

# ‘Nieuwe’ middelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson

A. Hovestadt, H.W. Berendse, B.R. Bloem, A.J.W. Boon, J.J. van Hilten, M.A.J. de Koning-Tijssen, T. van Laar, P.C.G. Nijssen en W.E.J. Weber

Recentelijk zijn rasagiline en rotigotine geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en is tolcapon opnieuw beschikbaar gekomen, zij het onder strikte voorwaarden.

Rasagiline heeft een bescheiden effect als monotherapie bij de de-novoparkinsonpatiënt en is voor de behandeling van ‘wearing off’ te vergelijken met entacapon, in combinatie met levodopa. Rotigotine wordt via een pleister transdermaal toegediend, een veelbelovende methode. De resultaten vallen echter tegen en zijn minder dan verwacht.

In Nederland wordt rasagiline alleen bij zogeheten pluspakketten vergoed, maar in België volledig. Rotigotine wordt in Nederland niet vergoed, terwijl het in België niet is geregistreerd. Tolcapon ten slotte kan en mag alleen worden voorgeschreven indien alternatieve behandelingen niet tot het gewenste resultaat leiden en dan alleen onder de voorwaarde dat zeer frequent de leverfuncties worden bepaald.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:240-4)*

## Inleiding

Tijdens het afgelopen jaar zijn rasagiline en rotigotine geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en is de schorsing van tolcapon opgeheven. De Richtlijn voor de behandeling van de ziekte van Parkinson van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie dateert van 2001. Vooruitlopend op een herziening van deze Richtlijn worden deze 3 middelen in deze bijdrage besproken en wordt getracht op basis van de op dit moment ter beschikking staande gegevens tot een plaatsbepaling te komen.

## Tolcapon

Op 17 november 1998 werd de handelsvergunning voor tolcapon (Tasmar<sup>®</sup>) in de Europese Unie geschorst naar aanleiding van een aantal casus waarbij patiënten

bij gebruik van tolcapon overleden ten gevolge van acute leverbeschadiging. Nadien is uitvoerig onderzoek verricht naar de mogelijke oorzaken en naar de incidentie van deze fatale bijwerking en naar de effecten op de leverfuncties in het algemeen. Dit heeft er toe geleid dat sinds enige tijd tolcapon weer toegelaten is in de Europese Unie, zij het onder strikte voorwaarden. De effectiviteit is nooit een punt van discussie geweest, noch in trials noch in de klinische praktijk.

In verschillende onderzoeken is aangetoond dat tolcapon voor de behandeling van off-perioden werkzaam kan zijn, ook wanneer de patiënt bijvoorbeeld onvoldoende reageert op entacapon.<sup>1,2</sup> Entacapon passeert de bloed-hersenbarrière niet en remt het perifere catechol-O-methyl-transferase (COMT), tolcapon remt met name het centrale COMT. De

**Auteurs:** dr. A. Hovestadt, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, dr. H.W. Berendse, VU medisch centrum, Amsterdam, dr. B.R. Bloem, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, mw. dr. A.J.W. Boon, Erasmus MC, Rotterdam, dr. J.J. van Hilten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, mw. dr. M.A.J. de Koning-Tijssen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, dr. T. van Laar, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, drs. P.C.G. Nijssen, St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, Tilburg, dr. W.E.J. Weber, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht. Allen werkzaam op de afdeling Neurologie. De auteurs vormen de Werkgroep Bewegingsstoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Correspondentie graag richten aan dr. A. Hovestadt, neuroloog, afdeling Neurologie, Meander Medisch Centrum, locatie de Lichtenberg, postbus 1502, 3800 BM Amersfoort, tel: +31 (0)33 850 50 50, e-mailadres: a.hovestadt@meandermc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 16 maart 2007, geaccepteerd 18 juni 2007.

belangrijkste bijwerkingen van tolcapon zijn overigens diarree bij circa 18% van de patiënten en de kans op toename van dyskinesieën.

