

Levodopa en ziekteprogressie bij de ziekte van Parkinson

Levodopa in early Parkinson's disease study

Drs. S.R. Suwijn¹, drs. C.V.M. Verschuur², dr. J.A. Boel³, dr. B. Post⁴, prof. dr. B.R. Bloem⁴, prof. dr. B.J. van Hilten⁵, prof. dr. T. van Laar⁶, dr. G. Tissingh⁷, dr. A.G. Munts⁸, prof. dr. R.M.A. de Bie⁹

SAMENVATTING

Hoewel levodopa sinds bijna 60 jaar het meest gebruikte, goedkoopste en effectiefste medicijn is voor de ziekte van Parkinson, bestaat er twijfel of levodopa de ziekteprogressie verandert. Onlangs zijn de resultaten van een Nederlandse gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, uitgestelde-startstudie gepubliceerd. De bevindingen van deze studie wijzen erop dat levodopa de ziekteprogressie bij de ziekte van Parkinson niet verandert, maar dat vroege start met levodopa wel gepaard gaat met een vermindering van de symptomen en een verbetering van de kwaliteit van leven gedurende de observatieperiode. Wij adviseren niet terughoudend te zijn met het starten van levodopa bij de beginnende ziekte van Parkinson.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(4):133-40)

SUMMARY

Levodopa has been the most widely used, inexpensive and effective treatment for patients with Parkinson's disease for almost 60 years. However, there is a longstanding debate about the potential disease-modifying effects of levodopa. Recently, the results of a Dutch, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, delayed-start trial have been published. The findings of this study suggest that levodopa has no disease-modifying effect in Parkinson's disease, but early start with levodopa improves health related quality of life during the observational period.

INLEIDING

De meest gebruikte en effectiefste medicamenteuze behandeling voor de ziekte van Parkinson is levodopa. Neurologen kunnen het starten met levodopa om verschillende redenen uitstellen, bijvoorbeeld bij bezorgdheid om het ontstaan van dyskinesieën.^{1,2} Nagenoeg alle patiënten worden echter

vroeger of later behandeld met levodopa om de ernst van de motorische symptomen te verminderen.³

In de 'Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease' (ELLDOPA)-studie kregen patiënten met beginnende ziekte van Parkinson gedurende 40 weken levodopa

¹arts-onderzoeker/neuroloog in opleiding, afdeling Neurologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ²neuroloog, afdeling Neurologie, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht, ³neuropsycholoog, afdeling Neurologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ⁴neuroloog, afdeling Neurologie, Radboud-umc, Nijmegen, ⁵neuroloog, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ⁶neuroloog, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁷neuroloog, afdeling Neurologie, Zuyderland ziekenhuis, locatie Heerlen, ⁸neuroloog, afdeling Neurologie, Spaarne Gasthuis, locatie Haarlem, ⁹neuroloog, afdeling Neurologie, Amsterdam UMC, locatie AMC.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. R.M.A. de Bie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel.: 020 566 87 28, e-mailadres: r.m.debie@amc.uva.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: prof. dr. B.R. Bloem heeft grants van Verily Life Sciences, AbbVie en UCB ontvangen en prof. dr. R.M.A. de Bie heeft financiële ondersteuning gekregen voor het verrichten van de LEAP-studie van ZonMw (projectnummer 0-82310-97-11031), Parkinson Vereniging, Stichting Parkinsonfonds, Stichting Parkinson en General Electric Health. De overige auteurs meldden geen belangenconflict of financiële ondersteuning.

Trefwoorden: dyskinesieën, levodopa, ziekte van Parkinson, ziektemodificerend effect.

Keywords: disease-modifying, dyskinesia, levodopa, Parkinson's disease.

ONTVANGEN 30 APRIL 2019, GEACCEPTEERD 18 JUNI 2019.

of placebo, waarna de medicatie werd gestopt (wash-outperiode). Twee weken na het staken van de medicatie werden de patiënten opnieuw beoordeeld en het bleek dat de patiënten die gedurende het onderzoek levodopa hadden gebruikt, minder ernstige klachten hadden dan de patiënten die placebo hadden gebruikt. Dit verschil suggereerde dat levodopa de ziekteprogressie mogelijk vertraagt, maar een alternatieve verklaring is dat levodopa een langduriger nijkend symptomatisch effect heeft (en dat de wash-outperiode te kort was om die symptomatische effecten kwijt te raken). In tegenstelling tot de klinische bevindingen werd er op de DAT-SPECT-scans ('dopamine transporter single photon emission computed tomography') een verslechtering gezien bij de patiënten die levodopa hadden gebruikt in vergelijking tot de placebogroep. Deze bevinding kon betekenen dat levodopa de ziekteprogressie juist versnelt, maar ook was een alternatieve verklaring mogelijk, namelijk dat levodopa de striatale dopaminetransporter modificeert.⁴ Helaas was het hierdoor na de ELLDOPA-studie nog steeds onduidelijk of levodopa naast het evidente symptomatische effect ook een ziektemodificerend effect heeft. Tot op heden is geen enkele behandeling voorhanden die het beloop van de ziekte van Parkinson kan afremmen of stopzetten. Omdat levodopa breed beschikbaar is zou een beter inzicht in dit debat zeer welkom zijn.

