

## Transdermale continue dopaminerge stimulatie als behandeling bij de ziekte van Parkinson

**Bron:** *I. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. Neurology 2007;68:272-6.*  
*en II. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. Neurology 2007;68:1262-7.*

**Door:** *ms. drs. H.S. Winogrodzka, neuroloog, Maastricht*

### I.

**Doel:** Deze multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van eenmaal daagse dopamineagonist rotigotine, in een continue dosering via een transdermale pleister, te vergelijken met placebo bij de novo parkinsonpatiënten.

**Methoden:** Patiënten werden gerandomiseerd voor placebo (n=96) of rotigotine (n=181), beginnend met 2 mg/24 uur (10 cm<sup>2</sup> pleister; 4,5 mg totale medicijninhoud), wekelijks verhoogd tot 6 mg/24 uur (30 cm<sup>2</sup> pleister; 13,5 totale medicijninhoud), en deze concentratie voor 6 maanden. De primaire effectiviteitsmetingen waren: 1. de verandering in de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-scores (deel II en III) aan het begin van de studie tot aan het einde van de behandeling, en 2. responder-ratio's (patiënten met 20% of meer verbetering).

**Resultaten:** Patiënten die rotigotine ontvingen, hadden een gemiddeld absoluut verschil van 5,28 (+/-1,18) punten lager op de UPDRS subtotale scores vergeleken met de patiënten die placebo ontvingen (p<0,0001). De gemiddelde verandering in deel III motorische scores was -3,50 (+/-7,26; n=177) en leverde de grootste bijdrage aan de UPDRS-verbetering. De rotigotinegroep bevatte meer responders (48 versus 19%; p<0,0001). De meest gerapporteerde bijwerkingen waren huidreactie ten gevolge van de pleister (44% in de rotigotinegroep versus 12% in de placebogroep), verkoudheid (41 versus 17%), slaperigheid (33 versus 20%) en duizeligheid (19 versus 13%), en de meeste waren matig of gemiddeld van ernst.

**Conclusies:** Transdermale rotigotine, in het geval het wordt getitreerd tot 6 mg/24 uur, was in deze studie

effectief voor de behandeling van de ziekte van Parkinson in het beginstadium. De bijwerkingen waren gelijk aan die die gevonden worden bij andere transdermale systemen en andere dopamineagonisten.

### II.

**Achtergrond:** Voor de behandeling van patiënten met motorische responsfluctuaties is de reductie van de off-tijd een belangrijke uitdaging, met name na het ontwaken. Rotigotine (Neupro®) is een nieuwe dopamineagonist met 24-uurs transdermale toediening. **Methoden:** Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (PREFER-studie) werd uitgevoerd om de effectiviteit en veiligheid te onderzoeken van 2 gerichte transdermale doses rotigotine bij personen met gevorderde ziekte van Parkinson die 2,5 uur per dag of langer off-tijd hebben. De personen werden gerandomiseerd voor placebo (n=120), rotigotine 8 mg/24 uur (n=120) of rotigotine 12 mg/24 uur (n=111). De primaire effectiviteitsmetingen vergeleken de veranderingen van de off-tijd en het aantal mensen waarbij een afname van de off-tijd van 30% of meer werd gezien aan het begin van de studie tot aan het einde van week 24.

**Resultaten:** Vergeleken met placebo werd er een significante afname van de gemiddelde off-tijd waargenomen van 1,8 uur/dag in de 8 mg/24 uur rotigotinegroep en van 1,2 uur/dag in de 12 mg/24 uur rotigotinegroep. In de rotigotinegroep van 8 en 12 mg/24 uur was het aantal personen waarbij een afname van de off-tijd van 30% of meer werd gezien respectievelijk 56,6 en 55,1% in vergelijking met 34,5% in de placebogroep. De on-tijd zonder dyskinesieën na ontwaken was meer dan verdubbeld in de beide rotigotinegroepen versus de placebogroep. De medicatiegerelateerde bijwerkingen omvatten ook de typische dopaminerge bijwerkingen en waren over het algemeen matig/gemiddeld van intensiteit. Huidreacties ten gevolge van de pleister, onder meer erythema en pruritus, waren matig tot gemiddeld en in de meeste gevallen voorbijgaand van aard.

