

Levodopa bij patienten met vroege ziekte van Parkinson;LEAP-5Y-study: Vervolg onderzoek op studie naar levodopa bij patienten met vroege ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 25-02-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Onderzoeken of vroege levodopa-behandeling van de zvp op langere termijn extra verbetering geeft van symptomen en beperkingen en leidt tot een grotere, blijvende deelname aan het arbeidsproces en minder gebruik van zorg, belasting voor mantelzorgers...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55477

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Levodopa bij patienten met vroege ziekte van Parkinson;LEAP-5Y-study:
LEAP-5Y-studie

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Doelmatigheidsonderzoek ZonMw, GE Healthcare, Internationaal Parkinson Fonds en Kinetics Foundation;

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LEAP-5Y-study:, Levodopa, Observationele follow-up studie, Parkinson, Randomized delayed start design, Vroege behandeling, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil van de totale Unified Parkinson's Disease Rating Scale-scores (UPDRS) tussen de vroege en late behandelgroep na 80 weken.

Diagnostische accuratesse substudie:

De primaire uitkomstmaat is de diagnostische accuratesse van de verschillende parameters van het neurologisch onderzoek vergeleken met de uitslag van de DAT SPECT.

LEAP-5Y-study:

Het verschil tussen de gemiddelde totale UPDRS score van de vroege- en de late behandel groep van de LEAP-studie, gemeten 5 jaar na start van de LEAP-studie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de progressie van symptomen in fase 1 en 2, AMC Linear Disability Score (ALDS); 'between-group' verschil in totale UPDRS na 80 weken en de progressie van UPDRS-scores tijdens fase 1 en 2 bij patienten die

de studie 'per protocol' doorliepen; 'between-group' verschil in totale UPDRS na 80 weken en de progressie van UPDRS-scores tijdens fase 1 en 2 bij patienten de hoogste quartiel van scores bij baseline die de studie 'per protocol' doorliepen; aantal patienten die extra medicatie nodig hadden; cognitieve stoornissen (MMSE); depressie (BDI-II); ervaren kwaliteit van leven (EQ-5D); arbeidsparticipatie, gebruik van hulp; belasting van mantelzorgers; kosten; aantal patienten die zich teruggetrokken hebben uit de studie dan wel 'lost to follow-up' zijn; dyskinesien; levodopa-geïnduceerde motorresponse fluctuaties, bijwerkingen

LEAP-5Y-study:

- Progressie van symptomen tussen 80 weken en 5 jaar na start van de LEAP-studie van de vroege start groep vergeleken met de late start groep
- Verschil in levodopa geïnduceerde motorische respons fluctuaties tussen de vroege- en de late start groep 5 jaar na start van de LEAP-studie gemeten met deel IV van de MDS-UPDRS
- Verschil in het gebruik van medicatie in het kader van de ZvP en corresponderende levodopa equivalente dosis (LED), tussen de vroege- en late start groep, 5 jaar na begin van de LEAP-studie
- Non-motor symptomen, 5 jaar na start van de LEAP-studie (gemeten middels de SCOPA-Aut en de MDS-UPDRS deel I)
- Cognitie (gemeten met de MoCA)
- Klinische diagnose (ZvP of een andere bewegingsstoornis) 5 jaar na begin van

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor de ziekte van Parkinson (zvP) zijn er geen curatieve behandelopties. Speerpunt van de behandeling is dopamine-vervanging door ofwel de dopamine-precursor levodopa - met daarbij een perifere decarboxylase remmer - of met direct werkende dopamine receptor-agonisten. Daarnaast is er geen wetenschappelijke onderbouwing wanneer en hoe medicatie gestart moet worden. De huidige CBO-richtlijnen geven aan te starten met behandeling wanneer er beperkingen in het dagelijks leven optreden. De resultaten van verschillende studies suggereren dat vroege behandeling echter mogelijk een - tot dusverre niet herkend - gunstig lange termijn effect heeft op de symptomen van de ziekte van Parkinson.