Een methode om onderscheid te kunnen maken tussen een mogelijk ziektemodificerend effect en een direct symptomatisch effect van levodopa is het uitvoeren van een studie met gerandomiseerde uitgestelde-startopzet. Bij een uitgestelde-startopzet zijn er 2 fases. Gedurende fase 1 ontvangen patiënten het te onderzoeken medicijn of placebo. Een verschil aan het einde van deze fase kan een gevolg zijn van een direct symptomatisch effect, een ziektemodificerend effect of beide. Gedurende fase 2 krijgen beide groepen het te onderzoeken medicijn. Aanhoudende verschillen tussen de groepen aan het einde van fase 2 zouden kunnen worden toegeschreven aan een ziektemodificerend effect, omdat beide groepen enige tijd behandeld zijn en het symptomatische effect dus gelijk is.⁵ In dit artikel worden de eerder gepubliceerde resultaten van de 'Levodopa in Early Parkinson's Disease' (LEAP)-studie beschreven. In deze studie werd onderzocht of levodopa een ziektemodificerend effect heeft bij patiënten met beginnende ziekte van Parkinson.⁶

METHODEN

De LEAP-studie was een dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie met een gerandomiseerde uitgestelde-startopzet. Patiënten werden gerekruteerd uit 50 algemene ziekenhuizen en 7 academische centra.

PATIËNTEN

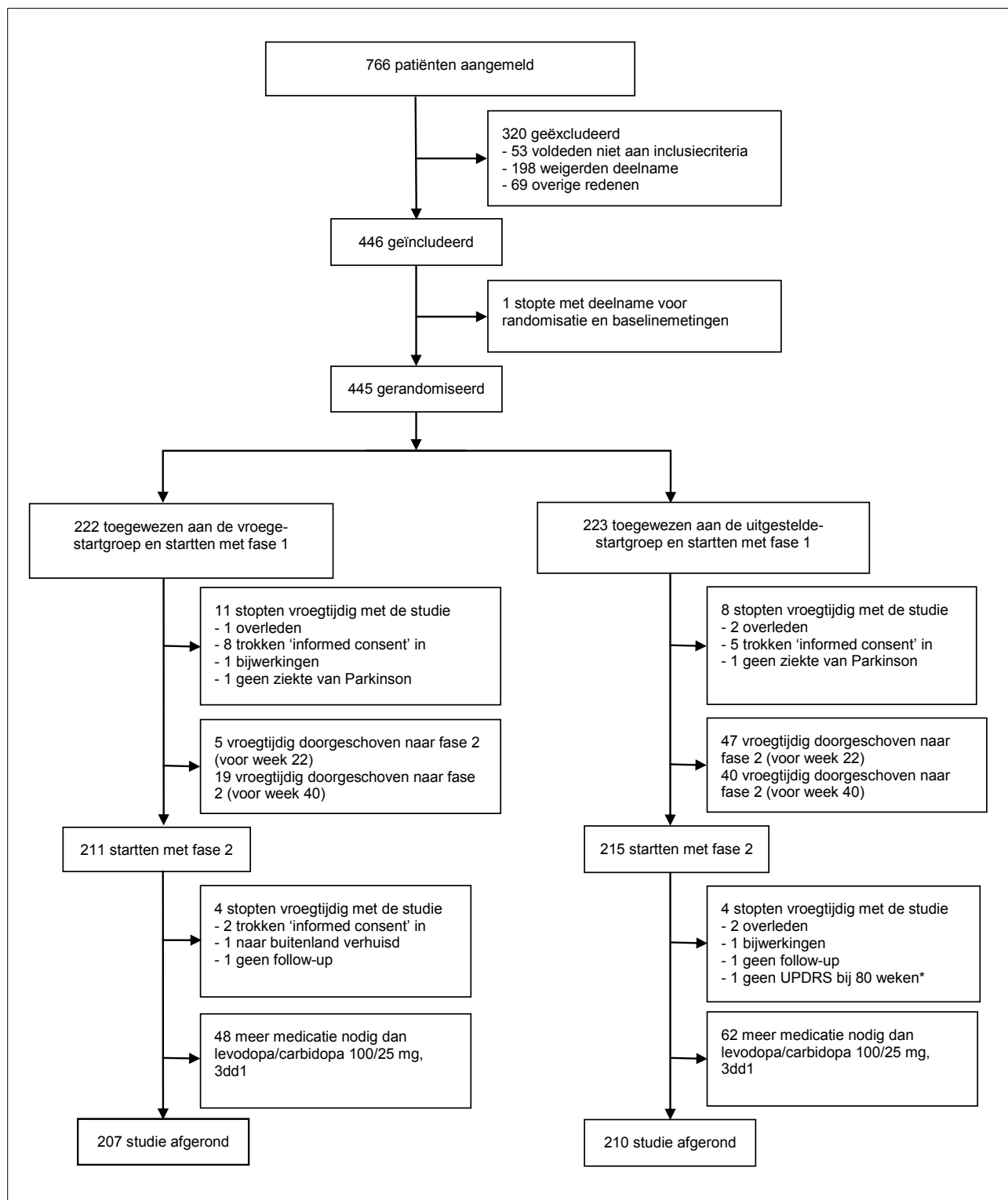
Patiënten kwamen in aanmerking voor de studie indien de ziekte van Parkinson in de voorgaande 2 jaar was vastgesteld door een neuroloog,⁷ ze onvoldoende beperkingen hadden om behandeling middels antiparkinsonmedicatie te rechtvaardigen, ze 30 jaar of ouder waren en een levensverwachting van meer dan 2 jaar hadden. Patiënten die eerder behandeld waren met antiparkinsonmedicijnen (onder andere levodopa, dopamineagonisten, monoamineoxidase-B-remmer, catechol-O-methyltransferaseremmer of amantadine) werden uitgesloten van deelname. Patiënten konden ook niet deelnemen als het meest prominente symptoom een tremor betrof die vrijwel continu aanwezig was of zorgde voor beperkingen in het dagelijks leven, indien sprake was van dementie of indien er tekenen waren die wezen op atypisch of secundair parkinsonisme.

