

## Rasagiline als aanvulling op levodopa voor Parkinson-patiënten met motorische fluctuaties (LARGO, 'Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study'): een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep trial

**Bron:** Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-54.

**Door:** Dr. B.R. Bloem, neuroloog, Nijmegen

Achtergrond: Rasagiline mesylate is een nieuw geneesmiddel voor de ziekte van Parkinson met selectieve, irreversibele monoamineoxidase-B (MAO-B) remmende activiteit en is effectief als monotherapie tijdens het begin van de ziekte. Deze studie onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van rasagiline bij met levodopa behandelde Parkinson-patiënten met motorische fluctuaties.

Methoden: In een achttien weken durende, dubbelblinde, multicenter (74 ziekenhuizen en academische centra in Israël, Argentinië en Europa) studie werden 687 poliklinische patiënten willekeurig ingedeeld voor oraal rasagiline (231 individuen; 1 mg 1 dd), entacapone (227 individuen; 200 mg met elke levodopadosis) of placebo (229 individuen). Primair eindpunt was verandering in totale dagelijkse 'off-time' ('intention-to-treat' populatie). Andere metingen bevatten de globale klinische verbetering ('clinical global improvement': CGI-score) en de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-scores. Analyse was gebaseerd op 'intention to treat' populatie. Resultaten: Achtentachtig (13%) patiënten die ingedeeld waren voor behandeling, volbrachten de studie niet (23 rasagiline, 30 entacapone en 35 placebo), voornamelijk door terugtrekking van de toestemming (n=34) en nadelige gebeurtenissen (n=34). Zowel rasagiline als entacapone gaven een afname van de dagelijkse 'off-time' (rasagiline -1,18 uur en entacapone -1,2 uur versus placebo -0,4 uur; p=0,0001 en p<0,0001, respectievelijk) en

gaven een toename van de dagelijkse 'on-time' zonder storende dyskinesie (0,85 uur versus placebo 0,03 uur; p=0,0005 voor beide). Significante gemiddelde verbeteringen van de CGI-scores (-0,86 rasagiline en -0,72 entacapone versus -0,37 placebo; p<0,0001 en p=0,0002, respectievelijk) werden vastgelegd. Veranderingen in de UPDRS-scores verbeterden ook significant voor de activiteiten van dagelijks leven gedurende de 'off-time' (-1,71 rasagiline en -1,38 entacapone versus placebo; p<0,0001 en p=0,0006, respectievelijk) en motorisch functioneren gedurende de 'on-time' (-2,94 rasagiline en -2,73 entacapone versus placebo; beide p<0,0001). De frequentie van nadelige gebeurtenissen was voor alle behandelingen gelijk.

Interpretatie: Eenmaal daags rasagiline reduceert de dagelijkse 'off-time' en verbetert de symptomen bij met levodopa behandelde Parkinson-patiënten met motorische fluctuaties. Dit effect is gelijk aan dat van entacapone.

### Commentaar:

Veel patiënten die langdurig met levodopa worden behandeld, ontwikkelen zogenaamde response-fluctuaties: schommelingen over de dag tussen perioden met relatief goede motorische functie ('on-fases') en perioden met slechte motorische functies ('off-fases'). Met het thans ter beschikking staande therapeutische arsenaal is het mogelijk de responsefluctuaties voor een deel te corrigeren. Veel gebruikte strategieën zijn het toevoegen van een dopaminereceptoragonist (heeft een langere halfwaardetijd dan levodopa) of het verlengen van de werkingsduur van levodopa door het toevoegen van een catecholamine-O-methyltransferaseremmer zoals entacapone. Zelfs met een dergelijke aanpak behouden responsefluctuaties voor veel patiënten met de ziekte van Parkinson een sterk nadelige invloed op de kwaliteit van leven. In de internationale LARGO-trial werd een derde behandelstrategie onderzocht: het aan levodopa toevoegen van rasagiline, dat door zijn MAO-B remmende activiteit de afbraak van dopamine vertraagt en daarmee de werkingsduur van levodopa verlengt. Een dergelijke benadering was al mogelijk met het reeds geregistreerde selegiline, doch dit werd voor dit doel in de klinische praktijk maar weinig frequent ingezet.

De LARGO-trial was grootschalig en op zich keurig van opzet. De effecten van rasagiline werden vergeleken met die van adjunct-behandeling met entacapone, hetgeen een logische ver-

gelijking is daar beide strategieën beogen de werkingsduur van levodopa te verlengen. Een derde groep werd behandeld met placebo. De belangrijkste bevinding was dat rasagiline de duur van de 'off-periodes' (die bij aanvang van de trial ongeveer 5,8 uur bedroeg) bekortte met ongeveer 0,8 uur ten opzichte van placebo. Eenzelfde effect werd bereikt met entacapone. Beide actieve geneesmiddelen werden goed verdragen, ook door de subgroep van patiënten boven de 70 jaar (frequentie van de bijwerkingen was gelijk aan die van de placebogroep). Een punt van kritiek was de relatief korte duur van de follow-up (18 weken), hetgeen niet veel is voor een chronische ziekte als Parkinson. Ook werd het effect op de kwaliteit van leven niet onderzocht.

