

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van continue apomorfine infusie bij Parkinsonpatiënten op refractaire visuele hallucinaties

Gepubliceerd: 01-11-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het doel van het project is om de effectiviteit van continue subcutane apomorfine infusie te bepalen bij gevorderde Parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties, vergeleken met een placebo.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45825

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Apomorfine bij Parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties: een RCT

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

parkinsonisme, ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Mosafarma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apomorfine, Visuele hallucinaties, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Als primaire uitkomstmaat is gekozen voor ernst van de visuele hallucinaties

(*clinical global impression of severity; CGI-S) op basis van de aanbevelingen van de Movement Disorders Society (MDS).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn effecten op stemming (Hamilton Anxiety and Depression Scale; HADS), motorische klachten (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, IV), apathie (Apathy Scale), visuoperceptie (Visual Object and Space Perception; VOSP), attentie (Test battery for Attention Performances; TAP), cognitie (Montreal Cognitive Assessment; MoCA), neuropsychiatrische symptomen (Neuropsychiatric Inventory - Questionnaire; NPI-Q), visuele hallucinaties (Visual Hallucinations Questionnaire; VHQ) en kwaliteit van leven (short version of Parkinson's Disease Questionnaire; PDQ-8).

Overige uitkomstmaten zijn de effecten op bloeddruk (orthostatische hypotensie) en het optreden van bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Visuele hallucinaties komen frequent voor bij patiënten met de ziekte van Parkinson en zijn voorspellend voor het ontwikkelen van dementie. De prevalentie van visuele hallucinaties varieert van 22 tot 38% (Fenelon & Alves, 2010), en neemt toe met het vorderen van de ziekte tot 60% (Goetz et al., 2010). Risicofactoren voor het ontstaan van visuele hallucinaties zijn leeftijd, duur en ernst van de ziekte, samen met cognitieve stoornissen (Fenelon & Alves, 2010; Gallagher et al., 2011).

Verder lijkt het optreden van visuele hallucinaties gerelateerd aan het gebruik van dopaminerge medicatie (de relatie voor orale dopamine agonisten is sterker dan voor levodopa).

Pathogenese van visuele hallucinaties

Visuele hallucinaties worden veroorzaakt door een verminderde functie van *bottom-up* en/of *top-down* mechanismen (Collerton et al., 2005). De *bottom-up* functie van visuele perceptie wordt gedreven door de uiterlijke kenmerken van visuele stimuli en abstraherend vermogen van de retina en visuele cortices. De *top-down* functie van visuele perceptie bestaat uit (selectieve) aandacht en het duiden van visuele informatie op basis van ervaring en verwachtingen. Beide visuele mechanismen zijn gestoord bij Parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties in vergelijking met Parkinsonpatiënten zonder hallucinaties, gebaseerd op structurele en functionele beeldvorming (Lenka et al., 2015) en post-mortem onderzoeken (Gallagher et al., 2011).

Behandeling van visuele hallucinaties

De beperkte behandelmogelijkheden van visuele hallucinaties zijn een groot probleem voor gevorderde Parkinsonpatiënten. Het voorschrijven van (klassieke) antipsychotica en het reduceren van dopaminerge medicatie gaat gepaard met verslechtering van motorische klachten. Alleen clozapine is bewezen effectief gebleken zonder de motorische klachten van Parkinsonpatiënten te verergeren (Pollak et al., 2004; Frieling et al., 2007). Echter, het gebruik van clozapine is geassocieerd met een verhoogd risico op agranulocytose (een tekort aan wittebloedlichaampjes dat ernstige gevolgen kan hebben), waarvoor de eerste maanden wekelijks bloedcontrole moet plaatsvinden (Ballard et al., 2013). Verder worden cholinesteraseremmers gebruikt bij patiënten die naast visuele hallucinaties ook cognitieve stoornissen hebben. Echter, de effectiviteit van cholinesteraseremmers op visuele hallucinaties is alleen indirect aangetoond bij demente Parkinsonpatiënten (Burn et al., 2006). Op dit moment loopt een Nederlands, placebo-gecontroleerd onderzoek om het effect van rivastigmine op visuele hallucinaties bij niet-demente Parkinsonpatiënten te bepalen (NCT01856738).

Orale dopamine agonisten en apomorfine

Het reduceren van dopaminerge medicatie is een beproefde methode om visuele hallucinaties tegen te gaan, waarbij als eerste dopamine agonisten worden afgebouwd of gestopt (Diederich et al., 2009). In tegenstelling tot orale dopamine agonisten en rotigotine, wordt continue apomorfine infusie goed verdragen door gevorderde Parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties, zonder deze te verergeren (Garcia-Ruiz et al., 2008; Martinez-Martin et al., 2011; 2015; Borgemeester et al., 2016). Op basis van onze ervaring lijken veel patiënten met visuele hallucinaties zelfs baat te hebben bij de behandeling met continue apomorfine infusie, al dan niet in combinatie met clozapine en/of cholinesteraseremmers, en het reduceren van orale dopamine agonisten (Borgemeester et al., 2016; van Laar et al., 2010). In een klein ongecontroleerd onderzoek (n=10) naar het effect van continue apomorfine infusie op visuele hallucinaties werd al na 1 week een dramatische verbetering gevonden (>70%). De effecten persisteerden tot 6 weken na de start van apomorfine. Echter, het onderzoek had een aantal beperkingen. Tegelijkertijd met het initiëren van apomorfine werden dopamine agonisten gereduceerd en ontbrak het aan een controle groep. Het doel van dit onderzoeksproject is om deze hiaten te ondervangen.

