

Bijlage D

Aanbevelingen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek in het kader van een kennisleemteanalyse, behorend bij de Multidisciplinaire Richtlijn Ziekte van Parkinson

Datum: 17 december 2009

Samenstellers:

Hans de Beer (CBO)

Bas Bloem (NVN)

Teus van Laar (NVN)

Else Poot (LEVV)

met bijdragen van leden van de centrale werkgroep

Algemeen (de grote uitdagingen):

- Meer onderzoek is nodig naar de rol van bekende erfelijke factoren in de etiologie van de ziekte van Parkinson, ook in relatie tot bevorderende omgevingsfactoren (zoals gifstoffen) of juist beschermende factoren (zoals roken of koffie), en naar het vinden van nieuwe erfelijke factoren, eveneens in relatie tot omgevingsfactoren.
- Hoe kan de diagnostiek van de vroegste fase van de ziekte van Parkinson in de eerste lijn bevorderd worden?
- Welk diagnostisch algoritme (welke onderzoeksmethoden; en in welke volgorde) draagt optimaal bij aan het klinisch onderscheid tussen de ziekte van Parkinson en de atypische parkinsonismen in een vroege fase?
- Welke factoren kunnen het beloop (snelheid van progressie) van de ziekte van Parkinson voorspellen?
- Welk geneesmiddel, indien gestart in een vroege fase, levert gerekend over het gehele ziektebeloop netto de meeste winst op voor patiënten met de ziekte van Parkinson?
- Welke geneesmiddel is in staat een klinisch relevante mate van neuroprotectie te bereiken bij de ziekte van Parkinson?
- Welke patiënten zijn het meest gebaat bij welke vorm van diepe hersenchirurgie?
- Wat is het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en doelmatigheid van paramedische interventies bij de ziekte van Parkinson (onder andere fysiotherapie, ergotherapie, logopedie)?
- Wat is het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en doelmatigheid van multidisciplinaire interventies bij de ziekte van Parkinson?

Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

In deze paragraaf wordt een aantal onderzoeksvragen beschreven die prioriteit verdienen.

Vraag 1: Welke agentia met pre-klinische eigenschappen van neuroprotectie in Parkinson modelstudies hebben klinisch relevante effecten (verbetering van totale UPDRS-score) bij patiënten in de vroege fase van de ziekte van Parkinson? Relevante agentia zijn: cafeïne, co-enzym Q10, creatine, GM1-ganglioside, GPI-1485, minocycline, nicotine, oestrogeen, MAO-B remmers en dopamine agonisten. Ieder verondersteld neuroprotectief agens zou in een dubbelblind uitgevoerde placebogecontroleerde of trial met een verlate start als onderzoeksontwerp moeten worden getest.

Momenteel is er geen agens dat de progressie van de ziekte van Parkinson vertraagt. Patiënten hebben erg veel belangstelling voor dit onderwerp.

Vraag 2: Welke mensen met Parkinson gerelateerde dementie hebben baat bij cholinesteraseremmers (Donepezil, rivastigmine, galantamine) en/of memantine? Deze vraag heeft twee onderdelen, namelijk a) welke patiënten met Parkinson reageren op cholinesteraseremmers en b) wat is de klinische relevantie van een mogelijk effect. Onderzoek zou moeten plaatsvinden door middel van placebogecontroleerde RCTs waarbij als uitkomstmaten gelden: verandering van cognitief functioneren, van score op een stress schaal, of van score op een neuropsychiatrische vragenlijst.

Een recente grote RCT waarin het effect van toediening van rivastigmine werd onderzocht bij Parkinson patiënten met dementie liet verbeteringen zien in primaire en secundaire eindpunten maar de klinische relevantie van dit effect is nog onzeker.

Vraag 3: Leidt vroegbehandeling van milde tot matige depressie bij patiënten met Parkinson met een antidepressivum (een SSRI) tot een minder ernstige depressie later?

Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol) en depressiescores op geaccepteerde depressieschalen.

De richtlijncommissie beveelt een studie aan waarin Parkinson patiënten die in de tweede lijn worden behandeld worden gescreend op het voorkomen van milde tot matige depressie; een diagnose die tot op heden vaak wordt gemist.

Vraag 4: Zijn ondersteunende therapieën bij patiënten met de ziekte van Parkinson kosteneffectief?

(a) Is fysiotherapie kosteneffectief? Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij fysiotherapie wordt vergeleken met een adequate placebo-behandeling. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten als evenwicht, wijze van lopen, houding, grip en bereik, en gezondheidseconomische parameters. Een uitdaging is het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten die recht doen aan het complexe multifactoriële karakter van fysiotherapie en die een goede reflectie zijn van de gegeven fysiotherapeutische interventie.

Voor het nut van fysiotherapie bestaat beperkt bewijs. Veel patiënten ervaren het echter als effectief. Veel patiënten worden momenteel voor fysiotherapeutische behandeling verwezen en ondergaan vaak langdurige behandelingen, terwijl weinig zekerheid over de waarde van fysiotherapie op de lange termijn bestaat. In toekomstig onderzoek moet worden nagegaan welke componenten van fysiotherapie effectief zijn, welke patiënten baat hebben bij fysiotherapie, en in welke fasen van de ziekte fysiotherapie effectief is.

(b) Is ergotherapie kosteneffectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij ergotherapie wordt vergeleken met geen behandeling. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), participatie (IPA), ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten en gezondheidseconomische parameters. Een uitdaging is het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten die recht doen aan het complexe multifactoriële karakter van ergotherapie en die een goede reflectie zijn van de gegeven ergotherapeutische interventie voor zowel de patiënt als de mantelzorger.

Voor het nut van ergotherapie bestaat beperkt bewijs. Er is een gebrek aan kwalitatief goede studies op dit terrein. Patiënten die behandeld worden ervaren het echter als effectief. Momenteel worden echter niet veel patiënten verwezen voor ergotherapeutische behandeling, en mogelijk is sprake van onderbehandeling. Er bestaat weinig zekerheid over de waarde van ergotherapie op de korte en lange termijn. In toekomstig onderzoek moet worden nagegaan welke componenten van ergotherapie effectief zijn, en voor welke patiënten.

(c) Is spraak- en taaltherapie kosteneffectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij spraak- en taaltherapie wordt vergeleken met geen behandeling. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), uitkomstmaten voor begripelijkheid van de communicatie, ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten en gezondheidseconomische parameters. Een uitdaging is het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten die een goede reflectie zijn van de gegeven logopedische interventie.

Voor het nut van spraak- en taaltherapie bestaat beperkt bewijs. Patiënten die behandeld worden ervaren het echter als effectief. In toekomstig onderzoek moet worden nagegaan welke componenten van spraak- en taaltherapie effectief zijn, en voor welke patiënten.

Vraag 5: Welke diagnostische onderzoeken zijn in welke volgorde voor het vaststellen van de ziekte van Parkinson nuttig en kosteneffectief? Welke potentiële biomarkers zijn nuttig en

kosteneffectief voor het vaststellen van de ziekte van Parkinson alsmede voor het vaststellen van de progressie van de ziekte van Parkinson?

Deze diagnostische onderzoeken hebben betrekking op vroegdiagnostiek in de 1^e lijn, op vroege differentiële diagnostiek in de 2^e en 3^e lijn. Het gaat hier om bestaande en nieuwe diagnostische tests om de ziekte van Parkinson te onderscheiden van een niet-parkinsonisme (normaal en essentiële tremor) en andere parkinsonismen (zoals onder andere PSP, MSA, corticobasale degeneratie). Voorts gaat het om biomarkers waarmee de ziekte van Parkinson vastgesteld kan worden, en waarmee de progressie van de ziekte van Parkinson kan worden voorspeld en gevolgd. Relevante uitkomstmaten zijn specificiteit, sensitiviteit, negatieve en positieve voorspellende waarde.

