

Behandling med dopaminagonister i den tidlige fase af Parkinsons sygdom

Gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Matthias Bode

EVIDENSBASERET MEDICIN

Odense Universitets-hospital, Neurologisk Afdeling

Parkinsons sygdom (PS) er en hyppig årsag til funktionsbegrænsning hos især ældre mennesker. Ca. 6.000 danskere er ramt af sygdommen. Prævalensen stiger med alderen, og pga. den demografiske udvikling med flere ældre mennesker forventes der i fremtiden endnu flere parkinsonpatienter (Figur 1).

PS skyldes degeneration af bl.a. substantia nigras dopaminproducerende celler. Diagnosen stilles klinisk og er baseret på anamnesen og de kliniske fund med mindst to af de tre kardinalsymptomer: hypo/bradykinesi, rigiditet og hviletremor. Senere i forløbet udvikler mange patienter balanceproblemer, der kan føre til recidiverende fald.

Der findes ikke kurativ terapi for PS. I behandlingen tilstræber man derfor symptomlindring. Levodopa (LD) betragtes fortsat som det mest effektive lægemiddel. Langtidsbehandlingen med LD er – især hos yngre patienter – associeret med udviklingen af motoriske senkomplikationer, der omfatter ufrivillige overbevægelser (dyskinesier), aftagende dosiseffekt med tilbagekomst af kardinalsymptomer før næste medicindosis (*wearing-off*) og uforudsigelige (*on-off*) virkningsfluktuationer. Behandlingen af disse senkomplikationer kan være både resursekrævende og utilfredsstillende.

Forskellige andre lægemidler bliver derfor brugt som initialbehandling for at reducere risikoen for udviklingen af senkomplikationer. Disse medikamina stammer overvejende fra to substansklasser: monoaminoxidase (MAO)-B-hæmmere og dopaminreceptoragonister (DA).

MAO-B-hæmmere (selegilin, rasagilin) hæmmer katabolisering af dopamin i hjernen og har en moderat symptomdæmpende effekt. DA inddeles i ergotderiverede (f.eks. pergolid, cabergolin) og nonergotderiverede præparater (f.eks. ropinirol, pramipexol). Mange kontrollerede studier og Cochrane-analyser har vist, at initialbehandling med nogle DA'er kan forsinke udvikling af senkomplikationerne, men ofte på bekostning af både mindre symptomlindring og flere ikkemotoriske bivirkninger sammenlignet med LD-behandling. Derudover er prisen især for de nye DA større end for LD.

Pga. metodologiske svagheder (kort observationsperiode, uhensigtsmæssige effektmål, små kohorter, selektive in- og eksklusionskriterier) er der fortsat usikkerhed om DA'ernes relative effektivitet.

FORMÅLET MED COCHRANE-ANALYSEN

Cochrane-analysen, *Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease*, er en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur, som omhandler behandling med DA i den tidlige fase af PS. Formålet med meta-analysen var at kvantificere både den kliniske og økonomiske effektivitet af DA som lægemiddelgruppe i forhold til placebo eller LD.

COCHRANE-ANALYSENS DESIGN OG RESULTATER

Cochrane-analysen inkluderer enkelt- og dobbeltblindede randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvori man har sammenlignet oralt administrerede DA (med eller uden LD) med placebo og/eller LD i behandlingen af patienter med PS i den tidlige fase (defineret som patienter uden motoriske fluktuationer, uden eller med maksimalt 12 måneders antiparkinson medicinering). De inkluderede studier blev gennemgået mht. symptomkontrol (baseret på kliniske skalaer), motoriske senkomplikationer, andre bivirkninger, behandlingskomplians og studieafbrydelser, samt levodopadoser og mortalitet.

Der blev inkluderet 29 studier med i alt 5.247 patienter. Studiernes deltagerantal (mellem 20 og 674), followupperioden (fra otte uger til ti år) og den metodologiske kvalitet fandtes meget varierende. Intet studie opfyldte kriterierne for meget høj kvalitet. Man fandt data utilstrækkelige til at foretage en økonomisk evaluering af DA-behandling, og en kvantitativ meta-analyse af DA's kliniske effekt var ikke mulig pga. utilstrækkelig datarapportering eller metodologiske svagheder i mange studier. Man foretog derfor en kvalitativ vurdering. De væsentlige resultater fremgår af Tabel 1.

DISKUSSION

Cochrane-analysens resultater bekræfter, at initial monoterapi med DA reducerer risikoen for motoriske

senkomplikationer, men forårsager signifikant hyppigere nonmotoriske bivirkninger og er mindre effektiv end behandling med LD. Resultaterne stemmer overens med de systematiske litteraturgennemgange fra henholdsvis 2002 og 2005, hvor et internationalt ekspertpanel lavede en evidensbaseret gennemgang af den foreliggende litteratur omhandlende parkinson-behandling [1, 2].

Cochrane-analysen kunne ikke kvantificere hverken den kliniske effekt af DA-behandlingen eller sværhedsgraden af de motoriske senkomplikationer og nonmotoriske bivirkninger. Uden en præcis kvantificering er den kliniske relevans af resultaterne usikre. Eksempelvis viste et populationsstudie, at udviklingen af motoriske senkomplikationer ikke per se påvirkede patienternes livskvalitet [3].

