

Levodopa bij de ziekte van Parkinson: toxisch of neuroprotectief?

Levodopa in Parkinson's disease: toxic of neuroprotective?

C.V.M. Verschuur, J.J. van Hilten, T. van Laar, B. Post, G. Tissingh, R.M.A. de Bie

Samenvatting

Levodopa wordt algemeen beschouwd als het meest effectieve medicijn voor de ziekte van Parkinson. In de praktijk is men echter vaak terughoudend met het voorschrijven. Het starten van behandeling wordt uitgesteld en de dosering wordt zo laag mogelijk gehouden. De in het verleden bestaande bezwaren tegen het vroeg starten van levodopa blijken echter ongegrond en er zijn zelfs aanwijzingen dat het vroeg starten van levodopa een positief functioneel effect kan hebben op het ziektebeloop. Om meer duidelijkheid te verkrijgen over de eventueel positieve en negatieve aspecten van het vroeg starten van levodopa zijn de auteurs een nationaal onderzoek gestart.

(Tijdschr Neurol en Neurochir 2012;113:218-222)

Summary

Levodopa is generally considered as the most effective pharmaceutical for Parkinson's disease, in practice, however, reluctantly prescribed. Initiation of treatment is delayed and the dose is as low as possible when started. The existing objections against an early start of treatment with levodopa prove to be unfounded and there are even indications that the early initiation of levodopa has a positive functional effect on the disease course. To further clarify the possible positive and negative aspects of early initiation of levodopa, the authors started a national trial.

Auteurs: dhr. drs. C.V.M. Verschuur, aios Neurologie, dhr. R.M.A. de Bie, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, dhr. prof. dr. J.J. van Hilten, neuroloog, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, dhr. dr. T. van Laar, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, dhr. dr. B. Post, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, dhr. dr. G. Tissingh, neuroloog, Atrium Medisch Centrum, Heerlen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. C.V.M. Verschuur, AMC, afdeling Neurologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel. +31 (0)20 566 91 11, e-mailadres c.v.verschuur@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: De studie wordt gesponsord door ZonMw (projectnummer 80-82310-97-11031) en het Internationaal Parkinson Fonds. R.M.A. de Bie kreeg verder financiële steun voor onderzoek van het Prinses Beatrix Fonds en de Parkinson Vereniging en heeft een 'unrestricted Fellowship Grant' van Medtronic gekregen. J.J. van Hilten heeft momenteel een adviseursfunctie bij GlaxoSmithKline. T. van Laar kreeg financiële steun voor onderzoek van het Beatrixfonds en van ZonMw. Daarnaast werd in 2011 een vergoeding ontvangen voor enkele voordrachten voor Novartis en werd ondersteuning verkregen voor de 'Dutch Apomorphine Study Group' van ApotheekZorg. B. Post heeft financiële steun gekregen van de Parkinson Vereniging en een 'unrestricted Research Grant' ontvangen van Medtronic en Abbott voor het project 'SDM in late Parkinson's disease'. G. Tissingh kreeg in het verleden van Boehringer Ingelheim, Glaxo Smith and Kline en Abbott BV financiële vergoedingen voor het houden van lezingen en het bijwonen van adviesraden.

Trefwoorden: behandeling, delayed-start design, langetermijneffect, levodopa, ziekte van Parkinson.

Keywords: delayed-start design, levodopa, long-term effect, Parkinson's disease, treatment.

Ontvangen 7 maart 2012, geaccepteerd 30 juli 2012.

Inleiding

De ziekte van Parkinson (Parkinson's disease, PD) is een neurodegeneratieve aandoening die de motorische, autonome, cognitieve en sensibele systemen aantast. In Nederland hebben 50.000 personen PD en boven de 65 jaar is de prevalentie van PD 1,6%.¹ De motorische kernsymptomen worden veroorzaakt door degeneratie van dopamineproducerende neuronen. Het meest effectieve en meest gebruikte geneesmiddel voor PD is de dopamineprecursor levodopa, wat al meer dan 40 jaar wordt gebruikt. Nog steeds is echter onduidelijk wat naast het directe symptomatische effect van levodopa de effecten op de lange termijn zijn. Daarom zijn de auteurs gestart met een groot Nederlands onderzoek die deze vraag zal proberen te beantwoorden.

Huidige behandeling

Naast levodopa worden ook dopamineagonisten vaak voorgeschreven. Van deze twee groepen geneesmiddelen heeft levodopa het grootste symptomatische effect; bovendien is het de goedkoopste van de twee.^{2,3} Alhoewel de huidige CBO-richtlijnen aangeven met symptomatische behandeling te starten wanneer de ziekte beperkingen in het dagelijks functioneren geeft, is het moment van starten met medicatie een continu punt van discussie, evenals met welke medicatie gestart moet worden.⁴ Voor sommige patiënten resulteert dit uitstel in een ernstige beperking in het dagelijks leven door onderbehandeling.