De ziekte van Parkinson is waarschijnlijk het beste herkenbaar als een ziekte van de motoriek. Bij het zoeken naar biomarkers en vroege detectoren dient derhalve ook gekeken te worden naar het motorisch gedrag, en niet alleen naar scans of laboratorium bepalingen (cf Alzheimer: geheugentests zijn de gevoeligste predictoren, gevoeliger dan beeldvorming of biochemische bepalingen).

Het debat waarmee biomarkers om de progressie van de ziekte van Parkinson te volgen is omgeven, onderstreept de behoefte aan meer studies op dit terrein. Meer studies over bestaande technieken zoals MRI, SPECT and PET zijn nodig en aan de ontwikkeling van nieuwe potentiële markers is dringend behoefte.

Parkinsonverpleegkundige

Vraag 6: Is de inzet van een parkinsonverpleegkundige bij patiënten met de ziekte van Parkinson (kosten)effectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij de inzet van een parkinsonverpleegkundige wordt vergeleken met de inzet van geen parkinsonverpleegkundige. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten (waaronder therapietrouw, angst en depressie), tevredenheid van zowel patiënten als mantelzorgers en gezondheidseconomische parameters. Het is van belang dat de taken van de parkinsonverpleegkundige worden gedocumenteerd dan wel worden gecontroleerd.

Voor de inzet van de parkinsonverpleegkundige bestaat beperkt bewijs in Engelse studies. Er is ook een Engelse studie waarin patiënten aangeven tevreden te zijn over de inzet van een parkinsonverpleegkundige.

1 Algemene onderzoeksaanbevelingen

Deze onderzoeksaanbevelingen zijn aanvullend op de hiervoor beschreven prioritaire onderzoeksaanbevelingen. Het betrof daar leemten in kennis die de richtlijncommissie heeft herkend naar aanleiding van het literatuuronderzoek. Het volgende betreft brede terreinen voor toekomstig onderzoek.

2 Methodologie

Veel studies die in de richtlijn zijn besproken hadden methodologische beperkingen. De volgende onderwerpen zouden bij het opzetten van trials moeten worden overwogen:

- Berekening van de vereiste studieomvang behoort plaats te vinden voor de studie start om te verzekeren dat voldoende aantallen patiënten worden geïncludeerd teneinde foutnegatieve conclusies te voorkomen.

- Goede diagnostische criteria (zoals de UK Brain Bank criteria of de Gelb criteria) dienen gebruikt te worden om te verzekeren dat alle in onderzoek geïnccludeerde proefpersonen idiopathische Parkinson hebben.
- In trials behoort een meer representatief spectrum van patiënten met de ziekte van Parkinson te worden geïnccludeerd, in het bijzonder de ouderen en degenen met comorbiditeit.
- Uitkomstmaten behoren ook kwaliteit van leven te omvatten alsmede gezondheidseconomische parameters.
- Patiënten behoren gedurende een langere periode te worden gevolgd.
- Er behoort een intention-to-treat analyse van de data van alle gerandomiseerde patiënten te worden uitgevoerd.
- De gerapporteerde resultaten moeten voldoen aan de CONSORT standaarden.

2.1 Diagnose

Bij de ontwikkeling van diagnostische tests voor de ziekte van Parkinson in de toekomst, moet het onderzoeksontwerp worden verbeterd zoals:

- blinding van onderzoekers
- vaststellen van bestaande gevallen, dan vaststellen van nieuw gediagnosticeerde gevallen met prospectieve follow-up
- rapportage van adequate statistische maten zoals sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarden.

