

Heeft levodopa een ziektebeïnvloedend effect op de ziekte van Parkinson?

Referentie

Verschuur CV, Suwijn SR, Boel JA, et al; LEAP Study Group. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;380:315-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1809983

Duiding

David Crosiers, Dienst neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; Translationele Neurowetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Heeft een perorale behandeling met levodopa en carbidopa een ziektebeïnvloedend effect bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson?

Achtergrond

Levodopa vormt de hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson (1-3). Uit vroeger onderzoek is niet duidelijk geworden of levodopa behalve een symptomatisch effect ook de ziekte zelf kan afremmen (4). Een studie waarbij men patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson vroegtijdig of laattijdig levodopa toedient, zou hierover meer duidelijkheid kunnen verschaffen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen ouder dan 30 jaar met een levensverwachting van meer dan twee jaar, die lijden aan de ziekte van Parkinson, in de voorbije twee jaar op basis van klinische criteria gediagnosticeerd door een ervaren neuroloog, maar nog niet in die mate door de ziekte geïnvaleideerd dat antiparkinsonmiddelen noodzakelijk zijn
- exclusiecriteria: vroeger reeds behandeld met antiparkinsonmiddelen; tremor-dominante ziekte van Parkinson; dementie; aanwezigheid van argumenten voor andere oorzaken van parkinsonisme
- in totaal includeerde men 445 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar (58% was ≥ 65 jaar), 70% mannen, waarvan ongeveer 10% minder dan een half jaar symptomen van de ziekte van Parkinson had, gerekruteerd in 50 perifere en 7 universitaire ziekenhuizen in Nederland.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter studie met twee parallele groepen:

- vroege behandelingsgroep (n=222): perorale behandeling met levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) gedurende 80 weken
- uitgestelde behandelingsgroep (n=223): perorale behandeling met placebo 3x/d gedurende de eerste 40 weken, gevolgd door levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) gedurende de volgende 40 weken
- follow-up door opgeleide verpleegkundigen op 4, 22, 40, 44, 56, 68 en 80 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in gemiddelde verandering tussen 0 en 80 weken van de totale score op de **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**
- secundaire uitkomstmaten:

- toename van de symptomen (gemeten op basis van de wekelijkse verandering van de gemiddelde UPDRS-score) tussen week 4 en week 40 en tussen week 44 en week 80
- **Academic Medical Center Linear Disability Score (ALDS)** op week 80
- cognitieve achteruitgang (gemeten met de **Mini-Mental State Examination (MMSE)**) op week 80
- depressie (gemeten met de **Beck Depression Inventory II (BDI-II)**) op week 80
- ziektegerelateerde levenskwaliteit (gemeten met de **Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)**) op week 80
- aantal patiënten die bijkomende antiparkinsonmiddelen nodig hebben, aantal patiënten met ongewenste effecten zoals motorische fluctuaties en dyskinesieën
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in gemiddelde verandering van de totale UPDRS-score tussen 0 en 80 weken ($-1,0 \pm 13,1$ in de vroege behandelingsgroep versus $-2,0 \pm 13,0$ in de uitgestelde behandelingsgroep)
 - tussen beide groepen was er wel een statistisch significant verschil in gemiddelde verandering van de totale UPDRS score tussen 0 en 40 weken ($-3,1 \pm 10,2$ in de vroege behandelingsgroep versus $+2,0 \pm 12,3$ in de uitgestelde behandelingsgroep; verschil van $-5,1$ met 95% BI van $-7,2$ tot $-2,9$ punten in het voordeel van de vroege behandelingsgroep)
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen de vroege en de uitgestelde behandelingsgroep in gemiddelde wekelijkse verandering van de totale UPDRS-score tussen week 4 en week 40 (verschil van $-0,02$ (95% BI van $-0,07$ tot $0,03$) punten)
 - tussen week 44 en week 80 kon geen non-inferioriteit (met een drempel van $0,055$ punten) tussen de vroege en de uitgestelde behandelingsgroep aangetoond worden in gemiddelde wekelijkse verandering van de totale UPDRS-score (verschil van $0,07$ (90% BI tussen $0,03$ tot $0,10$) punten)
 - geen verschil tussen beide groepen in ALDS, MMSE, BDI-II, PDQ-39 en ongewenste effecten op week 80.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met levodopa in combinatie met carbidopa gedurende 80 weken geen ziektebeïnvloedend effect had bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vroeg stadium.

Financiering van de studie

ZonMW, Parkinson Vereniging, Stichting Parkinsonfonds, Stichting Parkinson Nederland.

Belangenconflicten van de auteurs

Belangenconflicten zijn vrij te raadplegen op de website van de New England Journal of Medicine: 8 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben, de 6 andere auteurs ontvingen financiële steun van organisaties, en enkelen van bedrijven buiten dit onderwerp.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van patiënten in deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie gebeurde gestratificeerd (universitair versus perifeer ziekenhuis; <65 versus ≥ 65 jaar; minder versus meer dan half jaar symptomen) met een centraal online computerprogramma. Er waren geen statistisch

significante verschillen in basiskenmerken tussen beide groepen bij de start van de studie. Patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars waren geblindeerd voor de behandeling. Gedurende de eerste 40 weken van de studie werd voor 39% van de patiënten in de uitgestelde en voor 11% van de patiënten in de vroege behandelingsgroep de geblindeerde behandeling stopgezet en een open-label-behandeling met levodopa respectievelijk gestart en verdergezet wegens een toename van symptomen. De blinding voor de initiële behandeling bleef echter wel bewaard en men nam uiteindelijk ook deze patiënten mee in de **intention-to-treat-analyse**. Deze contaminatie had mogelijks wel een ongunstige invloed op de statistische **power** van deze studie om een verschil in het ziektebeïnvloedend effect van levodopa vast te stellen. Een **per-protocolanalyse**, die rekening hield met het feit dat sommige patiënten overschakelden op open-label-levodopa, leverde echter gelijkaardige resultaten op.