Voor de Nederlandse praktijk zien wij dit bevestigd in de uitkomst van een enquête die de auteurs van dit artikel in januari 2010 hielden onder 568 Nederlandse neurologen. Daarvan vulden 287 neurologen (50,5%) de enquête in. Van de respondenten gaf 84,7% aan te starten met parkinsonmedicatie wanneer patiënten beperkingen in het dagelijks functioneren merken. Bij patiënten <55 jaar en zonder beperkingen in het dagelijks functioneren vond 61,3% van de neurologen het onverantwoord te starten met levodopa. Uit de ervaring van de auteurs blijkt dat ook binnen één maatschap de meningen over de beste manier van voorschrijven van parkinsonmedicatie uiteen kunnen lopen.

Terughoudendheid gebruik levodopa

Een van de oorzaken van terughoudendheid bij het

voorschrijven van levodopa is de gedachte dat levodopa naast het direct symptomatische effect ook toxisch zou kunnen zijn. Tot op heden zijn er echter geen klinische studies verschenen die deze hypothese ondersteunen.⁵

Een andere zorg van sommige neurologen is de angst voor dyskinesieën. Alhoewel het gebruik van een dopamineagonist het begin van dyskinesieën uitstelt, verdwijnt dit voordeel wanneer levodopa is gestart. Bovendien hebben alle patiënten vroeg of laat levodopa nodig om goed te functioneren, omdat levodopa een groter symptomatisch effect heeft dan de dopamineagonisten.^{6,7} Voorts blijkt uit een recente Australische studie dat op het moment dat dyskinesieën aanwezig zijn – vooral later in de ziekte – deze niet de grootste bijdrage leveren aan de beperkingen in het dagelijks functioneren. In de latere fasen van PD prefereren veel patiënten enige dyskinesieën in de ON-fasen boven de terugkeer van stijfheid en traagheid wanneer zij OFF zijn.⁸ Een andere oorzaak voor de terughoudendheid in het gebruik van levodopa is het idee dat dopamineagonisten relatief veilig zijn. De auteurs menen echter dat niet uit het oog moet worden verloren dat het gebruik van dopamineagonisten potentieel ook forse bijwerkingen heeft – denk onder andere aan impulscontrolestoornissen. Deze kunnen desastreuze gevolgen hebben voor de patiënt en zijn omgeving. Andere bijwerkingen met een potentieel grote invloed op het dagelijks functioneren die vaker voorkomen bij dopamineagonisten zijn slaperigheid en hallucinaties.

Samen met soms ingewikkelde doseringsschema's kan de (medicamenteuze) behandeling van PD met dopamineagonisten erg gecompliceerd zijn. Een dopamineagonist moet daarom zeker niet te lichtvaardig worden voorgeschreven.

Tot slot bestaat de gedachte dat levodopa op de lange termijn zijn werkzaamheid verliest omdat gewenning voor levodopa zou optreden. Patiënten hebben in de loop van de ziekte inderdaad steeds meer dopaminerge medicatie nodig. Dit wordt echter veroorzaakt door een kortere werkingsduur van de parkinsonmedicatie door voortschrijding van de ziekte. De drempel voor anti-parkinsoneffecten blijft tijdens de ziekte gelijk. Voorts ontstaan er bij progressie van de ziekte niet dopamine-responsieve symptomen zoals balansstoornissen en spraakstoornissen, maar ook cognitieve en

autonome functiestoornissen. Dit wordt veroorzaakt doordat andere systemen dan de nigrostriatale projectie aangedaan raken. Samengevat is dus ook de hypothese dat er gewenning optreedt voor levodopa niet juist.

De angst voor een negatief langetermijneffect van levodopa lijkt dus gebaseerd op aannames die tot op heden niet bewezen zijn. Hieruit volgt direct de prangende vraag wat naast het bekende directe effect van levodopa dan wél het langetermijneffect is van levodopa. Het antwoord op deze vraag heeft immers belangrijke implicaties voor de dagelijkse praktijk.

Literatuur over ziektemodificerend effect van levodopa

Wij verrichtten een systematische review van de beschikbare literatuur uit Medline, Embase, clinicaltrials.gov en het ISRCTN-register over de ziektemodificerende effecten van medicatie die het dopaminerge systeem beïnvloedt bij PD op 15 december 2009. De gebruikte zoekstrategie is op te vragen bij de auteurs. Onder de in totaal 1.044 hits werden vijf relevante gerandomiseerde, gecontroleerde trials over het ziektemodificerende effect van dopaminerge medicatie gevonden.