Wat betekenen deze bevindingen voor de klinische praktijk? Behandeling met rasagiline heeft een aantal aantrekkelijke aspecten in termen van gebruikersgemak: een eenvoudig doseringsschema (1 mg 1 dd, zonder titratie), en de bijwerkingen lijken mee te vallen, zelfs bij ouderen. Met name ontbreekt het 'amfetamine-effect' van selegiline, dat slaperigheid kan veroorzaken. Uit andere studies bleek reeds dat rasagiline in dezelfde dosering ook een - weliswaar mild - symptomatisch effect als monotherapie heeft in vroege fases van de ziekte van Parkinson.<sup>1</sup> Verder heeft rasagiline relatief weinig interacties met andere geneesmiddelen. Een vooralsnog theoretische mogelijkheid is dat rasagiline ook een neuroprotectief effect heeft,<sup>2</sup> maar hier is uiterste voorzichtigheid geboden gezien de eerdere teleurstellende ervaringen met selegiline. Een mogelijk nadeel is dat patiënten het statistisch significante effect uit de trial niet als heel relevant zullen percipiëren in de klinische praktijk. Ondanks rasagiline reesteren immers 4,6 uren in de 'off-fase', en een reductie van 3 punten op de UPDRS-motorscore is ook bescheiden. In mijn ervaring is dit ook de reden dat veel patiënten uiteindelijk ook niet zo heel enthousiast zijn over entacapone, waarvan het effect in de LARGO-trial gelijk was aan dat van rasagiline. Over tolcapone waren patiënten vaak veel positiever, en het effect van tolcapone was inderdaad sterker, althans in klinische trials (afname van de duur van 'off-fases' met bijna 2 uur).<sup>3</sup> Tolcapone is helaas teruggetrokken wegens soms fatale hepatotoxiciteit, wat pas aan het licht kwam na de registratie. Eenzelfde zorg voor onverwachte bijwerkingen geldt ook voor rasagiline (in diverse

trials traden bijvoorbeeld enkele melanomen op, die mogelijk verband hielden met rasagiline). Rasagiline is al met al dus een potentieel welkome aanvulling op het medicamenteuze arsenaal, maar de meerwaarde in de alledaagse klinische praktijk zal nog moeten worden bewezen.

**Belangenconflict:** Dr. B.R. Bloem heeft een éénmalig honorarium ontvangen voor een consultancy voor de firma TEVA Pharma, de producent van rasagiline.

## Referenties

1. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43.
2. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-6.
3. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004554.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004554.pub2.

## Factoren die geassocieerd zijn met het resultaat van hemicraniëctomie voor grote infarcten in het gebied van de a. cerebri media

**Bron:** Curry WT Jr, Sethi MK, Ogilvy CS, Carter BS. Factors associated with outcome after hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. *Neurosurgery* 2005;56:681-92.

**Door:** Prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg, Leuven

**Doel:** Grote of 'maligne' arteriële infarcten in het gebied van de a. cerebri media (ACM) zijn geassocieerd met een hoge mortaliteitsratio. Hemicraniëctomie reduceert de intracraniale druk en verhoogt aantoonbaar de overlevingskans. Vragen over patiëntselectie voor chirurgie en functionele resultaten blijven echter onbeantwoord.

**Methoden:** Retrospectief werden gegevens, chirurgische rapporten en beeldvorming van patiënten bekeken, die tussen 1990 en 2002 een hemicra-

niëctomie voor cerebrale infarctering ondergingen in het ziekenhuis van de auteurs.

Analyses van de beeldvorming van beroertevolume en craniëctomiegebieden werden uitgevoerd met de 'National Institutes of Health Image J software'. Kortetermijnresultaten werden gemeten met de 'Glasgow Outcome Scale'. De noodzaak voor een tweede chirurgische decompressie werd bovendien gebruikt als maatstaf voor kortetermijnresultaat. Eén jaar na de beroerte werden de resultaten beoordeeld door vragenlijsten, die per post verzonden werden naar patiënten of verzorgers, met antwoorden die informatie verschaften met betrekking op de 'Barthel Index for physical disability', de 'Reintegration to Normal Living Index' en de 'Zung Depression Index'. Univariante en multivariante logistische regressieanalyses werden gebruikt om factoren te overwegen die geassocieerd zijn met het resultaat van hemicraniëctomie.