STUDIEPROCEDURES

Na de baselinemeting werden patiënten middels randomisatie toegewezen aan de vroege-startgroep: levodopa/carbidopa 100/25 mg 3 dd gedurende 80 weken, of aan de uitgestelde-startgroep: eerst 40 weken een placebo gevolgd door 40 weken levodopa/carbidopa 100/25 mg 3 dd. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van het soort ziekenhuis (academisch versus algemeen ziekenhuis), leeftijd (<65 jaar versus >65 jaar) en de duur van de klachten (<0,5 versus \geq 0,5 jaar). Indien er beperkingen in het dagelijks leven ontstonden tijdens de eerste 40 weken en behandeling nodig was, werd de patiënt doorgeschoven van het geblindeerde gedeelte van fase 1 (levodopa in de vroege-startgroep en placebo in de uitgestelde-startgroep) naar open-label levodopa gedurende de resterende tijd van fase 1. Dit betekende dat als dit scenario zich voordeed in de vroege-startgroep de patiënt dezelfde dosering levodopa bleef gebruiken. Bij persisterende klachten waarvoor behandeling noodzakelijk was, kon de dosering van levodopa/carbidopa verhoogd worden naar 200/50 mg 3 dd. De blinding van de initiële behandeling werd, voor zowel de patiënt als de onderzoekers, niet opgeheven. Beoordeling van de patiënten werd uitgevoerd door getrainde onderzoeksverpleegkundigen bij baseline, 4, 22, 40, 44, 56, 68 en 80 weken.

UITKOMSTMATEN

De primaire uitkomstmaat was het verschil tussen de beide groepen in verandering op de totale 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-score van baseline tot week 80. De UPDRS bestaat uit subschalen voor cognitief functioneren, hinder bij activiteiten in het dagelijks leven en motorische klachten en heeft scores van 0 tot maximaal 176, waarbij hogere scores corresponderen met meer klachten.⁸



FIGUUR 1. Randomisatie van de patiënten. * Patiënt heeft studie voltooid, maar enkele metingen bij 80 weken ontbraken.

De belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren de mate van progressie van de symptomen tussen week 4 en 40 en week 44 en 80 gemeten met de UPDRS. Overige secundaire uitkomstmaten na 80 weken waren invaliditeit gemeten met de ‘Academic Medical Center Linear Disability Score’ (ALDS; scores tussen 0 en 100, lagere scores wijzen op meer invaliditeit), cognitief functioneren gemeten met de ‘Mi-

ni-Mental State Examination’, depressie gemeten middels de ‘Beck Depression Inventory II’ (BDI-II; scores tussen 0 en 63, hogere scores wijzen op ernstigere depressieve klachten), en ziektegerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de ‘Parkinson’s Disease Questionnaire-39’ (PDQ-39; scores tussen 0 en 100, hogere scores wijzen op een lagere ziektegerelateerde kwaliteit van leven).⁹⁻¹² Daarnaast is gekeken

naar het aantal patiënten dat meer antiparkinsonmedicatie nodig had en bijwerkingen inclusief dyskinesieën en levodopagerelateerde motorische responsfluctuaties.