Hypothese voor effect apomorfine

Een verklaring voor het veronderstelde positieve effect van apomorfine op visuele hallucinaties is mogelijk te relateren aan de piperidine-verbinding in de chemische structuur van apomorfine (Borgemeester et al., in press). Apomorfine heeft structurele gelijkenissen met vele antipsychotica, zoals risperidon en haloperidol, die ook deze piperidine-verbinding bezitten. De piperidine-verbinding heeft specifieke affiniteit voor dopaminerge en serotonerge receptoren, in het bijzonder de 2A serotonine receptor (5-HT_{2A}; Nematollahi et al., 2014). Apomorfine heeft een antagonistische werking op de 5-HT_{2A} receptor (Millan et al., 2002), terwijl orale dopamine agonisten een agonistische werking hebben (ergoline>non-ergoline dopamine agonisten). Toename van 5-HT_{2A} serotonine activiteit door bijvoorbeeld LSD (bekend psychedelicum en ergoline) leidt tot visuele hallucinaties, en de werking van clozapine wordt toegeschreven aan het reduceren van 5-HT_{2A} serotonine activiteit (Meltzer et al., 1989).

Doel van het onderzoek

Het doel van het project is om de effectiviteit van continue subcutane apomorfine infusie te bepalen bij gevorderde Parkinsonpatiënten met visuele hallucinaties, vergeleken met een placebo.

Onderzoekopzet

Het betreft een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek. Proefpersonen worden gematcht op basis van leeftijd en cognitie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen worden behandeld met ofwel apomorfine 5 mg/ml ofwel placebo (fysiologisch zout) gedurende 4 weken. Apomorfine zal gedurende de uren overdag subcutaan worden geïnfundeed met behulp van een apomorfinepomp. De instelling op apomorfine vindt telefonisch plaats.

Inschatting van belasting en risico

Voordeel voor proefpersonen

Het voordeel voor proefpersonen ligt in een mogelijk positief therapeutisch effect, en met deelname aan het onderzoek dragen proefpersonen bij aan een wetenschappelijke onderbouwing van de behandeling van visuele hallucinaties met apomorfine.

Risico's voor proefpersonen

De voornaamste risico's voor proefpersonen is gerelateerd aan het gebruik van apomorfine. De meest voorkomende bijwerking van apomorfine is het ontwikkelen van subcutane noduli. Andere bijwerkingen zijn zeldzaam.

Belasting voor proefpersonen

Voor dit gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek moeten proefpersonen 3 keer de polikliniek neurologie bezoeken (te weten, screening, baseline en follow-up). Tijdens screening zal bloedonderzoek en een ECG plaatsvinden. Proefpersonen moeten drie dagen voor de behandeling met apomorfine of placebo domperidon 10 mg tid gebruiken om perifere bijwerkingen van apomorfine, zoals misselijkheid en orthostase, tegen te gaan. Proefpersonen moeten verschillende vragenlijsten invullen tijdens baseline en follow-up. Proefpersonen worden gedurende 4 weken behandeld met apomorfine waarvoor thuiszorgorganisatie zal worden ingeschakeld. De duur van de behandeling van 4 weken is geprobeerd te beperken om de belasting voor proefpersonen zo laag mogelijk te houden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
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)

- Vrouwelijke en mannelijke proefpersonen 30 jaar of ouder;
- Gediagnosticeerd met klinisch bevestigde ziekte van Parkinson, gedefinieerde volgens de MDS-PD criteria (Postuma et al., 2015);
- Aanwezigheid van visuele hallucinaties gedefinieerd als minimaal 1 keer per week;
- Visuele hallucinaties moeten zijn ontwikkeld na diagnose ziekte van Parkinson;
- Visuele hallucinaties moeten optimaal zijn behandeld met het reduceren van dopamine agonisten, indien mogelijk;
- Vrouwelijke proefpersonen moeten een effectieve anti-conceptiemethode toepassen;
- Proefpersonen moeten in staat worden geacht zich te houden aan het protocol, bezoeken en medicatie-inname, naar het oordeel van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Symptomatische, klinisch relevante en medisch ongecontroleerde orthostatische hypotensie;
- Proefpersonen met een verlengde QT-tijd, gecorrigeerd middels methode van Bazett (QTc),

- >450ms voor mannen en >470ms voor vrouwen bij screening, of een lang QT syndroom in de voorgeschiedenis;
- Verandering in parkinsonmedicatie (dat wil zeggen, dopamine agonisten, amantadine, MAO-B remmers, anticholinergica en cholinesteraseremmers) in de afgelopen maand (van Laar et al., 2010);
 - Actieve psychose of een ernstige psychose in de voorgeschiedenis;
 - Een ziekte die participatie in de studie bemoeilijkt, inclusief instabiele epilepsie, klinisch relevante cardiale dysfunctie en/of myocardinfarct of herseninfarct in de afgelopen 12 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2016
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	APO-go
Generieke naam:	Apomorfine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
EudraCT	EUCTR2016-000102-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02702076
CCMO	NL55949.042.16