

Een N-of-1 dubbelblinde gerandomiseerde trial van de veiligheid en haalbaarheid van (intermitterende) hypoxie op symptomen van de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 26-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Doel van het onderzoek is de veiligheid en haalbaarheid van continue en intermitterende hypoxie bij de ziekte van Parkinson te evalueren, evenals het vaststellen van verschil van symptoommodificatie door de verschillende hypoxieprotocollen....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54087

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TALISMAN-1

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

ziekte van Parkinson; parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Michael J. Fox Foundation (MJFF)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoogtesimulatie, Intermitterende hypoxie, Symptomen, Tremor, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vanwege het feit dat het een exploratieve studie betreft, zijn meerdere primaire uitkomstmaten meegenomen die veiligheid en haalbaarheid testen:

- Aard van en totaal aantal bijwerkingen (inclusief afwijkingen van vitale parameters)
- Haalbaarheidsvragenlijst (inclusief de somscore van de haalbaarheidsvragenlijst)
- Gevoeligheid (verandering) van secundaire uitkomstmaten voor en na de interventie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Zelfgerapporteerde symptoomimpressie en één belangrijk of hoogteresponsief symptoom gekozen door deelnemer op een Likert-schaal 1-10 (halve punten toegestaan), alsook de nood voor inname van medicatie op het normale tijdstip (10-puntsschaal, van veel minder naar veel meer)
- Bradykinesie (gekwantificeerd met behulp van een Modified Perdue pegboard-test)
- Mobiliteit (Timed Up & Go-test, stappen en tijd)

- Balans (MiniBES-test, totaal- en subscore)
- Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) deel III (somscore en individuele elementen).
- Vinger-tapping test (aantal taps en errors)
- Accelerometrie-registratie van handtremor (met Movisens Move 4-accelerometer)
- Niet-motorische symptomen (stress, stemming, angst, pijn, vermoeidheid) op Likert-schaal 1-10 (halve punten toegestaan).
- Hartslagvariabiliteit (Polar-smartwatch)

Labuitkomsten:

- Platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) in serum uit baseline ABG en laatste ABG (+-40 minuten post-interventie)
- Cortisol in serum uit baseline ABG (tweemaal) en drie ABG's (van direct na interventie tot 40 minuten post-interventie)
- Erytropoëetine in serum uit baseline ABG en laatste ABG (+- 40 minuten post-interventie)
- Veneus bloedgas bij baseline en aan het eind van de interventie

Andere kenmerken en effectmodificatoren:

- Baseline-kenmerken (eenmalig gemeten na inclusie: leeftijd, geslacht, ernst van de ziekte [Hoehn & Yahr], ziekteduur, kwaliteit van leven [Parkinson's Disease Questionnaire 39-PDQ39], ademhalingsproblemen in het dagelijks leven, spirometrie, diffusiecapaciteit (DLCO), p0.1, mean inspiratory pressure (MIP), andere medicatie)

- Potentiële effectmodificatoren (gemeten vóór elke interventie):

levodopa-equivalente dagelijkse dosis, slaap (item 9 van PSQI), fysieke activiteit (IPAQ-SF)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Anekdotisch bewijs suggereert dat het bezoeken van hooggelegen gebieden symptomen van de ziekte van Parkinson (PD) verbetert. De hypothese is dat het positieve effect van hoogte op de symptomen van PD het gevolg is van een verminderde zuurstofdruk op grote hoogte met als gevolg adaptieve mechanismen die parkinson-symptomen beïnvloeden. Dit wordt ondersteund door experimenteel preklinisch bewijs. Dit zal worden beoordeeld in een exploratieve fase I-studie, die bovendien ruimte biedt voor potentieel sterke interindividuele verschillen van symptomatische beïnvloeding door continue of intermitterende hypoxie (door het single patient cross-over design) en de identificatie van het hoogtesimulatieprotocol dat de meeste positieve symptoomveranderingen geeft.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is de veiligheid en haalbaarheid van continue en intermitterende hypoxie bij de ziekte van Parkinson te evalueren, evenals het vaststellen van verschil van symptoommodificatie door de verschillende hypoxieprotocollen. Secundaire uitkomsten zijn de responsiviteit van subjectieve en objectieve motorische uitkomstmaten om de acute effecten van simulatie op grote hoogte (inducerend hypoxie) op PD-symptomen te beoordelen en uitkomstmaten die mechanismen van hoogtesimulatie beoordelen die relevant zijn voor de ziekte van Parkinson.