STATISTISCHE ANALYSE

Op basis van de ELLDOPA-studie werd een gemiddeld (\pm SD) verschil op de primaire uitkomstmaat verwacht van 4 ± 13 punten op de UPDRS in het voordeel van de vroege-startgroep.⁴ De grootte van dit verschil wordt als minimaal klinisch relevant beschouwd.¹³ We berekenden dat 167 patiënten per groep de studie 80% 'power' zou geven om een verschil van 4 punten op de UPDRS te kunnen detecteren met de student t-test en alfa van 0,05. Uitgaande van een uitvalpercentage van 25%, was het voornemen 223 patiënten per groep te includeren.^{4,14,15} De gegevens werden geanalyseerd volgens het 'intention-to-treat'-principe. Patiënten die voor week 40 werden doorgeschoven naar fase 2 om de klachten beter te behandelen bleven behoren tot de groep waar zij door randomisatie aan waren toegewezen. De belangrijkste analyse was de vergelijking van de primaire uitkomstmaat na 80 weken tussen de 2 groepen. Allereerst werd het verschil tussen beide groepen in gemiddelde UPDRS-verandering tussen baseline en 80 weken geanalyseerd middels de student t-test. Daarnaast werden de UPDRS-scores geanalyseerd met behulp van een covariatiemodel, rekening houdend met de baseline UPDRS-scores. Er werden lineair gemengde modelanalyse, modelgebaseerde meervoudige imputatie en per-protocolanalyses gebruikt om de robuustheid van de resultaten te evalueren. Patiënten werden uitgesloten van de per-protocolanalyses indien ze tijdens het onderzoek extra antiparkinsonmedicatie hadden gebruikt (bijvoorbeeld patiënten die tijdens fase 1 werden doorgeschoven naar fase 2, indien patiënten een onjuiste behandeling of dosering hadden ontvangen of indien er geen gegevens waren van de beoordelingen bij week 4, 40, 44 of 80).

De belangrijkste secundaire analyse was de vergelijking van de symptoomprogressie tussen week 4 en 40 (fase 1) en tussen weken 44 en 80 (fase 2); een gemengde modelanalyse werd gebruikt in verband met de herhaalde metingen bij dezelfde patiënten. De metingen bij week 4, 22, 40, 44, 56, 68 en 80 werden gebruikt om het verschil in snelheid van de symptoomprogressie tussen de 2 groepen te schatten. Indien de progressie tijdens fase 1 sneller was in de uitgestelde-startgroep in vergelijking met de vroege-startgroep, maar non-inferioriteit van de vroege-startgroep ten opzichte van de uitgestelde-startgroep niet kon worden bevestigd tijdens fase 2, werd deze bevinding beschouwd als een symptomatisch effect van levodopa en niet als ziektemodificerend effect. Testen voor non-inferioriteit werden gebruikt voor de

TABEL 1. Baselinekarakteristieken.*

Kenmerk	Vroege-startgroep (n=222)	Uitgestelde-startgroep (n=223)
Leeftijd (jaar, gemiddelde, \pm SD)	64,8 \pm 8,7	65,5 \pm 8,8
Mannelijk geslacht (%)	157 (70,7)	154 (69,1)
Geïncludeerd in academisch ziekenhuis (%)	62 (27,9)	67 (30,0)
\geq 65 jaar (%)	129 (58,1)	129 (57,8)
<0,5 jaar klachten (%)	22 (9,9)	26 (11,7)
Eerste symptoom		
Tremor (%)	131 (59,0)	130 (58,3)
Bradykinesie (%)	85 (38,3)	76 (34,1)
Rigiditeit (%)	75 (33,8)	75 (33,6)
Pijn (%)	20 (9,0)	21 (9,4)
UPDRS totaal (gemiddelde, \pm SD)	28,1 \pm 11,4	29,3 \pm 12,1
UPDRS deel I ^a (gemiddelde, \pm SD)	2,4 \pm 1,4	2,3 \pm 1,2
UPDRS deel II ^b (gemiddelde, \pm SD)	7,3 \pm 3,6	7,4 \pm 3,7
UPDRS deel III ^c (gemiddelde, \pm SD)	18,4 \pm 8,7	19,5 \pm 9,4
ALDS (mediaan, IQR)	89,5 (89,0-89,5)	89,5 (89,0-89,5)
MMSE (mediaan, IQR)	29 (28-30)	29 (28-30)
BDI-II (mediaan, IQR)	7 (3-10)	6 (4-10)
PDQ-39 (mediaan, IQR)	35,3 (30,8-41,7)	34,0 (30,1-40,4)

