

Aromatisch-L-aminozuurdecarboxylaseactiviteit, tyrosinedecarboxylaseactiviteit en darmmicrobioom bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 19-12-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair doel: bepalen van de prevalentie van verhoogde TDC-activiteit in feces en verhoogde AADC-activiteit in serum bij patiënten met gevorderde PD. Secundaire doelen:- Correleren van TDC- en AADC-activiteit aan klinische parameters- Correleren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Malabsorptieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51457

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AADC/TDC bij gevorderde ziekte van Parkinson

Aandoening

- Malabsorptieaandoeningen
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

idiopathisch parkinsonisme, ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Maag Lever Darm Stichting; ParkinsonNL; Stichting Alkemade-Keuls; Stichting Woelse Waard

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AADC, Levodopa, Parkinson, TDC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Prevalentie van verhoogde TDC-activiteit in feces en verhoogde AADC-activiteit in serum

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie van TDC-activiteit in feces / AADC-activiteit in serum aan:

- Behandeleffect, gedefinieerd als de omvang van het verschil tussen de MDS-UPDRS-III-score in de ON-toestand versus de *practically defined OFF state* (Δ OFF-ON)
- MDS-UPDRS-III (baselinescore)
- MDS-UPDRS-IV (één meetmoment)
- timed up-and-go test (TUG, baselinescore en Δ OFF-ON)
- Purdue Pegboard Test (baselinescore en Δ OFF-ON)
- Composite Clinical Motor Score, een composietscore van MDS-UPDRS-III, TUG and pegboard test (baselinescore en Δ OFF-ON)
- modified Hoehn & Yahr score (baselinescore en Δ OFF-ON)
- scores van vragenlijsten (wearing-off questionnaire 9, SIBO-vragenlijst, Schwab&England scale, zelfgerapporteerd medicatie-effect)
- medicatiegebruik (levodopa equivalent dose (LED), doseerfrequentie, gebruik

van non-levodopa dopaminerge medicatie, totale gebruiksduur van parkinsonmedicatie)

- ziekteduur (tijd vanaf diagnose)
- comorbiditeiten
- diet

Correlatie van de mate van aanwezigheid van TDC-producerende bacteriën in feces aan:

- TDC-activiteit in feces
- bovengenoemde afhankelijke variabelen
- factoren geassocieerd met sociaal-economische status (etniciteit, woonsituatie, betaald werk, voornaamste dagelijkse activiteit, hoogst voltooide opleiding, totaal aantal jaren opleiding)

Correlatie van factoren geassocieerd met sociaal-economische status aan behandel-effect.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel mensen met de ziekte van Parkinson (PD), in ons centrum geschat op 20%, ontwikkelen een progressieve resistentie tegen levodopa, de belangrijkste medicamenteuze behandeling van PD. Deze personen verliezen geleidelijk hun reactie op levodopa en ontwikkelen een aberrante respons met vertraagd effect en onvoorspelbare fluctuaties. Recent zijn twee enzymatische mechanismen ontdekt die hiervoor (gedeeltelijk) verantwoordelijk zouden kunnen zijn: 1) afbraak van levodopa door bacterieel tyrosinedecarboxylase (TDC), een enzym dat normaliter tyrosine in voeding decarboxyleert maar dat ook levodopa kan

decarboxyleren. In vergelijking met gezonde personen worden bij PD-patiënten dikwijls veranderingen gevonden in de samenstelling van hun darmmicrobioom, waaronder een toename in Akkermansia, Lactobacillus en Bifidobacterium en een afname in Prevotella. Hiervan is Lactobacillus brevis TDC-producerend.

Daarnaast kan een opstapeling van bacterieel TDC in de dunne darm optreden in de context van small-intestinal bacterial overgrowth (SIBO), waarvoor PD-patiënten een verhoogd risico hebben. Het optreden van SIBO is beschreven bij 46% van de PD-patiënten. Bacterieel TDC heeft de potentie om levodopa prematuur te metaboliseren, waarmee de biologische beschikbaarheid en het effect van levodopa ingeperkt worden.

2) paradoxale inductie van de activiteit van het enzym aromatisch-L-aminozuurdecarboxylase (AADC) bij chronische gebruikers van de combinatie van levodopa met een perifere decarboxylaseremmer (PDI). AADC zet normaliter levodopa om in dopamine, dat niet in staat is om de bloed-hersenbarrière te passeren. Daarom wordt, in een therapeutische setting, levodopa gecombineerd met een PDI, die AADC perifeer remt. Dit leidt tot een grote toename van de biologische beschikbaarheid van levodopa in de hersenen. Onderzoek heeft evenwel uitgewezen dat chronisch gebruik van levodopa/PDI kan leiden tot een paradoxale inductie van AADC-activiteit, waardoor er premature afbraak van levodopa plaatsvindt en de biologische beschikbaarheid en het effect beperkt worden.

Wetenschappelijke onderzoeken die een mogelijke relatie onderzoeken tussen enerzijds TDC- en AADC-activiteit, en anderzijds klinische kenmerken van PD-patiënten, waren tot nu toe klein en/of onderzochten een beperkt aantal variabelen. In een separaat onderzoek gebruiken we het grote (n=520) cohort van de Parkinson Op Maat (POM) studie om dit verband te onderzoeken. Het POM-cohort bestaat evenwel geheel uit personen bij wie de diagnose PD relatief recent is (tot 5 jaar voor inclusie). Levodoparesistentie doet zich waarschijnlijk vaker voor in een later ziektestadium. Daarom is een onderzoekspopulatie nodig met verder gevorderde PD.