Meer onderzoek is nodig om het nut van MRI (inclusief de vele nieuwe onderzoeksvarianten zoals magnetische resonantie volumetrie), MRS, PET, MIBZSPECT, IBZM-SPECT, transcraniële ultrasound, hersenvocht onderzoek en geurtesten als diagnostische gereedschappen voor het differentiëren tussen Parkinson patiënten en controles vast te stellen. Veel van deze onderzoeken zijn duur en beperkt beschikbaar. Het zou bijzonder nuttig zijn om goedkope tests te hebben voor Parkinson, gebaseerd op in serum of hersenvocht aanwezige biomarkers, of meer geavanceerde tests aan bed; bij voorbeeld bepalen van reukzin, oogbeweging, neuropsychologisch testen en gedetailleerde analyse van bewegingen.

De mogelijkheid om twee of meer diagnostische tests te combineren teneinde de accuratesse te vergroten zou moeten worden onderzocht. Daarnaast zouden verschillende beloftevolle diagnostische tests moeten worden vergeleken (bijvoorbeeld SPECT scanning met objectieve geuridentificatie). Er is dringend behoefte aan een gevalideerd diagnostisch algoritme (welke onderzoeksmethoden; en in welke volgorde) optimaal bijdraagt aan het klinisch onderscheid tussen de ziekte van Parkinson en de atypische parkinsonismen, in een vroege fase van de ziekte.

3 Neuroprotectie

Aan het onderzoeksontwerp van neuroprotectie trials dient de nodige aandacht te worden geschonken om in het verleden gemaakte fouten te vermijden. Vanuit een maatschappelijk perspectief zou het kosteneffectiever zijn om de progressie van Parkinson te stoppen of te vertragen dan het symptomatisch behandelen voort te zetten.

Methoden om het onderzoeksontwerp van neuroprotectietrials te verbeteren:

- Washout van medicatie aan het einde van de trial dient te worden verlengd of er moet een trial worden gedaan met patiënten die geen symptomatische medicatie behoeven (d.w.z. in de zeer vroege fase van de ziekte).

- Nieuwe longitudinale clinicopathologische studies zijn nodig om de uiteindelijke diagnose en prognose van patiënten met een aanvankelijke klinische diagnose van de ziekte van Parkinson én bij wie SPECT en/of PET een normaal beeld laat zien, te evalueren.
- Verkeerde diagnosestelling moeten in ogenschouw worden genomen wanneer de vereiste studiegrootte wordt berekend.
- Met grotere en langer lopende studies kunnen wellicht meer klinisch relevante effecten worden aangetoond.
- Standaardisatie van beeldvorming met 'blinde' evaluatie van resultaten moet verbeterd worden.
- Er dient herhaald beeldvorming plaats te vinden na dosistitratie en na het stoppen van de medicatie aan het einde van een trial.
- Als het voorspelde therapeutische effect gering is, dienen trials groter (in de orde grootte van duizenden patiënten) te zijn.
- In de vroege fase van de ziekte dienen grote langer lopende pragmatische trials te worden opgezet die de praktijk van alledag weerspiegelt en met kwaliteit van leven en gezondheidseconomische parameters als uitkomstmaten.
- Het goed beoordelen of een statistisch significant effect ook een klinische relevantie heeft.

4 Symptomatische therapie

Nieuwe klinische trials, waarin de effectiviteit van symptomatische therapie bij de ziekte van Parkinson wordt onderzocht, dienen langer te lopen en groter te zijn dan in het verleden om betrouwbaarder informatie te verschaffen over de langetermijn effecten van behandeling. In zulke trials moeten robuuste klinische criteria voor de diagnose van de ziekte van Parkinson toegepast. De resultaten moeten gerapporteerd worden op intention-to-treat basis conform CONSORT richtlijnen.

Met betrekking tot cross-over trials dienen de resultaten van de eerste helft van de studie afzonderlijk van de overall resultaten te worden gerapporteerd; er moet een voldoende lange washout periode worden gehanteerd ter voorkoming van carry-over effecten.

Er zijn meer data nodig met betrekking tot de relatieve effectiviteit en veiligheid van de meest gebruikte symptomatische therapieën in de vroege fase van de ziekte van Parkinson, in het bijzonder over levodopa, dopamine agonisten, amantadine, anticholinergica and MAOB remmers in termen van kwaliteit van leven en gezondheidseconomische parameters. Meer inzicht is nodig in de vraag welk geneesmiddel, indien gestart in een vroege fase, levert gerekend over het gehele ziektebeloop netto de meeste winst op voor patiënten met de ziekte van Parkinson?

In het onderzoek naar de betekenis van het toevoegen van een agonist, COMT remmer of MAO-B remmer kunnen n=1-trials een belangrijke rol spelen

Clinici hebben behoefte aan meer informatie over de comparatieve effectiviteit en veiligheid van adjuvante therapieën in de late fase van de ziekte van Parkinson wanneer met levodopa is gestart en motorische complicaties zich hebben ontwikkeld. Er is onvoldoende informatie waarop een beslissing gebaseerd kan worden ten aanzien van de vraag of een dopamine agonist, een COMT-remmer of een MAOB-remmer moet worden toegevoegd. Ook is behoefte aan een relatieve plaatsbepaling van derdelijnsbehandelingen voor patiënten met ernstige response fluctuaties: diepe hersenchirurgie; transdermale toediening van apomorfine; en intraduodenale toediening van levodopa gel.

4.1 Niet-motorische kenmerken

Depressie komt veelvuldig voor bij de ziekte van Parkinson. Meer onderzoek is nodig om:

- geschikte wegen te vinden om te screenen op milde depressie onder klinische patiënten
- informatie te verkrijgen over de waarde van cognitieve gedragstherapie
- meer trialinformatie te verkrijgen over de effectiviteit en veiligheid van SSRIs en andere moderne antidepressiva, enerzijds in het bestrijden van een depressie, anderzijds in het voorkomen van recidief of ernstiger depressies in de toekomst.

Meer onderzoek is nodig om de rol te evalueren van elektroconvulsie wanneer van een depressie sprake is waarbij medicatie en cognitieve gedragstherapie geen soelaas bieden. Additionele trials behoren te worden uitgevoerd met agentia die een positief effect op het geheugen hebben bij Parkinson gerelateerde dementie. Er zijn trials nodig waarin de effecten van atypische antipsychotica worden vergeleken met die van agentia met een geheugenbevorderend effect bij Parkinson gerelateerde agentia.

Daarnaast is meer onderzoek nodig om behandelingen te evalueren voor de verhoogde valneiging, extreme slaperigheid overdag, obstipatie, verstoord functioneren van de blaas, autonome disfunctie (inclusief seksuele problematiek), en Parkinson gerelateerde REM-slaapstoornis.

4.2 Andere belangrijke interventies

Teneinde meer bewijs te verzamelen voor het belang van fysiotherapie als ondersteunende therapie zouden nieuwe studies als grote, goed opgezette trials moeten worden verricht om te onderzoeken:

- wat het optimale moment is voor verwijzing naar paramedici, zoals een fysiotherapeut
- welke voordelen lichamelijke oefening tijdens de verschillende ziektestadia oplevert voor het handhaven van de capaciteit om te bewegen
- welke rol het optimaliseren van de fysieke capaciteit heeft voor het vertragen van het optreden van bewegingsbeperkingen
- wat de effectiviteit is van fysiotherapie in het kader van valpreventie
- welke voordelen fysiotherapie oplevert als het gaat om het zelfvertrouwen om te bewegen
- inzicht te krijgen in welke fysiotherapeutische interventies wanneer effectief zijn bij welke patiëntengroepen (types). Dit kan een start zijn voor functionele prognoses.
- functionele prognosis.
- Wat de optimale duur en frequentie is van fysiotherapeutische interventies
- De effectiviteit van fysiotherapie ten aanzien van de (veilige) uitvoer van dubbeltaken en manuele activiteiten
- welke baten multi- en interdisciplinaire interventies opleveren voor de kwaliteit van leven van zowel patiënten als hun familie en verzorgers

Ook zijn er grote, goed opgezette trials nodig om de impact van ergotherapie te evalueren bij mensen met de ziekte van Parkinson, inclusief grote, goed opgezette trials om te bepalen:

- wat het optimale moment is voor verwijzing naar een ergotherapeut. Hierbij kan gedacht worden aan het ontwikkelen van een sensitief en specifiek verwijsinstrument waarbij met een aantal kernvragen op activiteiten en participatieniveau de indicatie voor ergotherapie bij de ziekte van Parkinson aangegeven kan worden en wat gebruikt kan worden door de arts of Parkinsonverpleegkundige
- wat de waarde is van ergotherapeutische behandeling voor het dagelijks handelen van de patiënt op het gebied van wonen (o.a. zelfverzorging, mobiliteit en vervoer), werken en vrije tijd. Uitkomstmaten voor het dagelijks handelen van de patiënt kunnen betreffen: de kwaliteit van handelen, de mate van zelfredzaamheid en

- veiligheid (o.a. valrisico) de mate van participatie in activiteiten en rollen en tevredenheid met eigen handelen (incl. gevoelens van angst en depressie)
- wat de waarde is van ergotherapeutische behandeling voor het gevoel van competentie of ervaren zorglast van de mantelzorger.
- Wat het nut is van advisering over hulpmiddelen, apparatuur en rolstoelen, en over praktische en financiële steun
- Wat de waarde is van voorlichting en advisering over zelfmanagement van symptomen, in het bijzonder gedurende de pre-medicatie fase, of wanneer symptomen niet reageren op medicatie, of als de bijwerkingen gebruik van medicatie beperken
- Wat de waarde is van een multi- of interdisciplinaire interventie (inclusief ergotherapie) voor de kwaliteit van leven van de patiënt, familie en (mantel)verzorger.

Naast grote trials om de impact van ergotherapie te evalueren zijn ook n=1 trials te overwegen. Deze kunnen inzicht geven in de werkzame componenten van een complexe multifactoriele interventie als ergotherapie bij de ziekte van Parkinson.

Meer onderzoek is nodig om de impact van spraak- en taaltherapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson te evalueren, inclusief grote, goed opgezette trials om:

- verschillende therapieën te onderzoeken en hun impact op kenmerken zoals stemvolume en vermogen tot begrijpelijk communiceren
- de behandeling van dysfagie te onderzoeken,
- verschillende intensiteiten van behandeling en hun impact op communicatie in de loop der tijd
- de optimale timing voor een interventie te bepalen
- het nut van medisch-technische communicatiehulpmiddelen te onderzoeken
- de impact van spraak- en taaltherapie op de kwaliteit van leven en zulke gevoelens als sociaal isolement na te gaan
- de impact van communicatieproblemen op familie en verzorgers na te gaan en te onderzoeken of deze door interventies kan worden beperkt.

Onderzoek is nodig naar de impact van gespecialiseerde revalidatiebehandeling:

- Onderzoek is nodig naar het opzetten van korte intensieve revalidatieprogramma's in gespecialiseerde revalidatiecentra om perifere behandelaars te ondersteunen.
- Onderzoek is nodig naar arbeidsrevalidatieprogramma's, die ervoor zorgen dat patiënten langer en vruchtbaarder arbeidzaam kunnen blijven. De maatschappelijke impact van deze programma's is naar verwachting groot.

Meer onderzoek is nodig om de impact van maatschappelijk werk bij patiënten met de ziekte van Parkinson te evalueren:

- Welke psychosociale problemen komen voor bij patiënten met ZVP?
- Wat is de effectiviteit van de begeleiding van het maatschappelijk werk bij deze psychosociale problemen?

Volgens veel patiënten zou ook meer onderzoek moeten worden gedaan naar de waarde van aanvullende of alternatieve behandelingen.