* Baselinevariabelen van beide groepen werden vergeleken met behulp van de t-test, Mann Whitney- en chi-squaredtesten; p-waarden varieerden tussen 0,19 en 0,96.
^a Deel I betreft geestestoestand, gedrag en stemming.
^b Deel II betreft activiteiten in dagelijks leven.
^c Deel III betreft onderzoek van de motoriek.
 UPDRS='Unified Parkinson's Disease Rating Scale', ALDS='AMC Linear Disability Scale', MMSE='Mini Mental State Examination', BDI-II='Beck Depression Inventory II', PDQ-39='Parkinson's Disease Questionnaire 39'.

analyse van ziekteprogressie tijdens fase 2. Een non-inferioriteitsmarge van 0,055, wat gelijk is aan 2 punten op de UPDRS gedurende een periode van 36 weken, werd vooraf gespecificeerd. Non-inferioriteit van fase 2 werd beoordeeld met het gebruik van tweezijdige 90%-betrouwbaarheidsintervallen (95% eenzijdige betrouwbaarheidsintervallen). De snelheid van progressie tussen week 4 en 40 en week 44 en 80 werd ook geanalyseerd middels de per-protocolbenadering (alleen deelnemers die UPDRS-scores hadden in het hoogste kwartiel van scores bij baseline en die niet afweken

TABEL 2. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomsten.

Uitkomstmaten	Vroege-start-groep (n=207)	Uitgestelde-startgroep (n=210)	Verskil in gemiddelde scores (95% BI)	p-waarde
Primaire uitkomst				
Gemiddelde (\pm SD) UPDRS-scores				
Bij baseline	28,1 \pm 11,4	29,3 \pm 12,1		
80 weken	27,0 \pm 14,8	27,0 \pm 14,3		
Verskil	-1,0 \pm 13,1	-2,0 \pm 13,0	1,0 (-1,5 tot 3,5)	0,44*
Secundaire uitkomsten^a				
Progressie van symptomen tussen Week 4 en 40 (gemiddelde, \pm SD)	0,04 \pm 0,23	0,06 \pm 0,34	-0,02 (-0,07 tot 0,03) ^b	
Week 44 en 80 (gemiddelde, \pm SD)	0,10 \pm 0,25	0,03 \pm 0,28	0,07 (0,03 tot 0,10) ^c	
Beperkingen bij 80 weken, gemeten met ALDS (mediaan, IQR)	89,5 (88,7-89,5)	89,5 (88,7-89,5)	0,10 (-1,21 tot 1,41)	
Globaal cognitief functioneren bij 80 weken, gemeten met MMSE (mediaan, IQR)	29 (28-30)	29 (28-30)	0,12 (-0,21 tot 0,5)	
Depressie bij 80 weken, gemeten met de BDI-II (mediaan, IQR)	6 (3-10)	6 (3-10)	0,18 (-0,78 tot 1,10)	
Ziektegerelateerde kwaliteit van leven bij 80 weken, gemeten met de PDQ-39 (mediaan, IQR)	32,7 (28,2-39,7)	33,3 (28,8-39,7)	-0,40 (-2,10 tot 1,27)	

* p-waarde gebaseerd op 2 groepen t-test.

^a Gezien de afwezigheid van een plan om te corrigeren voor herhaalde metingen worden de secundaire uitkomsten gepresenteerd als puntschattingen met onaangepaste (95% betrouwbaarheidsintervallen en kunnen niet worden gebruikt in de klinische praktijk.

^b Het 95% betrouwbaarheidsinterval is gebaseerd op een lineair gemengd model waarbij studiegroep, tijd (4, 22, 40 weken) en een interactie tussen beide zijn meegenomen. Afhankelijkheid van herhaalde metingen werd meegenomen door een willekeurig intercept voor elke patiënt op te nemen en maximale waarschijnlijkheid werd gebruikt als schattingsmethode.

^c De vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge was 0,055 UPDRS-punten. Gezien het testen van non-inferioriteit wordt een tweezijdig 90% betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd (95% eenzijdig interval). Het betrouwbaarheidsinterval is gebaseerd op een lineair gemengd model, met inbegrip van studiegroep, tijd (44, 56, 68, 80 weken) en een interactie tussen beide als schattingsmethode.

UPDRS='Unified Parkinson's Disease Rating Scale', ALDS='AMC Linear Disability Scale', MMSE='Mini Mental State Examination', BDI-II='Beck Depression Inventory II', PDQ-39='Parkinson's Disease Questionnaire 39'.

van het onderzoeksprotocol). Tevens is in vooraf gespecificeerde subgroepen, gedefinieerd door type ziekenhuis, leeftijd en ziekte duur, gekeken naar het verschil in de gemiddelde score op de UPDRS bij 80 weken. Voor vergelijkingen van de andere uitkomsten (ALDS, MMSE, BDI-II en PDQ-39) werden geschikte parametrische en non-parametrische testen gebruikt.