**Conclusies:** Transdermale rotigotine verbetert de off-tijd significant bij personen met de ziekte van Parkinson die niet optimaal reageren op levodopa. Bovendien was het veilig en werd het goed verdragen, met typische dopaminerge bijwerkingen en soms huidreacties ten gevolge van de pleister.

### Commentaar:

De resultaten van beide studies laten antiparkinson-effectiviteit van een nieuwe dopaminereceptor-

agonist rotigotine zien, zowel als monotherapie in de vroege fase van de ziekte van Parkinson, als ook als add-ontherapie bij levodopa in de latere fase van de ziekte met responsfluctuaties. Hoewel niet direct vergeleken in deze studies, komt deze effectiviteit globaal overeen met die van andere non-ergot dopamineagonisten, ropinirol en pramipexol. Ook de bijwerkingen zijn grotendeels vergelijkbaar (naast lokale huidreacties die geassocieerd zijn met transdermale toediening van rotigotine).

De vraag rijst dan ook: zitten we echt te wachten op nog een dopamineagonist?

De potentiële klinische meerwaarde van de transdermale toedieningsweg van rotigotine heeft een aantal theoretische en praktische aspecten. Transdermale toediening van rotigotine zorgt voor constante bloedspiegels gedurende 24 uur. Theoretisch wordt gedacht dat het stabiele afgifteprofiel van het middel geassocieerd is met een constante dopaminerge stimulatie. Pulsatieve stimulatie van dopaminerge receptoren wordt verondersteld een belangrijk mechanisme te zijn bij het ontstaan van motorische fluctuaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson die langdurig behandeld worden met orale levodopa. Volgens de hypothese van continue dopaminerge stimulatie (CDS), een symptomatische behandeling, waarmee een meer 'fysiologische', continue stimulatie van dopaminerge receptoren bereikt zou kunnen worden, zou dit kunnen leiden tot een reductie of zelfs preventie van de complicaties, zoals motorische fluctuaties en dyskinesieën. Binnen de farmacotherapie van de ziekte van Parkinson worden we al langer geconfronteerd met de ontwikkelingen waarmee CDS nagestreefd wordt (frequente levodopatoediening, controlled-release levodopapreparaten, inhibitoren van levodopametabolisme, subcutane, intraveneuze en enterale toediening van levodopa- of dopamineagonisten).

De vraag in hoeverre CDS met rotigotinepleisters (in tegenstelling tot pulsatieve stimulatie die bereikt wordt met conventionele orale middelen) een langetermijnreductie of preventie van motorische complicaties kan bewerkstelligen, blijft op basis van beide hier beschreven studies vooralsnog onbeantwoord. Anderzijds roept het ontwikkelen en toepassen van therapieën gebaseerd op het CDS-principe bij patiënten met de ziekte van Parkinson tevens vragen op. Zo is het niet uitgesloten dat er mogelijk een tolerantie ontstaat, met een geleidelijke afname van de respons na verloop van tijd.

Praktisch gezien betekent eenmaal per dag plakken van een pleister meer gebruiksgemak, is het patiëntvriendelijker en bevordert het mogelijk de therapietrouw, in vergelijking met meerdere orale toedieningen per dag. Patiënten bij wie orale toediening problematisch is (slikproblemen, perioperatief), zouden kunnen profiteren van deze transdermale toedieningsvorm. Maar er zijn ook praktische nadelen: de pleisters zijn groot (in de PREFER-studie 40 tot 60cm<sup>2</sup>!) en mogen niet blootgesteld worden aan externe warmte (zonlicht). En rotigotine wordt in Nederland door de verzekeraar vooralsnog niet vergoed.

## 'La belle indifférence': weer verdwijnt een mythe na uitgebreid onderzoek

**Bron:** Stone J, Smyth R, Carson A, Warlow C, Sharpe M. *La belle indifférence in conversion symptoms and hysteria: systematic review. Br J Psychiatry* 2006;188:204-9.

**Door:** dr. H.C. Weinstein, neuroloog, Amsterdam

**Achtergrond:** 'La belle indifférence' verwijst naar een schijnbaar gebrek aan aandacht van sommige patiënten voor hun symptomen. Het wordt vaak als typerend beschouwd voor conversiestoornis/hysterie. Doelen: Het bepalen van de frequentie van 'la belle indifférence' in studies bij patiënten met conversiestoornissen/hysterie en te kijken of conversiestoornissen hiermee van organische ziekten kunnen worden onderscheiden.