Diagnostische accuratesse substudie:

De diagnose ziekte van Parkinson wordt gesteld op grond van het klinische beeld. In de literatuur blijkt echter dat in gespecialiseerde bewegingstoornissen centra in 6 tot 25% de diagnose foutief wordt gesteld. Algemeen neurologen doen dit in ongeveer 15 tot 25%. De foutieve diagnose kan zowel fout positief of fout negatief zijn. Gezien het langzame beloop van de ziekte van Parkinson en gerelateerde aandoeningen kan het lang duren voordat dit herkend wordt.

LEAP-5Y-study:

In 2011 startte de 'Levodopa bij vroege ziekte van Parkinson'-studie (LEAP-studie) om te onderzoeken of er een ziekte modifierend effect is van levodopa bij de ZvP. Patienten werden gerandomiseerd tussen meteen starten met levodopa/carbidopa 100/25 mg drie maal daags voor 80 weken of placebo voor 40 weken gevolgd door levodopa/carbidopa 100/25 mg drie maal daags voor 40 weken. Er nog niets bekend over het effect van het starten van levodopa bij vroege ziekte van Parkinson na een follow-up termijn van 40 weken. Ongeacht de uitkomst van de LEAP-studie is het gezien het chronische en progressieve karakter van de ZvP belangrijk om een langere follow-up te verrichten van de patienten in de LEAP-studie. Langere follow-up is nodig om te onderzoeken of er een ziekte modifierend effect is van levodopa bij vroege ZvP op de langere termijn. Daarbij is langere follow-up is gewenst om mogelijke bijwerkingen te onderzoeken die vooral op de langere termijn optreden.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of vroege levodopa-behandeling van de zvP op langere termijn extra

verbetering

geeft van symptomen en beperkingen en leidt tot een grotere, blijvende deelname aan het arbeidsproces en minder gebruik van zorg, belasting voor mantelzorgers en ziekte-gerelateerde kosten. Ook zal de kosten-effectiviteit en doelmatigheid van behandeling met levodopa worden onderzocht.

Diagnostische accuratesse substudie:

Het doel van de studie is om de diagnostische accuratesse te bepalen van een uitgebreid neurologisch onderzoek (index test) vergeleken met een DAT SPECT scan (referentie test).

LEAP-5Y-study:

Onderzoeken of de vroege start van levodopa bij de zvp een voordelig ziekte modifierend effect heeft na 5 jaar, gemeten door middel van zvp symptomen. Ook zullen wij de levodopa geïnduceerde motore respons fluctuaties, de kwantiteit aan dopaminerge medicatie die patiënten gebruiken, de non-motore symptomen en geheugenproblemen onderzoeken na 5 jaar.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd *delayed start*, dubbelblind en placebo-gecontroleerd multi-center onderzoek.

Diagnostische accuratesse substudie:

De studie is een dubbelblind diagnostische accuratesse studie

LEAP-5Y-study:

Observationele follow-up studie van een gerandomiseerd, 'delayed-start', dubbelblind, placebo-gecontroleerd multicenter onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen 40 weken levodopa/carbidopa 100/25 mg 3dd (inclusief 2 weken opbouwschema) of placebo 3dd (fase 1). Daarna zullen alle patiënten 40 weken levodopa/carbidopa 100/25 mg 3dd krijgen, inclusief 2 weken opbouwschema voor de placebo-groep (fase 2). Er zijn 8 meetmomenten; de beginmeting en na 4, 22, 40, 44, 56, 68 en 80 weken. Diagnostische accuratesse substudie: 150 patiënten krijgen een uitgebreid neurologisch onderzoek, wat op film wordt vastgelegd. Een committee van 6 bewegingsoornissen expert-neurologen zullen de video's beoordelen. Vervolgens krijgen 150 patiënten een DAT SPECT scan. Na 80 weken follow-up zullen de patiënten met een initeel normale DAT SPECT scan herscand worden. LEAP-5Y-study: Niet van toepassing.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten leggen 8 bezoeken af, die ongeveer 2,5 uur zullen duren: de

