

Een COMT-inhibitor, een MAO-B-inhibitor of een dopamine-agonist toevoegen aan een bestaande perorale behandeling met levodopa bij onvoldoende gecontroleerde ziekte van Parkinson?

Referentie

Gray R, Patel S, Ives N, et al. Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-O-methyltransferase or monoamine oxidase B inhibitors compared with dopamine agonists among patients with Parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy: the PD MED randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:131-40.
DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4736

Duiding

Ségolène De Waele, ASO neurologie en doctoraatsstudent, Vakgroep Translationale Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen en David Crosiers, neuroloog, dienst Neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; docent, Vakgroep Translationale Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp..

Klinische vraag

Wat is het effect van dopamine-agonisten versus COMT- en MAO-B-inhibitoren als aanvullende behandeling bij levodopa voor patiënten met de ziekte van Parkinson?

Achtergrond

De huidige richtlijnen ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling voor patiënten met de ziekte van Parkinson (1). Na langdurig gebruik van hoge dosissen levodopa kunnen motorische complicaties ontstaan zoals ‘wearing-off’ (toenemende stijfheid en/of traagheid vóór de inname van een volgende dosis), dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen na inname van een dosis medicatie) en ‘on-off fenomeen’ (onvoorspelbare episodes van plotse stijfheid en/of traagheid (off-episodes) en normale motoriek of dyskinesieën (on-episodes) los van het moment waarop de medicatie wordt ingenomen) (1). De behandeling van deze motorische complicaties kan bestaan uit het verhogen/verlagen van de dosis levodopa, het verder fractioneren van de medicatie (met kortere tussenpozen innemen) en het opstarten van een aanvullende perorale behandeling (1). Een aanvullende perorale behandeling kan bestaan uit dopamine-agonisten, monoamineoxidase B (MAO-B)-inhibitoren of catechol-O-methyltransferase-(COMT)-inhibitoren (1). In 2011 bespraken we in *Minerva* een systematische review van placebogecontroleerde RCT’s die de werkzaamheid aantoonde van verschillende geneesmiddelenklassen (dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren en MAO-B-inhibitoren) als toevoeging aan levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische complicaties (2,3). Een indirecte vergelijking tussen geneesmiddelenklassen suggereerde dat dopamine-agonisten meer effect hebben, maar ook leiden tot meer ongewenste effecten (2,3). Tot nog toe werden geen head-to-head studies met de verschillende geneesmiddelenklassen uitgevoerd (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in 62 poliklinieken voor neurologie en geriatrie in Engeland, Schotland, Wales, Tsjechië en Rusland
- inclusiecriteria: idiopathische ziekte van Parkinson, gediagnosticeerd door een specialist in bewegingsstoornissen op basis van de **UK Brain Bank criteria**; motorische complicaties onvoldoende onder controle met levodopa in monotherapie of in combinatie met dopamine-agonist of MAO-B-inhibitor; nood aan aanvullende medicatie
- exclusiecriteria: dementie (door het medisch team ingeschat), niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven of vragenlijsten in te vullen

- uiteindelijk includeerde men 500 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 73 (SD 8,2) jaar, 62,8% mannen.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label pragmatische gecontroleerde gerandomiseerde studie met semi-**factorieel opzet**