De volgende voorwaarden worden aan het voorschrijven van tolcapon gesteld:

1. Tolcapon mag alleen worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben in de behandeling van patiënten met een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.
2. Behandeling met andere COMT-remmers (feitelijk entacapon) moet of onvoldoende effect hebben gehad of niet door de patiënt te verdragen zijn.
3. Tolcapon mag niet worden voorgeschreven tenzij er een volledige informatieve discussie plaatsvindt met de patiënt over de risico's van de behandeling.
4. Indien binnen 3 weken geen duidelijke verbetering is opgetreden, dient tolcapon gestaakt te worden.
5. De leverfunctie dient voor aanvang van de behandeling en vervolgens elke 2 weken gecontroleerd te worden gedurende het eerste jaar van de behandeling, elke 4 weken gedurende de volgende 6 maanden en daarna elke 8 weken. Als de dosis wordt verhoogd tot 3 dd 200 mg, dient de leverenzymcontrole plaats te vinden voorafgaand aan de verhoging van de dosis en vervolgens opnieuw geïnitieerd te worden volgens bovenstaande sequentie van frequenties. De behandeling dient onmiddellijk gestaakt te worden als de alanine-aminotransferase (ALAT) en/of de aspartaataminotransferase (ASAT) eenmaal de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) overstijgt, of als zich symptomen of tekenen van leverfalen ontwikkelen (aanhoudende misselijkheid, vermoeidheid, lethargie, anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus en pijn in het rechter bovenkwadrant).
6. Men dient alert te zijn op het eventueel ontstaan van een maligne neurolepticasyndroom bij staken of verminderen van de dosering.

De standaarddosering is 3 dd 100 mg en kan eventueel verhoogd worden tot maximaal 3 dd 200 mg, alleen indien een aanvankelijke respons verdere verhoging rechtvaardigt en er geen leverfunctiestoornissen zijn.

#### *Plaatsbepaling van tolcapon*

Gezien het voorafgaande is tolcapon een alternatief wanneer met andere middelen niet het gewenste resultaat bereikt kan worden bij de behandeling van parkinsonpatiënten met motorische responsfluctuaties. Volgens de richtlijnen dient eerst een behandeling met entacapon geprobeerd te worden; bovendien zijn ook andere behandelstrategieën te overwegen. Rasagiline (zie verder) is qua effect vergelijkbaar met entacapon

en gezien het gunstige bijwerkingenprofiel kan zeker rasagiline overwogen worden alvorens tolcapon wordt voorgeschreven. Er is geen vergelijkend onderzoek tussen tolcapon en rasagiline verricht.

#### **Rasagiline**

Rasagiline (Azilect®) is geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, zowel in de beginfase (de novo) alsook voor de behandeling van 'wearing-off' in meer gevorderde stadia van de ziekte. Rasagiline is een irreversibele en selectieve remmer van het mono-amino-oxidase-B-enzym. In zoverre is het vergelijkbaar met selegiline. Rasagiline wordt afgebroken tot een amino-indaan, dat eveneens een antiparkinsoneffect heeft. Selegiline wordt echter afgebroken tot amfetamine en metamfetamine. Deze beide stoffen hebben een potentieel ongewenst psychotroop (stimulerend) effect. Selegiline moet daarom bij voorkeur niet in de middag worden gedoseerd, omdat anders insomnia kan optreden, maar deze beperking geldt niet voor rasagiline.

Rasagiline is onderzocht in een drietal gecontroleerde studies, tweemaal bij patiënten in gevorderde ziektestadia met 'wearing-off', en eenmaal bij patiënten in het beginstadium van de ziekte.

Het TEMPO-onderzoek onderzocht 3 groepen de-novopatiënten, een placebogroep en 2 groepen die behandeld werden met respectievelijk 1 of 2 mg rasagiline.<sup>3</sup> Alle patiënten hadden slechts lichte symptomen, waardoor er geen noodzaak was direct met dopaminomimetische therapie te starten (noodzakelijke eis gezien de aanwezigheid van een placebogroep). De behandeling duurde een half jaar. In de verumgroep was er een afname van de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-score van circa 4 punten ten opzichte van placebo, zonder een duidelijk verschil tussen de 1 en 2 mg groep. De bijwerkingen in de rasagilinegroep waren niet anders dan in de placebogroep. De placebogroep werd vervolgens na een half jaar ook behandeld met rasagiline, waarna enige verbetering optrad, maar niet in die mate als in de groep die vanaf het begin met rasagiline was behandeld. Op grond van deze observatie wordt geopperd dat rasagiline wellicht een ziektemodificerend effect heeft, een veronderstelling die nu getoetst wordt in het lopende ADAGIO-onderzoek.

Het PRESTO-onderzoek onderzocht gevorderde parkinsonpatiënten met 'wearing-off' gedurende een periode van 26 weken, waarin 3 groepen werden vergeleken ten aanzien van de reductie in off-tijd per dag, te weten rasagiline in een dosis van 0,5 of 1 mg ten opzichte van placebo.<sup>4</sup> Alle patiënten waren reeds

optimaal ingesteld op levodopa. In totaal werden 472 patiënten behandeld. In de 0,5 mg groep was er een afname van ongeveer een half uur off-tijd per dag, en in de 1 mg groep was een afname van bijna 1 uur off-tijd per dag. De bijwerkingen waren ook hier niet significant verschillend van de placebogroep.