Resultaten: Achtendertig patiënten met grote hemisferische infarcten (gemiddelde volume 407 cm<sup>3</sup>) werden met hemicraniëctomie behandeld gedurende de studieperiode. Tweëndertig patiënten leefden langer dan één jaar na de chirurgische ingreep. Twintig patiënten vulden de vragenlijsten in voor recente lichamelijke handicap ('Barthel Index for physical disability'), kwaliteit van leven ('Reintegration to Normal Living Index') en depressie ('Zung Depression Index'). De gemiddelde 'Barthel Index score' was 67. De 'Barthel Index score' en de mogelijkheid tot lopen waren sterk gecorreleerd met leeftijd, maar niet met timing van de chirurgie, infarctvolume of craniëctomie grootte. In alle leeftijdsgroepen vertoonden patiënten een gemiddeld tot ernstig verlies van de kwaliteit van leven en een incidentietoename van depressie. Herhaalde chirurgie, een indicatie voor een eerdere mislukte operatie, was nodig bij zes patiënten. Deze patiënten waren significant jonger en hadden significant grotere cerebrale-infarctvolumes.

Conclusie: Hemicraniëctomie is een levenssparende behandeling voor grote mediane cerebrale arteriële infarcten. Goede functionele resultaten kunnen worden bereikt, maar zijn minder aannemelijk bij oudere patiënten. Jongere patiënten met grote infarctvolumes behoeven, indien noodzakelijk, multipale decompressies.

#### Commentaar:

Er bestaat op dit ogenblik nog slechts weinig twijfel dat een brede decompressieve hemicraniëctomie bij levensbedreigende ACM-infarcten het leven van een aantal patiënten kan redden.

De functionele toestand van de patiënten na de ingreep is in vele studies evenwel niet goed. Hierdoor blijft twijfel bestaan of een dergelijke ingreep tot de standaardbehandeling van het herseninfarct moet behoren. Evenmin duidelijk zijn de klinische indicaties om tot de ingreep over te gaan. In vele centra worden uitgebreide infarcten in de voor taal dominante hemisfeer uitgesloten. Leeftijdsgrenzen worden gesteld maar staan nog niet wetenschappelijk vast en neurologische criteria (bijvoorbeeld coma, mydriase) zijn belangrijke negatieve prognostische factoren, maar anderzijds ook klinische indicaties. De timing van de ingreep staat ook ter discussie: vroeg opereren zodra er radiologische tekens van massa-effect ontstaan maar voor er klinische tekens van intracranieële overdruk zijn, zal mogelijk betere resultaten geven maar leidt misschien tot onnodige chirurgie bij heel wat patiënten die ook zonder decompressieve ingreep een vrij gunstige prognose hebben.

De auteurs van het Massachusetts General Hospital hebben een groep van 38 patiënten bij wie tussen 1994 en 2002 een hemicraniëctomie werd uitgevoerd, retrospectief geanalyseerd, waarbij gebruik is gemaakt van een aantal vragenlijsten, dat informatie geeft over de levenskwaliteit. Het eerste wat opvalt, is het beperkte aantal patiënten: gemiddeld minder dan vier per jaar. Dit geeft weer dat er ongetwijfeld een zeer grote selectiebias is geweest. Het overlevingspercentage van 84% wijst erop dat de ingreep vaak levensreddend was, aangezien veel patiënten reeds tekens van hernatie vertoonden. Eveneens belangrijk is het feit dat geen patiënten bleven leven in persisterend vegetatieve toestand, en dat de functionele toestand van vele patiënten relatief goed was, uiteraard rekening houdend met het doorgemaakte herseninfarct dat onafhankelijk van de ingreep ook de prognose bepaalt.

Een ander belangrijk en wat onverwacht gegeven is het feit dat de 'outcome' gecorreleerd was met leeftijd (boven 55 jaar geen enkele onafhankelijke patiënt) maar niet met timing van de chirurgie of het infarctvolume.

In afwachting van het resultaat van prospectieve trials zoals de HEADFIRST-studie, kunnen de bevindingen van deze auteurs gebruikt worden om informatie te geven aan patiënten en hun verwanten over het mogelijke postoperatieve resultaat wanneer een decompressieve hemicraniëctomie wordt overwogen.

