoeken en MDS-UPDRS onderzoeken tijdrovend en duur. Lange beoordelingen zijn niet haalbaar bij het onderzoeken van behandelingseffecten van snelwerkende dopaminerge middelen. Ten derde zijn op klinici gebaseerde beoordelingsschalen niet gevoelig voor het nauwkeurig volgen van motorfluctuaties gedurende een dag. Momenteel gebruikte patiënt rapporten en dagboeken kunnen worden onderworpen aan recall bias of foutieve zelfevaluatie. Al met al is er behoefte aan een kortere en betrouwbaardere test om dopaminerge behandelingseffecten te beoordelen.

Alternerend vingertikken op een touchscreen:

De alternatieve vingertiktaak (AFTT) is een korte maar gevoelige test die onderscheid maakt tussen PD-patiënten en gezonde vrijwilligers. Bovendien kan de test worden gebruikt om AAN versus UIT toestanden te detecteren. De test kan worden gebruikt om de symptomen van bradykinesie te kwantificeren, die het meest reageert op dopaminerge behandeling. Veel gebruikte aspecten om vingerbewegingen te kwantificeren zijn de snelheid, nauwkeurigheid, totaal aantal tikken en het interval tussen tikken. Deze klinische eindpunten zijn gerelateerd aan de medicatietoestand en de ernst van de ziekte. Bovendien vertonen de variaties van de AFTT goede correlaties met de MDS-UPDRS deel III.

Aanvankelijk werden arcade-knoppen gebruikt in de AFTT onderzoeksopzet . Het is aangetoond dat deze methode AAN/UIT-motorfluctuaties kan detecteren. Bij een interne validatiepoging is het niet gelukt om deze resultaten te repliceren. Het mislukken van het experiment is waarschijnlijk te wijten aan de configuratie van het onderzoek. Het bleek voor PD-patiënten moeilijk om arcadeknoppen in te drukken en hoewel het totale aantal tikken kan worden gemeten, kunnen fouten niet nauwkeurig worden beoordeeld. Een voordeel van touchscreens is dat ze gevoeliger zijn voor tiknauwkeurigheid en niet afhankelijk zijn van de kracht waarmee de proefpersonen op het scherm drukken. Op zijn beurt kan de op de touchscreen-gebaseerde interface efficiënter en betrouwbaarder PD-bewegingen van de bovenste ledematen en medicatiefluctuaties kwantificeren dan arcade-knopconfiguraties. Daarom is een op een touchscreen-gebaseerde test meer geschikt om in toekomstige onderzoeken te gebruiken. Als toekomstperspectief zijn touchscreens in toenemende mate beschikbaar en wordt monitoring van patiënten op afstand mogelijk.

Al met al is er behoefte aan een gevalideerde, gevoelige en korte test om dopaminerge behandelingseffecten te beoordelen. Literatuur suggereert dat tikken met vingers geschikt zou zijn voor dit doel en een extra farmacodynamische maat zou bieden, die korter duurt dan de gouden standaard MDS-UPDRS deel III. In deze validatiestudie hebben we gekozen voor een touchscreen-gebaseerde AFTT en een goniometer, omdat dit waarschijnlijk gevoelige gegevens kan bieden met betrekking tot de tiknauwkeurigheid en snelheid, en niet afhankelijk is van de sterkte waarmee de PD-patiënten op het scherm kunnen drukken. Het huidige doel van het onderzoek is daarom om te beoordelen of de verschillende vingertik metingen een gevoelige maat zijn voor het onderscheiden van AAN / UIT-toestanden, reageert op dopaminerge (dwz levodopa / carbidopa) behandeling en correleert met de MDS-UPDRS deel III score.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

Beoordelen of de eindpunten van de vingertik metingen:

- Differentiëren tussen AAN- en UIT-toestanden bij PD patiënten
- Correleren met de MDS-UPDRS deel III totale score
- Differentiëren tussen behandeling met placebo en levodopa/carbidopa

Secundaire doelen

- Evaluatie van de inter- en intra-subject variabiliteit van elk eindpunt van de vingertik metingen
- Evaluatie van de tevredenheid van gebruikers over de vingertik metingen en de goniometer

