

Duurtest voor klassieker

Al veertig jaar is levodopa hét medicijn om de symptomen van de ziekte van Parkinson te verminderen. Maar nog steeds zijn er vraagtekens rond het meest optimale gebruik ervan. Opvallend genoeg is er maar weinig onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van levodopa. Onderzoekers van de afdeling Neurologie van het AMC starten een grootschalige studie waaraan 62 klinieken meewerken.

Maarten Evenblij

De meeste neurologen menen dat levodopa het beste middel is om de symptomen van de ziekte van Parkinson te behandelen. Toch zijn ze terughoudend in het voorschrijven ervan. 'Volgens ons leidt dat tot onderbehandeling van patiënten', stellen neuroloog Rob de Bie en neuroloog in opleiding Constant Verschuur. De reden daarvoor? 'De vrees voor de mogelijk toxische werking van levodopa', zegt Verschuur. 'Na veertig jaar is er nog steeds onduidelijkheid over de effecten op lange termijn.' Daarom startte onlangs de LEAP-studie, met financiële ondersteuning van ZonMw en het Internationaal Parkinson Fonds. De komende 4,5 jaar zal naar het effect op de lange termijn gekeken worden van twee soorten behandelingen: een therapie die volgens de geldende richtlijnen wordt gestart, en een behandeling die bijna een jaar eerder wordt ingezet.

In Nederland zijn ongeveer vijftigduizend patiënten met de ziekte van Parkinson, een hersenziekte die zich kenmerkt door bewegingsarmoede en onwillekeurige bewegingen (trillen) in rust. De aandoening begint met de afbraak van hersencellen die de neurotransmitter (boodschapperstof) dopamine produceren in de substantia nigra (de zwarte kernen) van de hersenen. Na verloop van tijd raken ook andere delen van het brein aangedaan. De oorzaak van de aandoening is goeddeels onbekend.

Levodopa, dat in het lichaam wordt omgezet in dopamine, werd veertig jaar geleden gezien als een wondermiddel omdat het een dramatische verbetering van de symptomen bewerkstelligt. Gaandeweg is het enthousiasme voor levodopa echter wat bekoeld omdat,

naarmate de ziekte voortschrijdt, er steeds meer van moet worden gegeven om patiënten vrij van symptomen te houden. En genezing brengt het middel niet. Uit experimenten met weefselkweken en proefdieren blijkt dat levodopa zelf ook hersenbeschadigingen kan veroorzaken, al geschiedt dat bij veel hogere doses dan welke aan patiënten worden gegeven. Dit zou kunnen betekenen dat, hoewel levodopa een zeer gunstig effect op de symptomen heeft, het middel de voortschrijding van de ziekte versnelt.

KLIMAAT IS RIJP

Elk jaar krijgen bijna drieduizend patiënten in Nederland te horen dat ze Parkinson hebben. Eenderde daarvan heeft wel verschijnselen van de ziekte, maar



Arts-kunstenaar Paul Richer legde in de negentiende eeuw de gekromde houding vast van een groente-verkoopster met de verschijnselen van Parkinson. Door de huidige behandelmogelijkheden is dit in de westerse wereld een haast verdwenen beeld.

UIT: J.-M. CHARCOT, LEÇONS SUR LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX FAITES À LA SALPÊTRIÈRE, PARIJS, 1884

die zijn (nog) niet zo erg dat ze iemands dagelijks functioneren belemmeren. 'Deze patiënten krijgen meestal geen levodopa voorgeschreven', zegt Verschuur. 'Dat gebeurt pas als de symptomen ertoe leiden dat iemand bijvoorbeeld zijn werk niet meer goed kan doen of veel moeite heeft met aankleden. Dat is vaak ongeveer een jaar na de diagnose. Overigens ligt die grens voor elke patiënt anders. Een concertpianist stelt waarschijnlijk andere eisen aan zijn fijne motoriek dan bijvoorbeeld een baliemedewerker.' De LEAP-studie (levodopa in early Parkinson's disease) moet aantonen of het goed is om levodopa al te geven aan patiënten bij wie de ziekte van Parkinson in een heel vroeg stadium wordt ontdekt. In een multi-center onderzoek waaraan 62 klinieken meedoen, worden 446 nieuw gediagnostiseerde patiënten 80 weken lang gevolgd. Een groep krijgt 80 weken lang levodopa, de andere groep krijgt 40 weken een placebo en dan 40 weken levodopa. Met acht metingen gedurende deze periode wordt het ziekteverloop gevolgd. De onderzoekers kijken onder andere naar Parkinsonverschijnselen, de ervaren kwaliteit van leven, arbeidsparticipatie, gebruik van zorg, beroep op mantelzorgers en gemaakte kosten.

De Bie: 'In 2004 heeft een Amerikaanse studie laten zien dat een vroege behandeling van Parkinsonpatiënten gedurende 40 weken leidt tot een belangrijk en klinisch relevant uitstel van ziektesymptomen. Deze studie heeft het klimaat rijp gemaakt voor onze groot-schaliger en langduriger studie. Bovendien zijn er nu ook met andere medicijnen klinische studies gedaan die wat opzet betreft vergelijkbaar zijn met ons onderzoeksprotocol. Ik denk dat zonder deze twee ontwikkelingen onze studie niet zou zijn geaccepteerd door het veld van neurologen; tien jaar geleden zouden er maar weinig hebben meegedaan. Met name vanwege de angst voor de mogelijk negatieve gevolgen van levodopa op de langere termijn. Wij hopen met onze studie het directe resultaat van levodopa te kunnen scheiden van het langetermijneffect.' Als er in de LEAP-studie verschillen gevonden worden tussen de twee groepen patiënten, zou dat komen doordat de ene groep patiënten 40 weken langer levodopa heeft gekregen dan de andere, die eerst 40 weken een placebo ontving.

ECONOMISCH VOORDEEL

Verschuur, die als promovendus het onderzoek gaat uitvoeren: 'Zien we een gunstig effect na het vroeg geven van levodopa, dan weten we dat er op een termijn van 80 weken geen negatieve effecten zijn, maar juist

positieve. Wellicht moeten we dan vervolgonderzoek doen voor de nog langere termijn. Vinden we geen verschil tussen de twee groepen, dan weten we dat levodopa op die termijn geen schade veroorzaakt en is een vroege behandeling aan te raden vanwege de belangrijke directe vermindering van de symptomen. Ontwikkelt de groep patiënten die al vroeg levodopa kregen zich slechter dan de traditioneel behandelde groep, dan wil je dat natuurlijk ook graag weten.' De Bie en Verschuur hebben 2,5 jaar uitgetrokken om de Nederlandse neurologen te enthousiasmeren voor hun studie en patiënten in te sluiten. In theorie zijn er elk jaar ongeveer 900 nieuwe patiënten die voldoen aan de criteria van het onderzoek. Verschuur: 'Bij dit soort studies moet je conservatief schatten. Artsen moeten bereid zijn patiënten aan te melden, maar als we die 446 patiënten al in een jaar krijgen, zou dat geweldig zijn. Levodopa is een goedkoop product en geeft zeer goede resultaten. Overigens onderzoeken we niet alleen de klinische werkzaamheid, ook het effect op de kwaliteit van leven en op de verhouding tussen kosten en baten worden bekeken. Als door een vroege behandeling een patiënt maar een paar dagen per jaar minder thuis blijft van het werk, betekent dat al een geweldig economisch voordeel. Naast de mogelijke verbetering van de kwaliteit van leven natuurlijk.'