totale tijdsbelasting zal daarom ongeveer 20 uur bedragen in 80 weken. Voorts wordt er bij aanvang van het onderzoek eenmalig 21 ml bloed afgenomen. Op de middellange termijn kunnen dyskinesiën ontstaan: zo is na 5 jaar behandeling met levodopa het risico op het ontwikkelen van dyskinesiën ongeveer 40%: veel patiënten geven echter aan dat zij het hebben van dyskinesien prefereren boven geen behandeling met levodopa. Een paar procent van de patiënten ontwikkelt gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken) gedurende enkele dagen na het starten van levodopa.

Diagnostische accuratesse substudie:

De 150 deelnemers zullen een extra bezoek aan het ziekenhuis maken voor het maken van de DAT SPECT scan.

LEAP-5Y-study:

Er is voor proefpersonen geen risico verbonden aan deelname aan deze observationele follow-up studie. Wel bestaat er de tijdsbelasting van twee bezoeken van 2 uur waar scoringslijsten worden afgenomen. Het telefonisch afnemen (7 en 10 jaar na inclusie) van vragenlijsten duurt per keer 10 min. Het onderzoek levert de deelnemende patienten zelf geen direct voordeel op. Echter kan het onderzoek belangrijke gegevens opleveren over de manier waarop de ziekte van Parkinson behandeld moet worden in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam Zuidoost 1100 DD
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam Zuidoost 1100 DD
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)

- * idiopathische ziekte van Parkinson met bradykinesie en tenminste twee van de volgende symptomen:; rusttremor, rigiditeit, asymmetrie;
- * nieuw gediagnosticeerde ziekte van Parkinson in de afgelopen twee jaar;
- * leeftijd $\geq$ 30 jaar;
- * levensverwachting van meer dan twee jaar;
- * geen beperkingen in het dagelijks leven waarvoor de patient PD-medicatie nodig heeft., LEAP-5Y-study:
- * Deelname aan de LEAP-studie
- * Patienten die toestemming gaven om gecontacteerd te worden over een vervolg onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * tremor als belangrijkste symptoom zoals:
 - Ernstige rusttremor die bijna continu aanwezig is
 - Tremor van matige tot grote amplitude met als gevolg functionele beperkingen (bijvoorbeeld belemmerend bij eten)
- * cognitieve beperkingen, i.e., Mini Mental State Examination (MMSE) van 23 punten of lager;
- * diagnose depressie door een psychiater in het afgelopen jaar;
- * > 28 punten op de Beck Depression Scale II (BDI-II);
- * psychose in voorgeschiedenis;
- * glaucoom in voorgeschiedenis;
- * voorgaande behandeling met medicatie voor symptomen van de ziekte van Parkinson, bijvoorbeeld: levodopa, dopamine-agonist, Monoamine-oxidase B-remmer, catechol-O-methyl transferase-remmer or amantadine;
- * aanwezigheid van of tekenen wijzend op een atypische of secundaire oorzaak van parkinsonisme zoals:

- * medicatie die parkinsonisme kan veroorzaken (bijvoorbeeld metoclopramide, cinarizine, anti-psychotica, natrium-valproaat, lithium, amiodarone);
- * metabole stoornissen (bijvoorbeeld ziekte van Wilson);
- * encephalitis;
- * vasculair parkinsonisme;
- * multipele hoofd-traumata;, * onbehandeld gesloten kamerhoekglaucoom
- * alcoholmisbruik;
- * zwangerschap;
- * wettelijk handelsonbekwame volwassenen;
- * onvermogen om schriftelijk informed consent te verlenen., LEAP-5Y-study:
- * wettelijk handelsonbekwame volwassenen
- * onvermogen om schriftelijk informed consent te verlenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-08-2011
Aantal proefpersonen:	446
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Levodopa/carbidopa
Generieke naam:	Levodopa/carbidopa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2021
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
EudraCT	EUCTR2011-000678-72-NL
Ander register	ISRTCN30518857
CCMO	NL35778.018.11