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde tweeweg cross-over studie bij PD-patiënten met herkenbare OFF momenten. Patiënten komen naar het CHDR voor twee behandelingsperioden, elk bestaande uit 2 dagen met 1 overnachting. Tussen behandelingsperioden is er ten minste een uitwasperiode van een week. Een maximale uitwas van 3 weken is toegestaan. De proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd tot één van de twee behandelingsvolgordes (levodopa/carbidopa gevolgd door placebo, of omgekeerd). Patiënten moeten hun eigen anti-parkinson medicatie in de avond voorafgaand aan de behandeling overslaan, in beide behandelingsperioden. Meerdere keren voor en na het doseren worden vingertik metingen en de MDS-UPDRS deel III uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Levodopa/carbidopa 100/25 mg, ge-overencapsuleerde tabletten of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Levodopa/carbidopa 100/25 mg is een geregistreerd product en de bijwerkingen ervan zijn bekend. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: dyskinesie, gebrek aan eetlust; hoofdpijn, paresthesie, spierkrampen, psychische stoornissen zoals hallucinaties, verwarring, slaperigheid overdag, plotselinge slaapaanvallen, duizeligheid, nachtmerries, slapeloosheid en depressie; pijn op de borst, asthenie, hartkloppingen, orthostatische hypotensie (vooral bij het starten van de behandeling); dyspneu, gastro-intestinale aandoeningen (misselijkheid, braken, diarree, constipatie, droge mond, dyspepsie). Patiënten die al levodopa gebruiken of in het verleden hebben gebruikt, kunnen aan dit onderzoek meedoen, dus de bijwerkingen zijn naar verwachting beperkt en/of al bekend.

Hoewel het doel is om patiënten een levodopa/carbidopa-dosis te geven die het meest overeenkomt met hun gebruikelijke ochtenddosering Parkinson-medicatie, bestaat er een risico op een lichte onder- of overdosering. Dit kan leiden tot een het aanhouden van de UIT- of gedeeltelijke AAN-toestand, of dyskinesie. Dit is ongemakkelijk, maar voorbijgaand en onschadelijk.

Op dag -1 van beide behandelingsperioden wordt patiënten gevraagd om hun gebruikelijke anti-Parkinson-medicatie 's nachts over te slaan. In de ochtend van dag 1 ontvangen zij de studiebehandeling (placebo of levodopa/carbidopa). Vanwege het onthouden van de medicatie wordt verwacht dat patiënten UIT staan in de ochtend van dag 1. Dit wordt gekenmerkt door verergerde Parkinson symptomen en wordt over het algemeen als ongemakkelijk ervaren. Bovendien kunnen patiënten in de dagen daarna enige moeite hebben om terug te keren naar hun normale ziekte-toestand.

Er zijn geen verwachte voordelen voor patiënten door deelname aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL

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 20-69 jaar, inclusief bij keuring.
2. Klinische diagnose (bevestigd door een neuroloog) van PD en door de onderzoeker geclassificeerd als Hoehn & Yahr stadium I-III in de ON-toestand.
3. De deelnemer heeft door hemzelf beschreven motorische schommelingen en herkenbare OFF-periodes.
4. Het nemen van orale medicatie tegen Parkinson en bereid zijn om zich 's nachts van medicatie te onthouden voor studiedoeleinden.
5. Bekend als levodopa responsief, hetzij door huidig **gebruik of eerder gebruik van levodopa.
6. Bereid en in staat om stabiele doses en regimes te handhaven voor alle medicijnen, kruidenbehandelingen en voedingssupplementen van het keuringsbezoek tot het laatste studiebezoek.
7. Negatieve urinetests voor geselecteerde drugs. Echter, een positieve urineuitslag voor geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson is toegestaan ** als de PI dit goedkeurd.
8. Bereid en in staat om zich te onthouden van alcohol gedurende 24 uur voorafgaand aan elk bezoek aan het CHDR. Negatieve alcoholblaastest bij keuring en pre-dose.
9. Moet kunnen communiceren in de Nederlandse taal.
10. Ondertekende toestemmingsverklaring voorafgaand aan het doen van studiehandelingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis, tekenen of symptomen die wijzen op de diagnose van secundair of atypisch parkinsonisme.
2. Eerdere intolerantie, mogelijk relevante interactie van co-medicatie met, of contra-indicatie voor levodopa en/of carbidopa.
3. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarmee de behandeling zou kunnen interfereren, of die naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de patiënt zou vormen (blijkend uit een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen van de normaalwaarden kunnen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker van oordeel is dat deze geen klinische relevantie heeft.
4. Klinisch significante afwijkingen, beoordeeld door de onderzoeker in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierwaarden, volledig bloedbeeld, chemiepaneel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de keuring zijn uitgevoerd, worden herhaald vóór randomisatie om in aanmerking te komen of klinisch irrelevant worden geacht voor gezonde proefpersonen.
5. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij keuring.
6. Laatste dosering in een eerder geneesmiddelenonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek.
7. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoeksgedrag of de interpretatie van de resultaten, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische aandoeningen, kan beïnvloeden.
8. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of borstvoeding geven (borstvoeding geven) aan een baby.
9. Een levodopa-equivalente dosis van de ochtendmedicatie hebben die hoger is dan 500 mg.
10. Proefpersonen die positief testen op een SARS-CoV-2-infectie
11. Proefpersonen met een BMI > 30 en / of cardiovasculaire, ademhalings- of immuunsysteemaandoeningen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-07-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SINEMET 125, tablets
Generieke naam:	Levodopa/Carbidopa 100/25 mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26165

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-000686-16-NL
CCMO	NL73068.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-11-2020

Datum resultaten gemeld: 06-10-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

14-08-2022