**Methoden:** Een systematische review van alle gepubliceerde studies vanaf 1965 waarin getallen zijn gepubliceerd van 'la belle indifférence' bij patiënten met conversiestoornissen en/of bij patiënten met organische ziekten.

**Resultaten:** Totaal waren 11 studies geschikt voor inclusie. De mediane frequentie van 'la belle indifférence' was 21% (spreiding 0-54%) bij 356 patiënten met conversiestoornissen en 29% (spreiding 0-60%) bij 157 patiënten met organische ziekten.

**Conclusies:** Het beschikbare bewijs ondersteunt het gebruik van 'la belle indifférence' niet om conversiestoornissen te onderscheiden van organische ziekten.

De kwaliteit van de gepubliceerde studies is slecht, met een gebrek aan operationele definities en gemaskeerde cijfers. Van 'la belle indifférence' zou afstand moeten worden gedaan als klinisch kenmerk totdat zowel de definitie als zijn gebruiksmogelijkheid duidelijk zijn.

#### Commentaar:

Welke klinisch werkzame neuroloog heeft 'la belle indifférence' als symptoom en als uiting van een conversiestoornis of algemener als argument voor een niet-organische verklaring van klachten van een patiënt niet moeten leren? Iedere clinicus weet ook precies wat dit symptoom betekent en gebruikt dit symptoom intuïtief bij zijn gedachtegang. Het is dus waardevol dat de betekenis van dit symptoom eens uitgebreid is onderzocht en dat blijkt dat het geen enkele klinische waarde heeft en met grote voorzichtigheid of misschien beter helemaal niet meer als argument voor een conversiestoornis gebruikt moet worden.

## Bijdrage van ultrageluid in een neurofysiologisch laboratorium aan de diagnostiek van perifere zenuwletsel: een eenjarig systematisch onderzoek

**Bron:** Padua L, Aprile I, Pazzaglia C, Frasca G, Caliandro P, Tonali P, et al. Contribution of ultrasound in a neurophysiological lab in diagnosing nerve impairment: A one-year systematic assessment. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1410-6.

**Door:** prof. dr. C.J. Stam, klinisch neurofysioloog, Amsterdam

Doel: Het beoordelen van het nut van een combinatie van elektromyografie (EMG)- en ultrageluid (UG)-onderzoek bij de diagnostiek van perifere zenuwletsel. De auteurs gingen uit van de hypothese dat in sommige gevallen, wanneer het klinische of elektrofysiologische beeld onduidelijk is, het gecombineerde onderzoek van het perifere zenuwstelsel met behulp van UG en EMG informatie over pathologie kan verschaffen die niet verkregen kan worden met EMG alleen, en dat

dit therapeutische beslissingen kan beïnvloeden.

**Methoden:** In 2005 werd een prospectieve studie uitgevoerd bij 77 opeenvolgende patiënten met betrokkenheid van een enkele perifere zenuw, gebruikmakend van een combinatie van EMG en UG in dezelfde sessie. De diagnostische bijdrage van UG werd in 4 categorieën verdeeld: diagnostisch, bevestigend, niet-conclusief en misleidend.

**Resultaten:** Bij ongeveer een kwart van de patiënten gaf UG resultaten die de klinisch neurofysiologische diagnose bevestigden. Bij een ander kwart van de gevallen was UG erg nuttig voor het bijstellen van diagnose en behandeling. Bij de meeste van deze gevallen was de bijdrage van UG belangrijk voor het detecteren van tumoren of cysten, en daarmee het vaststellen van de oorzaak van het zenuwletsel. Bij de helft van de gevallen waren UG-resultaten niet-conclusief, en in een geval gaf UG aanleiding tot een verkeerde diagnose.

**Conclusies:** De combinatie van EMG en UG uitgevoerd in een enkele sessie (of in samenwerking met een echografist) kan nuttig zijn voor de diagnostiek en het bepalen van een passende therapie.

**Betekenis:** De diagnostiek van mononeuropathieën wordt verbeterd door de gecombineerde functionele en morfologische beoordeling van de zenuw met behulp van EMG en UG.