In het LARGO-onderzoek ten slotte werden 687 gevorderde patiënten onderzocht gedurende een periode van 18 weken.<sup>5</sup> Hierbij werd rasagiline vergeleken met entacapon (COMT-remmer) of placebo ten aanzien van de reductie van off-tijd per dag. Opnieuw bleek in de rasagilinegroep een afname van de off-tijd per dag op te treden van ongeveer drie kwartier ten opzichte van placebo, terwijl er geen verschil met entacapon werd gevonden. De bijwerkingen van rasagiline, met name hoofdpijn, artralgie en dyskinesie, waren licht en vooral toe te schrijven aan de toegenomen centrale beschikbaarheid van dopamine, net als overigens in de entacapongroep.

#### *Plaatsbepaling van rasagiline*

Rasagiline is in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem geclusterd met selegiline en wordt daarom niet standaard door alle verzekeraars vergoed. Zowel in het beginstadium als bij wearing-offklachten is rasagiline effectief gebleken, zij het met een bescheiden effect; het middel is vergeleken met entacapon bij 'wearing-off'. Hiermee heeft rasagiline een toegevoegde waarde ten opzichte van selegiline, waarbij nooit een significant effect is aangetoond bij het gevorderde stadium van de ziekte van Parkinson.<sup>1</sup>

In een dosering van 1 mg 1 dd kan rasagiline gebruikt worden als alternatief voor entacapon bij patiënten met 'wearing-off'. De patiënt dient te worden gewezen op het feit dat het middel niet standaard vergoed wordt.

#### **Rotigotine**

Rotigotine is sedert enige tijd in Nederland geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson in het beginstadium. Sinds begin 2007 is rotigotine in de EU ook geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson in de late stadia. Het is een non-ergoline D3, D2-dopamine-agonist en als zodanig vergelijkbaar met ropinirol en pramipexol. Het middel is uitsluitend transdermaal toe te dienen en is leverbaar in de vorm van siliconenpleisters van verschillende sterkte (veelvouden van 2 mg met een maximum van 8 mg). Rotigotine is ontwikkeld vanuit de gedachte dat een meer continue dopaminereceptorstimulatie leidt tot een stabiel klinisch beeld en tot het minder frequent optreden van responsfluctuaties. Er is helaas alleen een korte

samenvatting gepubliceerd van een deels open-label verricht onderzoek dat een dergelijke hypothese lijkt te steunen.<sup>6</sup>

De Parkinson Study Group heeft een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek verricht bij 242 patiënten in een vroege fase van de ziekte van Parkinson, verdeeld over 5 groepen, waarvan 47 patiënten placebo kregen, 49 patiënten rotigotine 4,5 mg, 47 patiënten rotigotine 9,0 mg, 48 patiënten rotigotine 13,5 mg en 51 patiënten kregen rotigotine 18 mg.<sup>7</sup> De patiënten mochten wel amantadine, selegiline en/of anticholinergica gebruiken. De eerste 4 weken werd de medicatie geleidelijk verhoogd tot de bedoelde dosering en daarna werd voor een periode van 7 weken de medicatie stabiel gehouden, waarna vervolgens de medicatie in 2 weken werd afgebouwd. De doses van 13,5 en 18 mg/24 uur bleken effectief ten opzichte van placebo, met een afname van symptomen volgens de UPDRS II- en III-score van 5 punten (totale score UPDRS II en III is 108 punten). Als bijwerkingen werden gevonden: misselijkheid (47%), huidreacties ter plaatse van de pleister (39%), duizeligheid (24%), slapeloosheid (22%), slaperigheid (19%), hoofdpijn (16%), overgeven (16%) en vermoeidheid (15%).