1. In de 'Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's disease' (ELLDOPA)-studie werden 361 de novo-parkinsonpatiënten zonder beperkingen in het dagelijks functioneren gerandomiseerd voor dubbelblind 40 weken lang drie verschillende doses levodopa (150, 300 of 600 mg per dag) of placebo.³ Hierna volgde voor alle vier de groepen een periode van twee weken zonder studiemedicatie. Na deze twee weken scoorden de drie groepen die behandeld waren met levodopa gemiddeld zes punten beter op de totale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-score dan de placebogroep. Deze resultaten suggereren dat levodopa een gunstig – klinisch relevant – langetermijneffect heeft naast het bekende directe symptomatische effect.⁹ Voorts leken de verschillen in UPDRS-scores tussen de behandelgroepen en de placebogroep toe te nemen tot ongeveer week twintig van de studie. Ook dit wijst op een gunstig langetermijneffect van levodopa. Deze effecten waren
2. In een andere studie werden 163 patiënten met vroege PD gedurende vijf jaar behandeld met levodopa en benserazide gecombineerd met ofwel selegiline (een MAO-B-remmer), ofwel een placebo in een gerandomiseerd onderzoek. Hierna volgde een 'washout' van selegiline gedurende een maand.¹⁰ Tijdens de washout-periode bleven de patiënten in de selegilinegroep beter functioneren dan de placebogroep en verslechterde deze groep niet. Deze resultaten zijn in overeenstemming met de resultaten van de ELLDOPA-studie.
3. In de 'Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease' (TEMPO)-studie, werden patiënten met vroege PD gerandomiseerd voor rasagiline (een MAO-B-remmer) 1 mg per dag gedurende 52 weken, 2 mg per dag gedurende 52 weken of een placebo gedurende 26 weken gevolgd door 26 weken rasagiline 2 mg per dag.¹¹ Bij patiënten die behandeld waren met 1 en 2 mg rasagiline per dag gedurende twaalf maanden was er aan het eind van de studie sprake van een betere UPDRS-score (voor de 1 mg groep 1,82 punt verschil en voor de 2 mg 2,29 punt verschil) dan de patiënten bij wie de behandeling zes maanden was uitgesteld. Alhoewel het gevonden verschil op de UPDRS-schaal geen *klinisch* relevant verschil is, suggereren de resultaten een ziektemodificerend effect van rasagiline.⁹ Ook de resultaten van een open-label extensie van de TEMPO-studie suggereren dat het vroeg starten van rasagiline voordelig blijft op de lange termijn: Aan het einde van de follow-up (gemiddeld 3,6 ± 2,1 jaar) was de vroege-startgroep 2,5 punt beter op de UPDRS-schaal dan de late-startgroep. De patiënten in de vroege-startgroep gebruiken echter meer parkinsonmedicatie, wat het gevonden verschil zou kunnen verklaren.¹²
4. De 'Attenuation of Disease progression with Azilect® Given Once-daily' (ADAGIO)-studie had eenzelfde studieopzet als de TEMPO-studie, maar duurde langer (72 in plaats van 52 weken). Naast

Implicaties LEAP-studie voor de praktijk

De drie mogelijke uitkomsten van de studie zijn dat er naast het direct symptomatische effect een klinisch relevant gunstig, ongunstig of geen langetermijneffect is. In alle drie de gevallen is de uitkomst belangrijk voor de klinische praktijk.

Indien de LEAP-studie een gunstig langetermijneffect van levodopa laat zien, zullen symptomatische interventies eerder gestart moeten worden – bijvoorbeeld direct na de diagnose – en zal levodopa laag-drempeliger moeten worden voorgeschreven. Daarnaast zal vooral vroeg in de ziekte, wanneer patiënten nog steeds een actief leven leiden en daarom relatief veel baat hebben bij medicatie, de kwaliteit van leven substantieel verbeteren. Ook patiënten met een verder gevorderd stadium van de ziekte zullen profiteren aangezien neurologen minder terughoudend zullen zijn in de benodigde dosisverhogingen van levodopa. Wat het mechanisme zou kunnen zijn achter een potentieel gunstig langetermijneffect van levodopa is onduidelijk. In de eerste plaats is er de hypothese dat levodopa een direct – neuroprotectief – effect zou kunnen hebben. Een ander mogelijk mechanisme zou een functioneel effect kunnen zijn dat enige tijd aanhoudt en omkeerbaar is.