- 1:1:1-randomisatie in 3 onderzoeksgroepen: COMT-inhibitor (n=134), MAO-B-inhibitor (n=134) of dopamine-agonist (n=130) als aanvullende therapie (bovenop levodopa)
- semi-factorieel (2x1) opzet waarbij patiënten met motorische complicaties onder behandeling met dopamine-agonist alleen gerandomiseerd konden worden in de COMT- of MAO-B-inhibitor-groep terwijl patiënten onder behandeling met MAO-B-inhibitor met motorische complicaties of waarbij men oordeelde dat deze medicatie gecontra-indiceerd was alleen gerandomiseerd konden worden in de dopamine-agonist- of COMT-inhibitor-groep
- stratificatie op basis van ziektestadium volgens **Hoehn and Yahr-schaal**, tijd sinds diagnose (<4, 4-6, >6 jaar), eerdere behandeling (dopamine-agonist, MAO-B-inhibitor, geen van beide) en leeftijd (<50 jaar, 50-59 jaar, 60-69 jaar, 70-79 jaar, ≥80 jaar).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: functionele status gemeten met de mobiliteitssubscala van de **Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-39)**
- secundaire uitkomstmaten: andere PDQ-39-subcategorieën, globale PDQ-39-score, Hoehn and Yahr-ziektestadium, therapietrouw, cognitief functioneren (gemeten met de **Mini Mental State Examination (MMSE)-schaal**), ontstaan van dementie, permanente opname in ziekenhuis of woonzorgcentrum, overlijden, levenskwaliteit van de mantelzorger (zelf gemeten met de **SF-36-vragenlijst**)
- alle vragenlijsten werden afgenomen bij patiënten en hun mantelzorgers voor randomisatie, na 6 maanden, na een jaar en vervolgens jaarlijks; de MMSE werd afgenomen bij aanvang en vervolgens om de 5 jaar; de andere uitkomstmaten werden systematisch bijgehouden tijdens jaarlijkse bezoeken
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- mediane follow-up van 4,5 (range 0 tot 13,3) jaar
- geen statistisch significante verschillen voor de primaire en secundaire uitkomstmaten tussen enerzijds de groep met dopamine-agonisten en anderzijds de groep met MAO-B- inhibitoren en de groep met COMT-inhibitoren samen
- geen statistisch significante verschillen voor de primaire en secundaire uitkomstmaten tussen de groep met dopamine-agonisten versus de groep met MAO-B-inhibitoren, noch tussen de groep met dopamine-agonisten versus de groep met COMT-inhibitoren
- met MAO-B-inhibitoren versus COMT-inhibitoren zag men statistisch significant meer verbetering in mobiliteit op de PDQ-39-schaal (gemiddeld verschil van 4,2 punten met 95% BI van 0,4 tot 7,9 punten, p=0,03) (primaire uitkomstmaat), alsook in ADL (gemiddeld verschil van 4,0 punten met 95% BI van 0,4 tot 7,5, p=0,03) en mentaal welzijn (gemiddeld verschil van 4,4 punten met 95% BI van 1,1 tot 7,6, p=0,009).

Besluit van de auteurs

Patiëntgerelateerde levenskwaliteit was lager bij gebruik van COMT-inhibitoren in vergelijking met MAO-B-inhibitoren of dopamine-agonisten als aanvullende therapie bij patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische complicaties die onvoldoende onder controle waren met levodopa. De MAO-B-inhibitoren waren even effectief in het bekomen van ziektecontrole, wat zou kunnen suggereren dat deze geneesmiddelenklasse ondergebruikt wordt.

Financiering van de studie

Deze studie werd gerealiseerd met fondsen van de Health Technology Assessment Programme van het UK National Institute for Health Research (project nummer 98/03/02), het UK Department of Health gedurende maart 2012 (Clinical Trials Unit van de Universiteit van Birmingham, voor salarisondersteuning van twee auteurs) en het UK Medical Research Council en Parkinson's UK voor twee andere auteurs.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs rapporteren ontvangst van verscheidene academische beurzen; enkele auteurs ontvingen compensaties van farmaceutische bedrijven voor een congresdeelname; de volledige lijst is te consulteren in het originele artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Door de pragmatische opzet van deze studie kon men een groot aantal patiënten includeren. Het niet uitsluiten van patiënten die reeds een aanvullende behandeling kregen, geeft een realistische weergave van de dagelijkse klinische praktijk. De randomisatie werd op basis van relevante parameters (waaronder leeftijd en ziektegeschiedenis) gestratificeerd. Het opzet was semi-factorieel waarbij men voor de randomisatie beperkingen oplegde in functie van wat patiënten reeds als aanvullende medicatie innamen. Passend bij een pragmatische opzet mochten de onderzoekers de molecule en de dosering binnen de toegewezen geneesmiddelenklasse zelf bepalen en aanpassen afhankelijk van de individuele respons en tolerantie van de patiënt. Door het open-label opzet is er performance- en rapporteringsbias mogelijk. De auteurs schatten de kans hierop eerder als minimaal in aangezien alle onderzoeksgroepen een actieve behandeling en geen placebobehandeling kregen. Voor de uitkomstmaten werd voornamelijk gebruik gemaakt van de gevalideerde vragenlijst PDQ-39, eerder dan van een klassieke 'pure' schaal voor motoriek. Deze keuze geeft een betere weergave van de impact op het leven van de patiënt en zijn dagelijks functioneren, maar is anderzijds meer subjectief dan een klassieke motorische evaluatie. Registratie van de reductie van de off-tijd of toename van de on-tijd zou een meer genuanceerde evaluatie van de motorische verbetering toegelaten hebben. Tot slot moeten we beklemtonen dat de studie op basis van een vooraf berekende steekproefgrootte wel voldoende power had om een verschil van 6 punten op de mobiliteitsschaal van de PDQ-39 (primaire uitkomstmaat) aan te tonen.

