

# Een aanvullende therapie naast levodopa om 'off'-periodes bij de ziekte van Parkinson te bestrijden?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 7.

## Klinische vraag

Is bij een patiënt met de ziekte van Parkinson behandeld met levodopa en met 'off' episodes, een behandeling met een adjuvans effectiever en veiliger dan placebo en welk adjuvans geniet dan de voorkeur?

## Achtergrond

Motorische symptomen zijn de meest frequente complicaties van een landurige behandeling met levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij ongeveer 40% van de patiënten die gedurende vier tot zes jaar levodopa nemen, doen zich motorische fluctuaties voor<sup>1</sup>. De behandeling van deze motorische complicaties en de keuze tussen drie geneesmiddelenklassen (dopamine-agonisten, COMT (catechol-O-methyltransferase)-inhibitoren of mono-amine-oxidase-B (MAO-B)-inhibitoren) als aanvullende therapie bij levodopa blijven nog onopgehelderd. Deze meta-analyse plaatst alle resultaten op een rij.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen (tot einde 2008)

- databanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, Web of Science
- belangrijke tijdschriften binnen dit onderzoeksdomein
- abstracts en verslagen van conferenties
- referentielijsten van gevonden publicaties
- informatie over niet-gepubliceerde gegevens opgevraagd bij de farmaceutische firma's.

### Geselecteerde studies

- RCT's (inclusief de eerste fase van cross-over studies) die dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren of MAO-B-inhibitoren vergelijken met placebo, als adjuverende behandeling aan levodopa zonder andere therapeutische verschillen tussen de studie-armen
- exclusie: studies met transdermale toedieningsvormen, onvolledige gegevens over delen van de studie, onduidelijkheid of patiënten wel degelijk last hadden van motorische complicaties, twijfel over correcte randomisatie, eenmalige toediening of intraveneuze toediening
- 44 RCT's behouden, alle dubbelblind en met intention to treat analyse, gemiddelde opvolgingsduur van 20 weken (range van vier weken tot twee jaar), 82% van de studies duurde maximum zes maanden.

### Bestudeerde populatie

- 8436 patiënten (23 tot 687 per studie) met de ziekte van Parkinson, gemiddelde ziekteduur van negen jaar, diagnose gesteld door de onderzoekers, met motorische complicaties tijdens de behandeling met levodopa, geen leeftijdsgrens, gemiddelde leeftijd van 63 jaar, 60% mannen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vermindering van de tijd die de patiënt in de 'off'-periode doorbrengt
- secundaire uitkomstmaten: dosis levodopa, veranderingen op de **Unified Parkinson's Disease Rating Scale** (UPDRS), incidentie van dyskinesie en dystonie, frequentie van ongewenste effecten, mortaliteit, therapietrouw en studie-uitval, kwaliteit van leven en gezondheidseconomische gegevens
- indirecte vergelijkingen tussen drie geneesmiddelenklassen en indirecte vergelijkingen tussen geneesmiddelen van eenzelfde klasse (beide alleen hypothesevormend).

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: vermindering van de tijd in de 'off'-periode (N=29, n=5 331 (70%))
  - ~ vergelijking tussen adjuvante therapie en placebo: gemiddelde vermindering van één uur per dag (-1,05 uur per 24 uur; 95% BI van -1,19 tot -0,90; p<0,00001; significante heterogeniteit)
  - ~ indirecte vergelijking tussen de geneesmiddelenklassen: resultaten suggereren een grotere werkzaamheid van de dopamine-agonisten (-1,54 uur per dag; 95% BI van -1,83 tot -1,26; p<0,00001) versus COMT-inhibitoren (-0,83 uur per dag; 95% BI van -1,04 tot -0,62; p<0,00001) en versus MAO-B-inhibitoren (-0,93 uur per dag; 95% BI van -1,25 tot -0,62; p<0,00001)
- secundaire uitkomstmaten
  - ~ adjuvante behandeling versus placebo: dosisvermindering van levodopa en een verbetering van de UPDRS-score, maar toename van dyskinesie en ongewenste effecten
  - ~ indirecte vergelijking tussen de geneesmiddelenklassen: dopamine-agonisten geven meer verbetering van de UPDRS-score, maar ook meer dyskinesie.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een aanvullende behandeling in vergelijking met placebo de 'off'-tijd en de dosis levodopa vermindert en de UPDRS-score verbetert bij Parkinsonpatiënten met motorische complicaties tijdens de behandeling met levodopa. Dit gaat ten koste van meer dyskinesie en talrijke andere ongewenste effecten. Indirecte vergelijkingen suggereren dat dopamine-agonisten meer effect hebben dan COMT-inhibitoren of MAO-B-inhibitoren (deze laatste zijn even werkzaam). Vermits we voorzichtig moeten zijn bij de interpretatie van indirecte vergelijkingen, zijn gerandomiseerde studies met directe vergelijkingen nodig om de impact te onderzoeken van deze verschillende geneesmiddelenklassen op de globale, door de patiënt zelf beoordeelde kwaliteit van leven.

Financiering van de studie: Parkinson's Disease Society, U.K.

Belangenconflicten van de auteurs: één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's; vier auteurs verklaren dat ze betrokken waren bij één van de geïncludeerde studies.

### Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze meta-analyse is goed: duidelijke en relevante onderzoeksvraag, systematische zoektocht in verschillende gevalideerde databanken, strikte criteria voor de selectie van studies, gegevensverwerking door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar, nagaan van heterogeniteit ( $I^2$ -test). De auteurs vermelden niets over eventuele publicatiebias, beschrijven wel sommige methodologische karakteristieken van de geïncludeerde studies, maar kennen geen scores toe en excluseren geen enkele studie bij het samenvoegen van de resultaten. Ze wijzen wel op de beperkingen van de geïncludeerde studies: 82% van de studies duurde maximum zes maanden, wat kort is voor een chronische, voortschrijdende aandoening. Verder benadrukken ze ook dat de resultaten van alle indirecte vergelijkingen (tussen en binnen de drie geneesmiddelenklassen) slechts hypothesevormend zijn.

### Interpretatie van de resultaten

De deelnemers waren gemiddeld 63 jaar, hadden sedert ongeveer negen jaar de ziekte van Parkinson en hadden last van motorische complicaties tijdens de behandeling met levodopa. Deze motorische complicaties bestaan uit abnormale willekeurige bewegingen (dyskinesie) en motorische fluctuaties (vroegtijdig verlies van effect na iedere geneesmiddelen-toediening en onvoorspelbare overgang van een mobiele 'on'-fase naar een relatief immobiele 'off'-fase). De resultaten van deze review bevestigen wat de individuele studies reeds aantoonde: een aanvullende behandeling met een dopamine-agonist (pramipexol, bromocriptine, ropinirol, pergolide), een COMT-inhibitor (entacapon, tolcapon) of een MAO-B-inhibitor (rasagiline, selegiline) vermindert de 'off'-tijd en de dosis levodopa en verbetert de UPDRS-score. Bij indirecte vergelijking met andere geneesmiddelenklassen leidden dopamine-agonisten tot een grotere afname van de 'off'-tijd en de gebruikte dosis levodopa en tot een betere UPDRS-score. Tussen de verschillende geneesmiddelen van deze klasse kon men geen verschil aantonen, behalve een beter effect van pergolide op de dosisvermindering van levodopa en van pramipexol op de verbetering van de UPDRS-score. Hierboven vermeldde we reeds dat deze resultaten slechts hypothesevormend zijn.

### Ongewenste effecten

De vermindering van de 'off'-tijd en de verbetering van de UPDRS-score door een actieve adjuverende behandeling gaat in dit onderzoek echter gepaard met een toename van dyskinesie en ongewenste effecten: obstipatie, evenwichtsstoornissen, hallucinaties, hypotensie, slapeloosheid, nausea, braken en slaperigheid. De ongewenste effecten verschillen niet opmerkelijk tussen de verschillende geneesmiddelenklassen, maar diarree komt meer voor bij COMT-inhibitoren dan bij andere adjuvantia. Net zoals de auteurs willen we erop wijzen dat patiënten met motorische complicaties tijdens een behandeling met levodopa, in de dagelijkse praktijk gemiddeld wat ouder zijn dan de hier geïncludeerde patiënten. De incidentie van ongewenste effecten kan dus in werkelijkheid nog hoger liggen. Vermits de studies meestal van korte duur waren, kunnen we niets zeggen over de ernst en het persisterende karakter van de ongewenste effecten. Er is wel een trend tot meer studie-uitval door ongewenste effecten in de actieve groep versus de placebogroep; tezelfdertijd is er globaal minder studie-uitval in de groep met een adjuverende behandeling. Dat zou erop kunnen wijzen dat patiënten met een actieve behandeling meer tevreden zijn. In de geïncludeerde studies onderzocht men zelden de kwaliteit van leven en waar dit wel gebeurde waren de besluiten niet eenduidig.

### Besluit Minerva

Deze systematische review bevestigt de werkzaamheid van verschillende geneesmiddelenklassen (dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren en MAO-B-inhibitoren), gebruikt als toevoeging aan levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische complicaties. Dopamine-agonisten zouden hierbij meer effect kunnen hebben, maar leiden ook tot meer ongewenste effecten (dyskinesie).

### Voor de praktijk

Voor het verminderen van de motorische fluctuaties door levodopa beveelt SIGN (2010) dopamine-agonisten aan (bij voorkeur rotigotine, pramipexol en ropinirol), MAO-B-inhibitoren of COMT-inhibitoren (bij voorkeur entacapon) (Niveau A)<sup>2</sup>. Uit een recent literatuuroverzicht van La Revue Prescrire (2011) blijkt dat de volgende maatregelen effectief kunnen zijn: een verdeling van de dosis levodopa over de dag, het toevoegen van of een dopamine-agonist (pramipexol best geëvalueerd), of een COMT-inhibitor (entacapon de beste kosten/batenverhouding) of van een MAO-B-inhibitor (beste bewijs voor rasagiline)<sup>3</sup>. Subcutane injectie van apomorfine, rechtstreekse toediening van levodopa in gelvorm (samen met carbidopa) via sonde in het duodenum en elektrische stimulatie van de nucleus subthalamicus zijn mogelijke alternatieven, maar met minder betrouwbare wetenschappelijke onderbouwing.

De hier besproken meta-analyse is opgenomen in de SIGN-richtlijn en in het overzicht van La Revue Prescrire.

### Referenties

1. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. January 2010.
3. Traitement de la maladie de Parkinson. Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa. *Rev Prescr* 2011;31:273-9.

### Merkmamen

1. Dopamine-agonisten
  - ergotderivaten: bromocriptine: Parlodel®
  - andere: pramipexol: Mirapexin®, Sifrol®, Pramipexole Sandoz®; ropinirol: Requip®, Ropinirole Mylan®; rotigotine: Neupro®
2. COMT-inhibitoren
  - entacapon: Comtan®; tolcapon: Tasmar®
3. Mono-amine-oxidase B-inhibitoren
  - rasagiline: Azilect®; selegiline: Eldepryl®