#### Commentaar:

Het gebruik van ultrageluid (UG) bij de diagnostiek van aandoeningen van het perifere zenuwstelsel staat de laatste jaren toenemend in de belangstelling, getuige ook een recent Nederlands proefschrift over dit onderwerp (Beekman). Met behulp van echografie kunnen anatomische factoren die een rol spelen bij het ontstaan van perifere zenuwletsel in beeld worden gebracht. Ook kunnen de gevolgen van lokale compressie (diametertoename) worden gedetecteerd. Aangezien EMG en UG verschillende aspecten van perifere zenuwletsel onderzoeken, zou men kunnen verwachten dat een gecombineerd gebruik van beide technieken diagnostische voordelen zou kunnen hebben. Er is tot nog toe echter weinig systematisch onderzoek gedaan naar de diagnostische opbrengst van gecombineerd EMG/UG.

De studie van Padua et al. is een poging in deze richting. Bij 77 opeenvolgende geselecteerde patiënten met een perifere mononeuropathie verrichtten zij zowel EMG en UG in een sessie door dezelfde onderzoeker. Bij een kwart van de patiënten leverde UG essentiële nieuwe informatie

op, die tot bijstellen van de diagnose en het therapeutische plan leidde. Meestal betrof het tumoren, cysten, of andere anatomische bevindingen met een directe relevantie voor het zenuwletsel. In een ander kwart leverde het UG-onderzoek vooral een bevestiging op van de klinische en elektromyografische diagnose. Bij de helft van de patiënten waren de UG-bevindingen niet-conclusief, en bij een patiënt suggereerde UG ten onrechte een lokale compressie van de n. peroneus.

Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, en een mogelijke bijdrage van UG aan de diagnostiek van perifere zenuwletsel suggereren, moeten wel enkele kanttekeningen geplaatst worden. In de eerste plaats gaat het om een studie in een gespecialiseerd centrum voor aandoeningen van het perifere zenuwstelsel. De samenstelling van de patiëntengroep is dus misschien niet helemaal representatief voor die van een gemiddelde afdeling KNF. In het bijzonder valt op dat het percentage tumoren relatief hoog is. In de tweede plaats spelen de expertise en ervaring van de onderzoeker op het gebied van echografie van zenuwen waarschijnlijk ook een grote rol. De onderzoekers in deze studie hebben veel ervaring met deze techniek, en zijn bovendien ook duidelijk 'believers'. De vraag is of de goede resultaten gereproduceerd kunnen worden in laboratoria met veel minder ervaring en expertise. Misschien zou het goed zijn om te weten hoeveel training en ervaring er nodig is om betrouwbare resultaten te krijgen bij echografie van zenuwen. Een ander probleem dat deels met het vorige

samenhangt, is het feit dat veel aspecten van de beoordeling van echografie erg subjectief zijn. Voor die aspecten die wel gekwantificeerd zijn, zoals diameter, zijn slechts beperkt normaalwaarden voorhanden. De mogelijkheid bestaat dan dat de onderzoeker, die op de hoogte is van de resultaten van het EMG en de klinische gegevens de echografische bevindingen niet objectief beoordeelt, maar als een bevestiging van andere gegevens gaat duiden. Een laatste overweging betreft het ontbreken van een controleconditie en gouden standaard. Idealiter zouden het EMG en het UG verricht moeten worden door verschillende onderzoekers, die wel op de hoogte zijn van de klinische gegevens, maar niet van de uitkomsten van het andere onderzoek. De 'diagnostische winst' zou door een onafhankelijke onderzoeker achteraf moeten worden vastgesteld op grond van objectieve criteria.

Echografie is een belangrijke en interessante aanvulling van het diagnostische arsenaal bij patiënten met perifere mononeuropathieën. De techniek lijkt in het bijzonder waardevol voor het detecteren van (onverwachte) anatomische oorzaken van het zenuwletsel, zoals tumoren en cysten. De studie van Padua et al. is een belangrijke stap om vast te stellen hoe groot de bijdrage van UG kan zijn. De conclusies uit deze studie zouden nog versterkt kunnen worden wanneer deze in een meer gecontroleerde en representatieve studie bevestigd zouden kunnen worden.