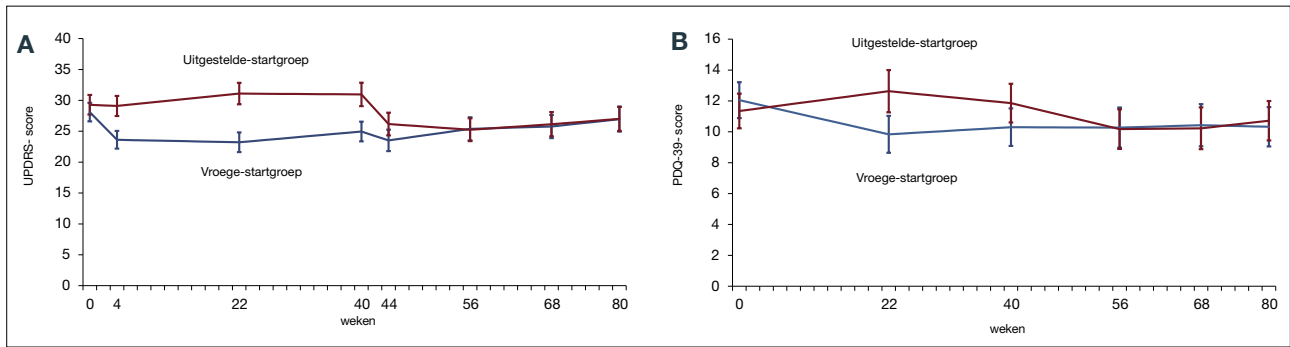
RESULTATEN PATIËNTEN

Tussen augustus 2011 en mei 2016 werden 446 patiënten geïncludeerd. Eén patiënt stopte nog voor randomisatie met deelname aan de studie. 445 deelnemers ondergingen randomisatie: 222 werden toegevoerd aan de vroege-startgroep en 223 aan de uitgestelde-startgroep (zie *Figuur 1* op pagina 135). In de vroege-startgroep voltooiden 207 patiënten de studie en in de uitgestelde-startgroep 210 patiënten. Door toename van klachten werden 87 patiënten in de uitgestel-

de-startgroep en 24 in de vroege-startgroep voor week 40 behandeld met de fase 2-studie medicatie (levodopa). De demografische en klinische karakteristieken van de 2 groepen waren vergelijkbaar bij baseline met een gemiddelde (\pm SD) UPDRS-score van 28,1 \pm 11,4 in de vroege-startgroep en 29,3 \pm 12,1 in de uitgestelde-startgroep (zie *Tabel 1*).

UITKOMSTEN

Het verschil tussen beide groepen in verandering van gemiddelde UPDRS-score tussen baseline en week 80 was niet significant. De gemiddelde verandering was -1,0 \pm 13,1 punten in de vroege-startgroep en -2,0 \pm 13,0 punten in de uitgestelde-startgroep. Een negatieve verandering betekent klinische verbetering. Het verschil tussen de groepen was 1,0 punt (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] -1,5 tot 3,5; p=0,44). Een analyse waarbij gecorrigeerd werd voor de baseline-UPDRS-scores liet eveneens geen significant verschil zien tussen de groepen na 80 weken (verschil 0,6 punten;



FIGUUR 2. A. Verschil in totale 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-scores tussen de vroege-startgroep (blauw) en uitgestelde-startgroep (rood). **B.** Verschil in 'Parkinson's Disease Questionnaire 39' (PDQ-39)-scores (0 tot 100, hogere scores wijzen op een lagere ziektegerelateerde kwaliteit van leven) tussen de vroege-startgroep (blauw) en uitgestelde-startgroep (rood).