## De klinische hoofdpijnkaracteristieken bij patiënten met hypofysetumoren

**Bron:** Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. *The clinical characteristics of head-ache in patients with pituitary tumours. Brain. 2005;128:1921-30.*

**Door:** Mw. dr. G.M. Terwindt, neuroloog, Leiden.

Bij 84 patiënten met hypofysetumoren, die matig tot ernstige hoofdpijn hadden, werden de klinische karakteristieken onderzocht. De patiënten presenteerden zich met chronische (46%) en episodische (30%) migraine, met kortdurende unilaterale pijn rondom een oog met conjunctivale injectie en een tranend oog ('short-lasting unilaterale neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing': SUNCT; 5%), met clusterhoofdpijn (4%), hemicrania continua (1%) en met 'primary stabbing headache' (27%). In zes gevallen (7%) was het niet mogelijk de hoofdpijn te classificeren volgens de diagnostische criteria van de 'International Headache Society'. Caverneuze-sinusinfiltratie was aanwezig bij de minderheid van de patiënten (21%), maar was bij twee van de drie patiënten met clusterhoofdpijn aanwezig. SUNCT-achtige hoofdpijn werd uitsluitend gezien bij patiënten met acromegalie en een prolactinoom.

Hypofysectomie veroorzaakte een verbetering van de hoofdpijn in 49% en een verslechtering in 15% van de gevallen. Somatostatineanalogen verbeterden acromegaliegeassocieerde hoofdpijn in 64% van de gevallen, hoewel terugkerende hoofdpijn werd beschreven bij drie patiënten. Dopamineagonisten veroorzaakten een verbetering van hoofdpijn in 25% en een verslechtering in 21% van de gevallen. In sommige gevallen werd een ernstige verslechtering van de hoofdpijn gezien met dopamineagonisten. Hoofdpijn blijkt een significant probleem te zijn bij hypofyseandoeningen en is geassocieerd met een verscheidenheid aan fenotypes. Het gepresenteerde fenotype wordt mogelijk bepaald door een

combinatie van factoren inclusief tumoractiviteit, verhouding tot de caverneuze sinus en de predispositie van de patiënt voor hoofdpijn.

In deze bijdrage wordt een voorstel gegeven voor een modificatie van de huidige classificatie van hypofysegeassocieerde hoofdpijn.

### Commentaar:

Hoewel deze studie beperkt is omdat het slechts een kleine patiëntengroep met hypofysegerelateerde hoofdpijn betreft, geeft het een aardig overzicht over de gevonden hoofdpijnkaracteristieken en de reactie op behandeling.

Het feit dat in meer dan de helft van de gevallen, de hoofdpijn verbeterd na een operatie of na behandeling met somatostatineanalogen impliceert een causaal verband tussen tumor(activiteit) en de hoofdpijn.

Naast de tumorgerelateerde factoren lijkt het type hoofdpijn afhankelijk van patiëntgebonden factoren. Migraine komt vaak in families voor en de observatie dat migraine veel voorkomt bij hypofysetumoren kan meer een uiting zijn van een genetische predispositie voor migraine bij de aangedane patiënten, dan dat het een relatie heeft met specifieke tumorgerelateerde factoren.

In het cohort komen relatief veel patiënten met clusterhoofdpijn en het nog zeldzamere SUNCT-syndroom voor en bij twee van de drie clusterhoofdpijnpatiënten is caverneuze-sinusinvasie aanwezig. Dit suggereert dat lokale invasie relevant kan zijn bij het ontstaan van deze zeldzame vormen van hoofdpijn. De sinus cavernosus bevat pijnproducerende structuren zoals de carotis interna, de nervus trigeminus en het ganglion van de trigeminus.

De sinus cavernosus speelt mogelijk een rol in de pathofysiologie van clusterhoofdpijn, maar met name ipsilaterale hypothalamusactivering is aangetoond bij clusterhoofdpijn en SUNCT. Het is denkbaar dat specifieke neuro-endocriene processen, die betrokken zijn bij dopamine-prolactine en groeihormoon, een rol spelen bij het activeren van pathofysiologische processen die betrokken zijn bij SUNCT.



## Hulp? Daar zorg ik zelf voor!

"Door de vernieuwde Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ) moet je die zorg en hulp kunnen krijgen die bij je past. Niet alleen thuis, ook op je werk, op school of waar je maar wilt. Dit is de kans om zeggenschap te krijgen over je leven. Maar dan moet je wel zorgen dat je krijgt waar je recht op hebt. Daarom ben ik Ango-lid."

Arbeidsongeschikt? Chronisch ziek? Gehandicapt? Of het nu gaat om juridische ondersteuning, belastingterug-gave, uitkeringen, zorg, hulp, vervoer of lotgenotencontact... Kom op voor je belangen. Word ook lid van Ango!

**Ango maak(t) beter leven mogelijk!**

(Handicap.nl is de fondsenwervingsorganisatie van Ango, kijk op [www.handicap.nl](http://www.handicap.nl) voor meer informatie)



Postbus 850,  
3800 AW Amersfoort  
Tel. (033) 465 43 43  
[www.ango.nl](http://www.ango.nl)