Ook als blijkt dat levodopa in ieder geval geen ongunstig langetermijneffect heeft – en er dus alleen een direct effect van levodopa is – is het onthouden van levodopa ook niet (meer) gerechtvaardigd om dezelfde redenen als wanneer er een gunstig langetermijneffect wordt aangetoond. Deze uitkomst zal daarom dezelfde implicaties voor de praktijk hebben als het aantonen van een gunstig langetermijneffect. Wanneer er naast het direct symptomatische effect een ongunstig langetermijneffect wordt aangetoond, moet het starten van behandeling met levodopa mogelijk nog langer worden uitgesteld.

een groep die 36 weken placebo gevolgd door 36 weken 2 mg per dag ontving, was er een groep die na de 36 weken placebo 1 mg per dag rasagiline ontving. De resultaten lieten een gunstig langetermijneffect zien op de UPDRS-schaal voor de 1 mg per dag-groep (-1,70 punt verschil), maar niet voor de 2 mg per dag-groep.¹³ Alhoewel de resultaten een mogelijk gunstig langetermijneffect voor de rasagiline 1 mg per dag-groep suggereren, kan vanwege de negatieve bevindingen bij de 2 mg per dag-groep na deze studie niet worden geconcludeerd dat rasagiline 1 mg per dag een ziektemodificerend effect heeft.

5. De 'Pramipexole On Underlying Disease' (PROUD) -studie onderzocht vroege versus uitgestelde behandeling met pramipexol bij vroege PD. De resultaten zijn gepresenteerd als poster. 535 onbehandelde patiënten werden gerandomiseerd voor dubbelblind placebo of pramipexol 1,5 mg per dag gedurende zes tot negen maanden, waarna beide groepen pramipexol kregen tot aan het einde van de studie

(vijftien maanden). Het verschil tussen de twee groepen na vijftien maanden was -0,4 UPDRS-punten (95% CI -2,2 tot 1,4; P=0,65). De resultaten van deze studie steunen een ziektemodificerend effect van pramipexol niet.

Conclusie systematic review

De resultaten van de bovengenoemde vijf studies zijn niet eensluidend met betrekking tot het mogelijke bestaan van een ziektemodificerend effect van dopaminerge medicatie. De ELLDOPA-studie bevestigt dat levodopa een groot direct symptomatisch effect heeft en suggereert een gunstig langetermijneffect van levodopa, alhoewel de data van DAT-Spect-scans het tegenovergestelde leken te tonen.

De resultaten van andere studies met betrekking tot het langetermijneffect van (andere) symptomatische parkinsonmedicatie zijn eveneens niet conclusief. Het antwoord op de vraag of er naast het bekende directe effect van levodopa een gunstig, geen of toch een ongunstig langetermijneffect is, blijft daarom vooralsnog helaas onbeantwoord.

LEAP-studie

De auteurs van dit artikel zijn daarom een nieuw onderzoek gestart naar de langetermijneffecten van levodopa: de Levodopa in Early Parkinson's disease-studie, oftewel de LEAP-studie. De LEAP-studie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd multi-center onderzoek waar 446 patiënten aan zullen deelnemen. Een delayed-start-studieontwerp wordt gebruikt om te kunnen differentiëren tussen een direct effect en een mogelijk langetermijneffect van levodopa. Patiënten met PD die nog geen parkinsonmedicatie hebben gehad en geen beperkingen in het dagelijks functioneren ondervinden waarvoor zij medicatie nodig hebben kunnen meedoen aan de studie. Patiënten kunnen worden aangemeld via de studiewebsite www.leapamc.nl. Na inclusie worden patiënten gerandomiseerd voor óf 80 weken behandeling met levodopa/carbidopa 3 dd 100/25 mg (vroeg-startgroep) óf eerst 40 weken placebo en dan 40 weken levodopa/carbidopa 3 dd 100/25 mg (late-startgroep). De primaire uitkomstmaat is het verschil op de totale UPDRS tussen de vroege- en late-behandelgroep na 80 weken. Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere ziekteprogressie in de eerste en tweede helft van de studie en functioneren in het dagelijks leven gemeten met de 'AMC Linear Disability Score' (ALDS). Op de website www.leapamc.nl kunt u uitgebreide informatie vinden over de studie.

Referenties

1. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism

and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative.

2. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, et al. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol.* 1969; 21(4):343-354.

3. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2004; 351:2498-2508.

4. Miyasaki JM, Martin M, Suchowersky O, et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review. *Neurology* 2002;58(1):11-7.

5. Odekerken VJ, Post B, Verschuur CV, et al. Vroege behandeling met levodopa bij de ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr voor Geneesk* 2009;153:A286.

6. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17:suppl 4:S1-S166.

7. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-39.

8. Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20;2;190-9.

9. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, et al. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010;67:64-70.

10. Larsen JP, Boas J. The effects of early selegiline therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: An interim analysis of a Norwegian-Danish 5-year study. *Mov Disord* 1997;12(2):175-82.

11. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43.

12. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;15;24(4):564-73.

13. Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.