95% BI -1,8 tot 3,0; $p=0,60$). De verandering in UPDRS-score van baseline tot week 40 was $-3,1 \pm 10,2$ in de vroege-startgroep en $2,0 \pm 12,3$ in de uitgestelde-startgroep (verschil $-5,1$ punten; 95% BI $-7,2$ tot $-2,9$) in het voordeel van de vroege-startgroep, wat een weerspiegeling is van het symptomatische effect van levodopa. De schattingen van de mate van progressie van de symptomen tussen week 4 en 40 (fase 1) toonden geen significant verschil tussen de vroege-startgroep ($0,04 \pm 0,23$ punten per week) en de uitgestelde-startgroep ($0,06 \pm 0,34$ punten per week) (geschat verschil $-0,02$ punten; 95% BI $-0,07$ tot $0,03$). De schattingen van de snelheid van progressie tussen week 44 en 80 (fase 2) waren $0,10 \pm 0,25$ punten per week in de vroege-startgroep in vergelijking met $0,03 \pm 0,28$ punten per week in de uitgestelde-startgroep (geschat verschil $0,07$ punten; 90% BI $0,03$ tot $0,10$), dit voldeed niet aan het criterium voor non-inferioriteit van vroeg starten van levodopa versus uitgestelde start. De per-protocolanalyses toonden een beeld dat vergelijkbaar was met dat van de 'intention-to-treat'-analyses. Na 80 weken suggereerden de puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen dat er geen significante verschillen waren tussen de groepen met betrekking tot de ALDS-, MMSE-, BDI II- en PDQ-39-scores (zie Tabel 2 op pagina 137). *Figuur 2* toont de UPDRS- en PDQ-39-scores van beide groepen tijdens de studie. Aan het einde van de studie was er geen verschil in UPDRS-score, maar patiënten in de vroege-startgroep hadden wel een betere kwaliteit van leven ten opzichte van de uitgestelde-startgroep. Tijdens de eerste 40 weken hadden meer deelnemers in de vroege-startgroep last van misselijkheid dan in de uitgestelde-start groep (23,0% vs. 14,3%; $p=0,02$) (zie Tabel 3). Er werden geen andere verschillen gevonden in ongewenste bijwerkingen tussen de beide groepen en met name geen verschillen in dyskinesieën en responsfluctuaties na 80 weken.

WAT BETEKENT DIT VOOR DE PRAKTIJK?

De bevindingen van de LEAP-studie suggereren dat levodopa de progressie van de ziekte van Parkinson niet verandert. Met andere woorden: levodopa lijkt alleen een duidelijk symptomatisch effect te hebben. Daarnaast hebben we laten zien dat de kwaliteit van leven van patiënten in de vroege-startgroep beter was in de eerste 40 weken in vergelijking met patiënten in de late-startgroep (zie *Figuur 2B*), ondanks het feit dat beide groepen geen beperkingen in het dagelijks leven hadden bij de start van de studie. Dit gegeven suggereert dat vroeg starten van levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson, zelfs als zij nog geen beperkingen in het dagelijks leven rapporteren, wel kan zorgen voor een betere kwaliteit van leven.

Er werd gedurende de observatieperiode ook geen verschil gevonden in het optreden van bijwerkingen, zoals dyskinesieën en motorische responsfluctuaties. Hierbij moet wel in acht worden genomen dat de totale observatieperiode relatief kort was (80 weken), dus de bevindingen sluiten niet uit dat een vroege start met levodopa leidt tot een eventuele toename van bijwerkingen op de langere termijn. Eerdere studies hebben echter later zien dat dit niet waarschijnlijk is.¹⁶⁻¹⁹

Hoewel dyskinesieën en motorische responsfluctuaties invaliderend kunnen zijn, is het belangrijk om te realiseren dat vrijwel alle patiënten op enig moment in het ziektebeloop behandeld worden met levodopa.³ Daarnaast zijn de laatste jaren geavanceerde behandelingen, zoals continue intrajugunale levodopa-infusie, diepe hersenstimulatie en apomorfine, breed beschikbaar geworden. Deze behandelingen hebben een groot symptomatisch effect op motorische responsfluctuaties en dyskinesieën.²⁰⁻²²

TABEL 3. Ongewenste voorvallen per onderzoeksgroep.*

	Fase 1		Fase 2	
	Vroege-start-groep, levodopa (n=222)	Uitgestelde-startgroep, placebo (n=223)	Vroege-start-groep, levodopa (n=211)	Uitgestelde-startgroep, levodopa (n=215)
Ongewenste voorvallen, bij >3% van de patiënten of met een bijzondere oorzaak				
Misselijkheid	51 (23,0%)	32 (14,3%)	26 (12,3%)	40 (18,6%)
Constipatie	8 (3,6%)	8 (3,6%)	5 (2,4%)	11 (5,1%)
Licht gevoel in het hoofd bij opstaan	17 (7,7%)	21 (9,4%)	12 (5,7%)	14 (6,5%)
Slaperigheid overdag	1 (0,5%)	3 (1,3%)	4 (1,9%)	1 (0,5%)
Impulscontrolestoornis	1 (0,5%)	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
Hallucinaties	10 (4,5%)	14 (6,3%)	11 (5,2%)	12 (5,6%)
Duizeligheid	33 (14,9%)	32 (14,3%)	18 (8,5%)	22 (10,2%)
Vermoeidheid	10 (4,5%)	17 (7,6%)	10 (4,7%)	12 (5,6%)
Toename van parkinsonisme	31 (14,0)	41 (18,4%)	43 (20,4%)	41 (19,1%)
Depressie	4 (1,8%)	3 (1,3%)	7 (3,3%)	5 (2,3%)
Pijn	9 (4,1%)	2 (0,9%)	7 (3,3%)	5 (2,3%)
Vallen	7 (3,2%)	6 (2,7%)	7 (3,3%)	8 (3,7%)
Vettige huid	23 (10,4%)	23 (10,3%)	15 (7,1%)	12 (5,6%)
Hoofdpijn	3 (1,4%)	9 (4,0%)	4 (1,9%)	8 (3,7%)
Bovensteluchtweginfectie	3 (1,4%)	8 (3,6%)	8 (3,8%)	5 (2,3%)
Ernstig ongewenst voorval^a				
Misselijkheid	1		1	
Orthostatische hypotensie		1	1	
Hallucinaties				1
Vallen				2
Vallen met fractuur		2	1	1
Cardiale ritmestoornis	2		1	2
Myocardinfarct	1	1	1	1
'Transient ischemic attack'/herseneninfarct	1	3	1	3
Kanker, geen melanoom	1		1	2
Melanoom				1
Chirurgische interventie (los van ziekte van Parkinson (bijvoorbeeld knie, cataract))	5	8	6	4
Infectie (bijvoorbeeld urineweginfectie, pneumonie)		1		1
Longembolie		1		1