Onderzoekopzet

Dubbelgeblindeerde gerandomiseerde N-of-1-onderzoek (multipole cross-over trials binnen één individu).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Normobare hypoxie wordt toegediend via een zuurstofmasker: met een van de volgende zuurstofmengels: continue hypoxie vergelijkbaar met 2000 m hoogte (16,3% O₂) gedurende 45 minuten, continue hypoxie vergelijkbaar met 4000 m hoogte (12,7% O₂) gedurende 45 minuten, intermitterende hypoxie gedurende 45 minuten op 2000 m, intermitterende hypoxie gedurende 45 minuten op 4000 m, continue normoxie op zeeniveau (20,9% O₂)

gedurende 45 minuten. 8 leeftijdsgematchte controles zonder Parkinson ondergaan eenmaal een proefinterventie.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers bezoeken ons ziekenhuis 10 keer gedurende 10 opeenvolgende weken. Elk bezoek vindt 's ochtends plaats, met een geschatte duur van 2,5 uur per interventiedag. Elke deelnemer wordt gescreend op cardiorespiratoire comorbiditeit en wordt, indien aanwezig, uitgesloten van deelname. Inductie van normobare hypoxie resulteert weliswaar tot de lichamelijke conditie van verminderde zuurstofbeschikbaarheid voor individuen die op zeeniveau leven, maar doorgaans leidt dit niet tot enig fysiologisch ongemak wanneer toegepast op de niveaus die in deze studie worden voorgesteld. Twee seniorfysiologen van dit project hebben ruime ervaring met zowel vergelijkbare als significant intensere hypoxie-experimenten.

Opgemerkt moet worden dat wereldwijde ervaring met het toepassen van deze technieken specifiek bij mensen met Parkinson beperkt is. Daarom zullen de deelnemers, na een uitgebreide screeningsfase, tijdens de altijd gesuperviseerde experimenten continu worden bewaakt aan de hand van vitale parameters en zelfgerapporteerde klachten om de veiligheid van de interventie te bewaken, en het gebruik van duidelijke afkapwaarden om interventies indien nodig te beëindigen.

Een belangrijk voordeel voor deelnemers bestaat uit de mogelijkheid bij te dragen aan nieuwe inzichten in effectmodificatoren van parkinson-symptomen die voorts nieuwe inzichten kan bieden in ziektemechanismen. Deze factoren zijn voor mensen met parkinson belangrijke motivators voor deelname aan onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525GC
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525GC
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)

- Deelnemer kan zelf informed consent afleggen
- Leeftijd > 18 jaar
- Klinische diagnose van ziekte van Parkinson door bewegingsstoornissen-gespecialiseerde neuroloog, Hoehn & Yahr-stadiëring 1.5 tot 3.
- (voor leeftijdsgematchte controles: alle bovenstaande, behalve ziekte van Parkinson)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer met één of meerdere van de volgende criteria zal worden geëxcludeerd voor deze studie:

- Restrictieve of obstructieve longziektes (zoals astma, COPD, slaapapneu of longfibrose), difussiestoornissen, ziekte die longdiffusie significant belemmeren, decompensatio cordis, slaapapneu.
- Afwijkingen in arterieel bloedgas bij screening
- Deelnemers waarbij het niet innemen van parkinson-medicatie de ademhaling beïnvloedt (bijvoorbeeld kortademigheid of stridor).
- De ernst van de parkinson-symptomen het niet toelaat de ochtendmedicatie uit te stellen of over te slaan.
- Patiënten waarbij de parkinson-medicatie nog niet adequaat is ingesteld (of verandering in de voorgaande maand)
- Als vermoedelijk in de volgende maand een wijziging van parkinson-medicatie nodig is (ook gevraagd aan de behandelend neuroloog).
- Deelnemers met een actief diepehersenstimulatiesysteem

- Er sprake is van overmatig alcoholgebruik (man: meer dan 3 glazen per dag, vrouw: meer dan 2 glazen per dag)
- Niet in staat om informed consent te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-02-2022
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Hypoxicator (B-chat Hypoxicator)
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023

Soort: Amendement
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	ID
CCMO	NL77891.091.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-11-2023

Totaal aantal deelnemers: 20

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries