

Het verbeteren van de diagnostiek bij de ziekte van Parkinson: de LEAP-DAS studie

Drs. S.R. Suwijn¹, Prof dr. J. Booij², Drs. C.V.M. Verschuur¹, Dr. G. Tissingh³ and Dr. R.M.A. de Bie¹

¹ Afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

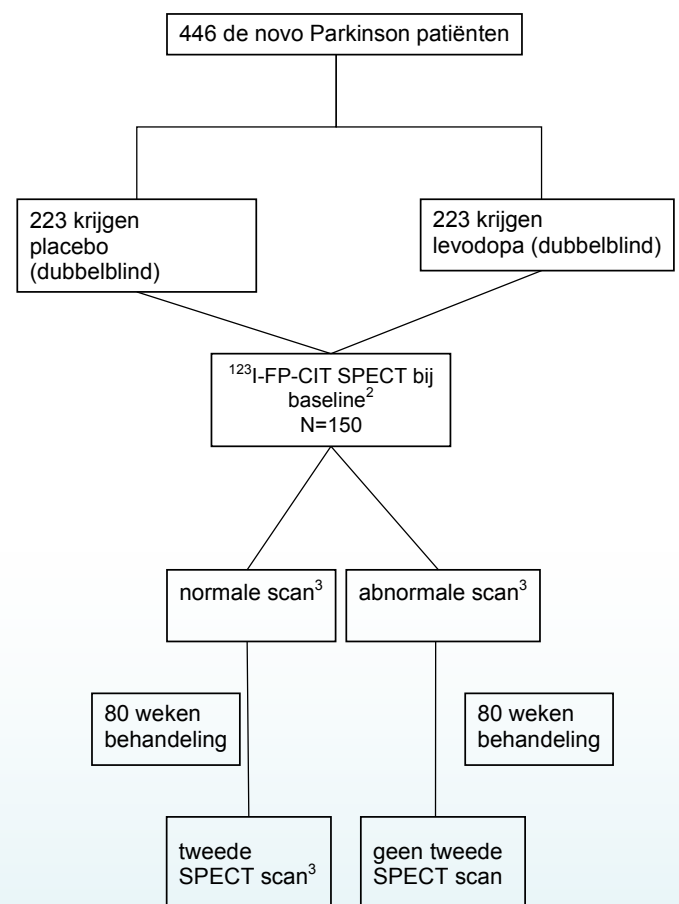
³ Afdeling Neurologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen

De ziekte van Parkinson (zvP) is een neurodegeneratieve aandoening die de motorische, autonome, cognitieve en sensibele systemen aantast. In Nederland lijden ongeveer 50.000 personen aan de zvP en boven de 65 jaar is de prevalentie 1,6% (1). De motorische kernsymptomen worden veroorzaakt door degeneratie van dopamineproducerende neuronen.

De diagnose zvP wordt momenteel gesteld op basis van klinische criteria. De patiënt moet bradykinesie hebben en tenminste twee of meer bijkomende verschijnselen (rigiditeit, asymmetrie en/of rustremor). Echter, in gespecialiseerde centra wordt in 6 tot 25% van de gevallen ten onrechte de diagnose van zvP gesteld. Algemeen neurologen stellen zelfs een verkeerde diagnose tot maximaal 34% van de gevallen (2-5). Een verkeerde diagnose kan zowel vals positief of vals negatief zijn. Dit hoge percentage verkeerde diagnoses in de (niet-)gespecialiseerde centra is zorgwekkend, zeker gezien de impact van het hebben van een neurodegeneratieve ziekte als de zvP. Doordat de zvP een langzaam progressieve ziekte is, kan de onzekerheid als gevolg van een twijfelachtige diagnose meerdere jaren duren.

Dopaminetransporter (DAT) SPECT imaging is een betrouwbaar hulpmiddel om onderscheid te maken tussen parkinsonisme veroorzaakt door een neurodegeneratieve ziekte en reversibel parkinsonisme/non-parkinsonisme bij patiënten met een klinische diagnose van de zvP (6-10). Bij patiënten met (vermoeden op) een neurodegeneratieve ziekte zijn soms bij het neurologisch onderzoek kenmerkende verschijnselen te vinden. Tot op heden is geen prospectieve studie uitgevoerd die de eventuele waarde van deze kenmerken met betrekking tot de accuratesse van de klinische diagnose heeft onderzocht. Daarom zijn de auteurs van dit artikel, binnen de Levodopa in EARly Parkinson's disease (LEAP-studie) (zie kader) gestart met een dubbelblind diagnostisch onderzoek (figuur 1) naar de diagnostische nauwkeurigheid van de verschillende parameters van een uitgebreid neurologisch onderzoek bij aanvang van de ziekte (index test) in vergelijking met de resultaten van de DAT SPECT bij aanvang van de ziekte (referentie test). In totaal 150 van de 446 deelnemers aan de LEAP-studie krijgen een uitgebreid neurologisch onderzoek dat zal worden opgenomen op video. Een expertcommissie, bestaande

uit zes bewegingsstoornissen neurologen zal de video's analyseren. Vervolgens krijgen deze 150 patiënten, die dus deelnemen aan de LEAP-DAS substudie, een ¹²³I-FP-CIT (N-ω-(fluoropropyl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)nortropane)



Figuur 1. Opzet LEAP-DAS studie¹

¹De LEAP-DAS studie wordt gefinancierd door GE Healthcare

²Omdat het om een dubbelblinde studie gaat, krijgt de aanvrager geen uitslag van de SPECT studie

³Visuele beoordeling tijdens consensus beoordeling

Design LEAP-studie

Het doel van de LEAP-studie is te onderzoeken wat het lange termijn effect is van levodopa, het meest gebruikte en efficiëntste medicijn bij de zvp.

De LEAP-studie is een gerandomiseerd delayed start, dubbelblind en placebo-gecontroleerd multi-center onderzoek. Patiënten met nieuw gediagnosticeerde zvp zonder beperkingen in het dagelijks leven kunnen deelnemen aan het onderzoek. In de eerste fase krijgen patiënten 40 weken levodopa/carbidopa 100/25 mg 3dd (de vroege behandelgroep) of placebo 3dd (de late behandelgroep). Daarna krijgen alle patiënten 40 weken levodopa/carbidopa 100/25 mg 3dd. Volgens onze steekproefgrootte-schatting zijn in totaal 446 patiënten nodig om een relevant verschil tussen de twee groepen te vinden (www.leapamc.nl). Deze studie wordt gefinancierd door het ZonMw en het Internationaal Parkinson Fonds.

SPECT scan voordat medicatie wordt gestart (figuur 1). Alle gemaakte scans worden centraal visueel beoordeeld en gezien het dubbelblinde design van zowel de LEAP als de LEAP-DAS studie worden deze resultaten niet teruggekoppeld naar de behandelend neuroloog. Alle patiënten met een normale scan bij baseline worden aan het eind van de LEAP-studie (80 weken) opnieuw onderzocht door middel van een ¹²³I-FP-CIT SPECT scan. De resultaten van het expertpanel en de DAT SPECT resultaten zullen vergeleken worden met behulp van 2x2 tabellen. De patiënten zullen gevolgd worden voor nog eens drie jaar, waarna een nieuwe video wordt gemaakt en de videobeoordeling wordt vervolgens herhaald, echter zal het expertpanel een definitieve diagnose geven waarbij het beschikking heeft over alle medisch relevante informatie. De eerste resultaten worden verwacht aan het einde van 2015.

Referenties

1. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:10-5
2. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1497-9
3. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861-70
4. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Parkinson Study Group. Arch Neurol*. 2000;57:369-72
5. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 1998 ;55:969-78
6. Chouker M, Tatsch K, Linke R, Pogarell O, Hahn K, Schwarz J. Striatal dopamine transporter binding in early to moderately advanced Parkinson's disease: monitoring of disease progression over 2 years. *Nucl Med Commun*. 2001;22:721-5
7. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2498-508
8. Marek K, Innis R, van Dyck C et al. [¹²³I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology*. 2001;57:2089-94
9. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord*. 2002 ;17:45-53
10. Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [¹²³I] beta-CIT SPECT. *J Neural Transm*. 2000;107:543-52 