* Bij patiënten die voor week 40 zijn doorgeschoven naar fase 2 werden bijwerkingen tot het doorschuiven gerapporteerd bij fase 1 en na het doorschuiven bij fase 2. Variabelen werden tussen beide groepen vergeleken met behulp van chi-squared testen; p-waarden varieerden van 0,02 tot 0,99. Alleen het optreden van misselijkheid in fase 1 was significant verschillend (p=0,02) tussen de vroege-startgroep (levodopa) en uitgestelde-startgroep (placebo).

^a Bijwerkingen werden geregistreerd als een ernstig ongewenst voorval indien een bezoek aan de afdeling Spoedeisende Hulp of opname in het ziekenhuis noodzakelijk was of indien er sprake was van permanente beperkingen of overlijden.

De behandeling met levodopa zou dus op geleide van de klachten, op elk moment na het stellen van de diagnose kunnen worden gestart. Een patiënt bij wie de diagnose net is gesteld en die zelf geen klachten ervaart, bijvoorbeeld om-

dat deze door een neuroloog is beoordeeld op aandringen van iemand anders, hoeft niet te starten met medicamenteuze behandeling. Indien sprake is van hinderlijke klachten zonder dat deze direct aanleiding geven tot beperkingen in

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De behandeling voor de ziekte van Parkinson met levodopa kan op geleide van de klachten op elk gewenst moment worden gestart na het stellen van de diagnose.**
- 2 Wij adviseren om niet terughoudend te zijn met het starten van levodopa bij patiënten met beginnende ziekte van Parkinson.**
- 3 Bij patiënten met de ziekte van Parkinson zonder beperkingen in het dagelijks functioneren kan levodopa zorgen voor een hogere kwaliteit van leven.**

het dagelijks leven zou wel gestart kunnen worden met levodopa, aangezien deze patiënten dan minder klachten hebben en een betere kwaliteit van leven ervaren. Bij patiënten met beperkingen in het dagelijks leven door de ziekte van Parkinson was eerder al het advies te starten met medicijnen. Het advies is om bij het starten van levodopa in combinatie met een perifere decarboxylaseremmer (carbidopa of benserazide) een initiële dosis van 50/12,5 mg, 3 dd 1 tablet te hanteren. Bij onvoldoende effect na 2 weken kan de dosering worden verhoogd.²³

REFERENTIES

1. Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2008;359: 2468-76.
2. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014;311:1670-83.
3. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Longterm effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384:1196-205.
4. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.
5. D'Agostino RB. The delayed-start study design. *N Engl J Med* 2009;361:1304-6.
6. Verschuur CV, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2019;380:315-24.
7. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
8. Fahn SMC, Calne DB, eds. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153-63, 293-304.
9. Weisscher N, Post B, de Haan RJ, et al. The AMC Linear Disability Score in patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:2155-61.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
11. Inoue T, Kitagawa M, Tanaka T, et al. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:44-9.
12. Marinus J, Visser M, Jenkinson C, et al. Evaluation of the Dutch version of the Parkinson's Disease Questionnaire 39. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:24-7.
13. 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.
14. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013;12:747-55.
15. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.
16. Olanow CW, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1064-71.
17. Vlaar A, Hovestadt A, van Laar T, et al. The treatment of early Parkinson's disease: levodopa rehabilitated. *Pract Neurol* 2011;11:145-52.
18. Cenci MA, Crossman AR. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:889-99.
19. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137:2731-42.
20. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: A multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:510-16.
21. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37-44.
22. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-91.
23. Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.