Watts et al. publiceerden recentelijk hun bevindingen bij 277 de-novopatiënten die gedurende 6 maanden behandeld werden, eveneens dubbelblind en placebogecontroleerd.<sup>8</sup> In deze studie kregen 96 patiënten placebo en 181 patiënten rotigotine in een opbouw-schema, startend met 4,5 mg/24 uur tot maximaal 13,5 mg/24 uur. Deze studie toonde ook een verbetering van 5 punten ten opzichte van placebo op de UPDRS-schaal deel II en III. De bijwerkingen waren ook identiek en kwamen even vaak voor. Deze groep wordt momenteel open-label vervolgd om het langetermijneffect te beoordelen.<sup>6</sup>

Rotigotine is ook geregistreerd als add-onbehandeling naast levodopa, waarover enkele onderzoeken zijn gepubliceerd. Hutton et al. toonden bij 85 patiënten dat rotigotine naast levodopa leidde tot een afname van de dosis levodopa per dag met 28%. Metman et al. toonden bij 7 patiënten hetzelfde aan (mediane levodopadosisreductie met 53%) met tevens 37% afname van de off-tijd.<sup>10</sup> Enkele andere onderzoeksresultaten met rotigotine als add-ontherapie zijn alleen als abstracts gepubliceerd en zijn in dit kader dan ook niet beoordeelbaar. Voor een overzicht wordt verwezen naar referentienummer 11.

Onderzoeken waarbij rotigotine is vergeleken met ropinirol en waarbij patiënten die pramipexol gebruikten, werden overgezet naar rotigotine zijn ook alleen maar gepubliceerd als abstracts en derhalve

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Tolcapon kan voorgeschreven worden voor de behandeling van off-perioden indien entacapon onvoldoende effect heeft, maar wel onder strikte monitoring van leverfuncties.
2. Rasagiline heeft effect in het beginstadium van de ziekte en als add-ontherapie in de latere fasen van de ziekte. Rasagiline kan gebruikt worden als alternatief voor entacapon en tolcapon. Rasagiline wordt alleen vergoed door sommige verzekeraars bij bepaalde aanvullende verzekeringspakketten.
3. Rotigotine heeft vooralsnog geen voordelen ten opzichte van de reeds beschikbare dopamineagonisten ropinirol en pramipexol en wordt niet vergoed in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem.

niet goed beoordeelbaar. Op dit moment is onbekend of vroegtijdig gebruik van rotigotine het optreden van responsfluctuaties kan uitstellen. Sommigen opperen dat rotigotine wellicht gebruikt kan worden bij patiënten die tijdelijk geen medicatie per os kunnen innemen, maar ervaring hiermee is beperkt.<sup>12</sup> Hetzelfde geldt voor een ander theoretisch voordeel, namelijk een effect op de slaap door het reduceren van nachtelijke off-periodes. Het College van Zorgverzekeraars heeft vooralsnog op grond van de beschikbare gegevens (zie [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl), zoekterm rotigotine) een negatief advies afgegeven om rotigotine op te nemen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem.

### Plaatsbepaling van rotigotine

Het middel is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Het wordt echter niet vergoed en lijkt niet effectiever of veiliger dan de bestaande non-ergoline dopamineagonisten. De rol van rotigotine in de behandeling van de ziekte van Parkinson is dan ook beperkt. Of het middel zinvol is bij patiënten die om wat voor redenen dan ook tijdelijk niet per os behandeld kunnen worden, dient nader onderzocht te worden. Voor die situaties is apomorfine een optie.

### Conclusie

Rasagiline en rotigotine kunnen voorgeschreven worden als monotherapie bij de de-novoparkinsonpatiënt, beide zijn effectiever dan placebo. Rasagiline is hier niet vergeleken met alternatieven als dopamineagonisten en levodopa. Rotigotine is vergeleken met ropinirol en biedt vooralsnog geen bijzondere voordelen.

Rasagiline en tolcapon kunnen voorgeschreven worden

in combinatie met levodopa voor de behandeling van 'wearing-off'. Rasagiline is daarbij even effectief als entacapon, maar is niet vergeleken met andere farmaca; tolcapon kan slechts voorgeschreven worden bij het falen van of niet verdragen van entacapon en onder frequente controle van de leverfuncties.

### Referenties

1. Goetz, CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1-S166.
2. The Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:14-9.
3. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-6.
4. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62:241-8.
5. 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.
6. Watts RL, LeWitt PA, Giladi N, Somerville KW, Boroojerdi B. Treatment with rotigotine transdermal system may attenuate progression of disability with early-stage parkinson's disease (abstract). *Neurology* 2005;64(Suppl1):A107.
7. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721-8.

8. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Borojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:272-6.
9. Hutton JT, Metman LV, Chase TN, Juncos JL, Koller WC, Pahwa R, et al. Transdermal dopaminergic D(2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001;16:459-63.
10. Metman LV, Gillespie M, Farmer C, Bibbiani F, Konitsiotis S, Morris M, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:163-9.
11. Splinter MY. Rotigotine: transdermal dopamine agonist treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Ann Pharmacother* 2007;41:285-95.
12. Korczyn AD, Reichmann H, Borojerdi B, Hack HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Transm* 2007;114:219-21.