Beoordeling van de resultaten

Door de pragmatische opzet van deze studie kunnen de resultaten gemakkelijker naar de dagelijkse praktijk geëxtrapoleerd worden. Uit de resultaten blijkt dat er enige evidentie bestaat voor de superioriteit van MAO-B-inhibitoren ten opzichte van COMT-inhibitoren op vlak van motorisch functioneren. Ondanks het feit dat het hier om een statistisch significant resultaat gaat, blijkt het verschil van 4,2 op de primaire uitkomstmaat (mobiliteitsschaal van PDQ-39) lager te zijn dan het vooropgestelde klinisch relevante verschil van 6 punten bij de steekproefberekening. Bovendien kan de frequentie van ongewenste effecten in de verschillende groepen een impact gehad hebben op de scores van deze patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat. De veiligheid is onderbelicht in de huidige studie maar op dat vlak kon echter geen verschil tussen de verschillende geneesmiddelenklassen aangetoond worden. Zo waren het aantal ziekenhuisopnames (mediaan 4, IQR 2-7) en het staken van medicatie wegens ongewenste effecten (30-38% na 1 jaar, 55-58% na 5 jaar) gelijkaardig tussen de verschillende groepen. Hier dient wel opgemerkt te worden dat de aard van de ongewenste effecten wel ernstiger was in de groep met dopamine-agonisten en de groep met MAO-B-inhibitoren. In beide groepen waren psychiatrische symptomen zoals psychose of verwardheid de frequentste redenen om te stoppen. Psychoses zijn geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson en een frequente reden tot hospitalisatie (5). In de COMT-inhibitor-groep ging het vooral om gastro-intestinale ongewenste effecten zoals diarree. Dit ongewenst effect wordt frequent gezien bij gebruik van entacapon maar verbetert spontaan bij het staken van de medicatie

(6). Het risico van dyskinesieën wordt onvoldoende gerapporteerd. Dyskinesieën zijn een frequente motorische complicatie bij de ziekte van Parkinson en deze kunnen exacerberen na het opstarten van een aanvullende behandeling. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration vond dat het risico van dyskinesieën groter was met dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren dan met MAO-B-inhibitoren (3). De tienjaarsoverleving, het risico van dementie en het percentage opname in een woonzorgcentrum zijn gelijkaardig in de verschillende groepen. Deze uitkomsten zijn trouwens onveranderd gebleven in de voorbije twee decennia (7). Tot slot zien we dat therapietrouw in de huidige studie geassocieerd is met leeftijd, waarbij ouderen (70+) vaker stoppen met medicatie wegens ongewenste effecten. Dit suggereert dat ongewenste effecten, zeker bij ouderen, mee in rekening moeten worden genomen bij het bepalen van de behandeling.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijnen van de International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) uit 2018 spreken zich niet uit over het verschil in effectiviteit tussen dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren en MAO-B-inhibitoren als add-on-therapie voor de behandeling van motorische complicaties. Dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren worden als klinisch nuttig bestempeld voor het behandelen van motorische complicaties, maar het gebruik van de MAO-B-inhibitor selegiline wordt niet geadviseerd wegens onvoldoende evidentie. Het klinisch effect van MAO-B-inhibitoren zoals rasagiline en safinamide zou beter bewezen zijn en daarom zouden deze moleculen wel aanbevolen zijn (8). BCFI stelt levodopa voorop als symptomatische startbehandeling bij de ziekte van Parkinson. Om motorische complicaties van levodopa te beperken, wordt aangeraden om de dagdosis levodopa te splitsen of een dopamine-agonist, MAO-B-inhibitor of COMT-inhibitor toe te voegen. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen deze 3 aanvullende behandelingen (1).

Besluit van Minerva

Deze multicenter pragmatische open-label gecontroleerde gerandomiseerde studie met semi-factorieel opzet toont aan dat MAO-B-inhibitoren als aanvullende perorale behandeling een beter effect hebben dan COMT-inhibitoren (in deze studie werd enkel entacapon gebruikt) op het motorisch functioneren bij patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds onder een behandeling met levodopa staan. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat het type ongewenste effecten bij MAO-B-inhibitoren vaak veel ernstiger zijn dan bij COMT-inhibitoren. Het opstarten van dopamine-agonisten en MAO-B-inhibitoren dient, zeker bij oudere patiënten, steeds een weloverwogen keuze te zijn.

Referenties: zie website