Bij de keuze van de dosering van levodopa en bij de berekening van de steekproefgrootte baseerden de onderzoekers zich op de resultaten van de ELLDOPA-studie (4). Ook baseerde men zich op vroegere studies met andere antiparkinsonmiddelen om te bepalen dat een behandelingsduur van 40 weken voldoende is om een ziektebeïnvloedend effect van levodopa te detecteren (5-7). De resultaten voor de primaire uitkomstmaat werden op een correcte manier geanalyseerd met **ANCOVA** (8).

Interpretatie van de resultaten

De bevinding in deze studie dat er tussen de vroege en de uitgestelde behandelingsgroep na 80 weken geen verschil was in de ernst van de symptomen van de ziekte van Parkinson impliceert dat levodopa (in een dosis van 300 mg per dag) geen ziektebeïnvloedend heeft. De statistisch significante verbetering van de totale UPDRS-score na 40 weken in de vroege behandelingsgroep versus de uitgestelde behandelingsgroep bevestigt dan weer wel het bekende symptomatische effect van levodopa. Men zag een verschil van gemiddeld 5,1 punten op de UPDRS-schaal wat als klinisch relevant beschouwd mag worden (9).

In tegenstelling tot de eerste 40 weken waar men geen verschil in wekelijkse progressie van de UPDRS-score tussen beide groepen vaststelde, was deze progressie (dus verslechtering van de ziekte) wel statistisch significant sterker in de vroege versus de uitgestelde behandelingsgroep ná 40 weken. Ook dat bevestigt de afwezigheid van een ziektebeïnvloedend effect van levodopa. Het feit dat men dit verschil in progressie zag wegebben vanaf 56 weken behandeling kan erop wijzen dat het effect van de behandeling in de uitgestelde behandelingsgroep niet meteen zichtbaar was. Na 80 weken zag men geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen.

Er zijn op basis van deze resultaten dan ook geen redenen om een behandeling met levodopa uit te stellen in de vroege fase van de ziekte van Parkinson op voorwaarde dat er een klinische indicatie bestaat voor het starten van een dopaminerge behandeling. Hierbij blijft het uiteraard belangrijk om, zoals in deze studie; te kiezen voor een dosis levodopa waarbij een hoge klinische respons in evenwicht is met een laag risico van ongewenste effecten (4). Er bestaat nog steeds veel terughoudendheid om levodopa in de vroege stadia van de ziekte van Parkinson op te starten uit bezorgdheid om de inductie van levodopa-gerelateerde ongewenste effecten (onder andere motorische fluctuaties en dyskinesieën) (10-12) en om een mogelijke neurotoxiciteit van levodopa ten gevolge van oxidatieve stress (13). Daarom werd een behandeling met levodopa vroeger vaak langer uitgesteld en startte men in eerste instantie andere medicaties op zoals MAO-B-inhibitoren en dopamine-agonisten.

Toekomstige studies zullen de klinische voor- en nadelen van een vroegtijdige behandeling met verschillende doses van levodopa verder moeten onderzoeken in grotere patiëntengroepen met eventueel verschillende stadia van de ziekte van Parkinson en die gedurende langere tijd behandeld worden met levodopa. In de huidige studie werden immers uitsluitend patiënten in de vroege fase van de ziekte van Parkinson geïncludeerd. We moeten er echter rekening mee houden dat de diagnose van de ziekte van Parkinson bij ongeveer 15% van de patiënten in deze vroege fase niet correct is (14). Bovendien werd in de totale studiepopulatie maar bij 22% van de patiënten een dopamine-transporter(DAT)-scan uitgevoerd om de diagnose te ondersteunen met de bevestiging van neuronenvlies in de substantia nigra. Tot slot sloot men patiënten die reeds behandeld werden met medicatie voor de ziekte van Parkinson uit voor deelname aan deze studie. Het is mogelijk dat

hierdoor een groep patiënten werd geselecteerd met een milder ziekteverloop, wat de toepasbaarheid van de studieresultaten in de klinische praktijk kan beïnvloeden.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een perorale behandeling met levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) gedurende 80 weken bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson de progressie van de ziekte niet beïnvloedt maar wel bijdraagt tot een snellere symptoomcontrole zonder toename van ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Van geen enkel antiparkinsonmiddel is bewezen dat het de evolutie van de ziekte van Parkinson afremt (1). Het moment waarop met farmacotherapie wordt gestart, hangt af van de functiebeperkingen door de motorische symptomen van de ziekte (3). De medicamenteuze behandeling wordt individueel gekozen in overeenstemming met de leeftijd en de comorbiditeit van de patiënt (1). Bij patiënten ouder dan 60 jaar, kwetsbare patiënten, patiënten met comorbiditeit en patiënten met ernstige symptomen start men meestal met levodopa + een dopadecarboxylase-inhibitor (carbidopa of benserazide) (2). Levodopa werkt sneller en is meer doeltreffend dan de dopamine-agonisten, maar er is met levodopa op langere termijn een hoger risico van motorische complicaties (dyskinesieën, afnemen van de werkingsduur en 'on-off fenomeen') (2). Daarom wordt bij jongere patiënten vaak gestart met een dopamine-agonist. Ook wanneer gestart wordt met een ander geneesmiddel, zal men in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten toevoegen (2). De hier besproken studie toont aan dat een perorale behandeling met levodopa (100 mg 3x/d) + carbidopa (25 mg 3x/d) bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson een gunstig effect heeft op de symptoomcontrole zonder toename van ongewenste effecten.

Referenties zie website