Zoals hierboven uitgelegd is inmiddels goed beschreven dat mensen met PD een andere samenstelling van het darmmicrobioom hebben dan gezonde individuen. Sterker nog, een veranderd darmmicrobioom is wellicht een vereiste voor het ontwikkelen van PD. Recentelijk werden bovendien aanwijzingen gevonden dat er binnen PD-patiënten verschillen zijn in microbioomsamenstelling tussen patiënten met en zonder motore complicaties. Dit houdt wellicht verband met bacteriële TDC-productie. Sociaal-economische status lijkt een mogelijke risicofactor te zijn voor een veranderd darmmicrobioom. Gezien het bovenstaande zou dit het risico kunnen beïnvloeden op het ontwikkelen van PD en/of het risico van het ontwikkelen van motore complicaties van PD. Data en biomaterialen uit dit cross-sectionele onderzoek kunnen gebruikt worden om de relatie verder te onderzoeken tussen darmmicrobioom enerzijds, en TDC-activiteit, motore complicaties en sociaal-economische status anderzijds.

Doel van het onderzoek

Primair doel: bepalen van de prevalentie van verhoogde TDC-activiteit in feces

en verhoogde AADC-activiteit in serum bij patiënten met gevorderde PD.

Secundaire doelen:

- Correleren van TDC- en AADC-activiteit aan klinische parameters
- Correleren van de mate van aanwezigheid van TDC-producerende bacteriën bij patiënten met gevorderde PD aan TDC-activiteit
- Correleren van de mate van aanwezigheid van TDC-producerende bacteriën bij patiënten met gevorderde PD aan verminderde levodoparespons / motore complicaties;
- Correleren van de mate van aanwezigheid van TDC-producerende bacteriën bij patiënten met gevorderde PD aan sociaal-economische status, en daarmee het correleren van sociaal-economische status aan responsfluctuaties.

Onderzoeksopzet

Cross-sectioneel, observationeel met invasieve metingen.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel in een afzonderlijke studie AADC- en TDC-activiteit, en hun klinische correlaten, zullen worden geanalyseerd in reeds aanwezige data en biomaterialen, zijn deze afkomstig van patiënten met een recente PD-diagnose. Er zijn aanwijzingen dat verhoogde enzymactiviteit, en aanverwante levodoparesistentie, vooral optreden bij patiënten met verder gevorderde PD. Een nieuw onderzoek is derhalve noodzakelijk om dit te onderzoeken, teneinde een betere externe validiteit te bereiken voor de PD-populatie als geheel. De risico's die met dit onderzoek geassocieerd zijn, worden als verwaarloosbaar laag ingeschat (zoals een minimaal risico op complicaties van venapunctie). Er zijn geen specifieke baten voor de onderzoeksdeelnemers. Mogelijke onbedoelde voordelen kunnen zijn: OFF/ON-scoring kan deelnemers meer inzicht geven in het effect dat levodopa op hun symptomen heeft, en het resultaat van hun enzymmetingen (als zij hier de uitslagen van wensen te ontvangen) kan hen inzicht geven in een reden voor hun respons op levodopa (of het uitblijven daarvan). Voor externe deelnemers bij wie er onzekerheid is over de juistheid van hun diagnose geldt daarnaast dat zij meer diagnostische zekerheid kunnen krijgen door het screeningsbezoek.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4

NIJMEGEN 6525 GC
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
NIJMEGEN 6525 GC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Deelnemer heeft de ziekte van Parkinson met een duur van minimaal 5 jaar, gedefinieerd als de tijd vanaf de diagnosticering door een neuroloog;
- Deelnemer is een volwassene, minstens 25 jaar oud;
- Deelnemer kan Nederlands lezen en begrijpen;
- Deelnemer heeft Informed Consent gegeven middels de door de METC goedgekeurde proefpersoneninformatie en toestemmingsformulier;
- Deelnemer is bereid, bekwaam, en in staat tot medewerking aan alle aspecten van het protocol, inclusief het niet innemen van parkinsonmedicatie gedurende een 12-urige periode, en het verzamelen van biomaterialen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Comorbiditeiten die de interpretatie van parkinsonsymptomen beperken, zoals bijkomende problemen van het bewegingsapparaat, naar oordeel van de

onderzoekers;

- Significante twijfel over de juistheid van de diagnose parkinson, naar oordeel van de onderzoekers;
- Niet in staat tot staan of lopen zonder ondersteuning van een ander persoon (loophulpmiddelen zijn geen exclusie criterium);
- Nooit levodopa hebben gebruikt;
- Geen huidig gebruik van levodopa vanwege een gebrek aan effect, ondanks het nooit gebruikt hebben van minimaal 600mg/dag gedurende minimaal 1 maand;
- Gedocumenteerde allergie of contraïndicatie voor levodopa of benserazide;
- Gedocumenteerde ernstige en hinderlijke dyskinesieën op levodopa, van dien aard dat levodopabehandeling gestaakt werd;
- Huidige zwangerschap of borstvoeding;
- Comorbiditeit met primaire gastrointestinale pathologie die geassocieerd is met veranderde intestinale microbiota en/of veranderde absorptie (zoals inflammatoire darmziekte, coeliakie, colorectaalcarcinoom);
- Antibioticagebruik op enig moment in de 12 maanden voorafgaand aan het kliniekbezoek;
- Huidige of recente (minder dan 1 maand voorafgaand aan het kliniekbezoek) gebruik van (niet-parkinson) medicatie waarvan bekend is, of vermoedt wordt, dat deze AADC-activiteit beïnvloedt, waaronder amfetamine, dexamethason, dopaminereceptorantagonisten, monoamineoxidaseremmers (waaronder MAO-B-remmers die soms voor behandeling van parkinson worden gebruikt), prostaglandine E2 en vigabatrine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 24-07-2023

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2023

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
ClinicalTrials.gov	NCT05558787
CCMO	NL82727.091.22