At signifikant flere patienter stoppede DA-behandling pga. nonmotoriske bivirkninger, bekræfter deres kliniske betydning. Cochrane-analysen gengiver imidlertid ikke DA's samlede bivirkningsprofil. Flere populationsstudier har siden 2004 vist, at behandling med de to ergot-deriverede DA'er, pergolid og cabergolin, er associeret med øget forekomst af hjerteklapsfibroseringer [4]. Sværhedsgraden af valvulopati korrelerede med den kumulerende dosis. Den eksakte patogenese og den kliniske relevans af disse forandringer kendes endnu ikke. Denne association blev ikke belyst i den aktuelle Cochrane-analyse, hvilket formentligt skyldes for korte observationsperioder og underrapportering i de inkluderede studier, der overvejende blev gennemført før 2004.

5-7% af patienter med parkinsonisme udvikler adfærdsforstyrrelser (f.eks. ludomani, hyperseksualitet) under dopaminerg behandling. Risikoen er større ved DA-behandling sammenlignet med LD [5]. Disse adfærdsforstyrrelser indrømmes ofte kun ved direkte forespørgsel [6]. At den aktuelle Cochrane-analyse ikke har fundet en øget forekomst af adfærdsforstyrrelser ved DA-behandling skyldes antageligt underrapportering i de inkluderede studier.

Som primært effektmål anvendtes i mange studier *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Denne score angiver, hvordan patienterne kan styre deres bevægelser og klare dagligdagsaktiviteter. Et nyligt publiceret studie har vist, at små forskelle i UPDRS-scoren – om end statistisk signifikante – ikke var klinisk relevante [7]. I nogle af de inkluderede studier, der har sammenlignet DA med LD, var det muligt at supplere studiemedicinen med *open label-LD*, såfremt symptomkontrollen efter titreringsfasen ikke var tilfredsstillende. I disse studier fandtes statistisk signifikante forskelle i UPDRS-scoren (til fordel for LD), som næppe var klinisk relevante, da man ellers ville have øget *open label-LD*-dosis.

 FIGUR 1

Symptomer på Parkinsons sygdom.

Sensoriske symptomer

Fx lugtforstyrrelser, paræstesier, smerte

Neuropsykiatriske symptomer

Fx apati, angst, depression, demens, hallucination, psykose

Nonmotoriske symptomer

Søvnforstyrrelser

Fx insomni, REM-søvn, adfærdsforstyrrelser, mareridt, natlig konfusion

Autonome symptomer

Fx *urge*-inkontinens, impotens, obstipation, ortostatisk blodtryksfald

REM = *rapid eye movements*.

Bortset fra de motoriske kardinalsymptomer er adskillige nonmotoriske deficit (Figur 1) en væsentlig del af fænotypen ved PS, og disse påvirker livskvaliteten i varierende grad. Flertallet af de inkluderede studier har imidlertid brugt motoriske *outcome*-parametre som primære effektmål. På UPDRS er f.eks. de motoriske parametre overrepræsenterede, mens behandlingseffekten på de nonmotoriske problemer ikke registreres tilstrækkeligt.

At UPDRS-scoren ikke nødvendigvis korrelerer med patientens livskvalitet, viser resultaterne fra det eneste inkluderede studie (PSG 2000), hvor man har brugt patienternes livskvalitet som (sekundært) effektmål. I dette studie sammenlignede man DA'et pramipexol med LD. LD-patienter scorede bedre både på UPDRS og på en livskvalitetsskala. Efter fire års behandling med LD aftog patienternes livskvalitet trods stabil UPDRS-score.

I samme studie forsøgte man også at analysere

 TABEL 1

Synopsis af Cochrane-analysens resultater.

Initialbehandling med dopaminreceptoragonister

Lindrer kardinalsymptomerne bedre end placebo, men er mindre potent end levodopa.

Forårsager hyppigere pludselige fastlåsningsstilfælde (*freezing*) end levodopa

Er associeret med mere reduceret forekomst af motoriske senkomplikationer end levodopa

Medfører større forekomst af nonmotoriske bivirkninger (perifere ødemer, svimmelhed, obstipation og hallucinationer) end levodopa

Afbrydes signifikant hyppigere, mest pga. nonmotoriske bivirkninger og i mindre grad pga. utilstrækkelig symptomlindring

Har ingen indflydelse på mortaliteten hos den behandlede gruppe sammenlignet med kontrolgrupperne



ABSTRACT

Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease

Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2 (Status: New)
Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD006564.pub2 This version first published online: 16 April 2008 in Issue 2, 2008

This record should be cited as: Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006564. DOI: 10.1002/14651858.CD006564.pub2.*

BACKGROUND

Dopamine agonists are being used increasingly as first line treatment for Parkinson's disease, but there remains uncertainty about their clinical and cost-effectiveness relative to levodopa.

OBJECTIVES

This meta-analysis aims to quantify more reliably the benefits and risks of dopamine agonists compared to placebo or levodopa in early Parkinson's disease.

SEARCH STRATEGY

We searched CENTRAL (*The Cochrane Library*), MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS and Web of Science, plus major journals in the field, abstract books, conference proceedings and reference lists of retrieved publications.

SELECTION CRITERIA

Randomised trials comparing an orally administered dopamine agonist (with or

without levodopa) versus placebo or levodopa or both placebo and levodopa in participants with early Parkinson's disease.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently extracted data on clinician-rated disability, motor complications, other side-effects, treatment concordance, levodopa dose and mortality.

MAIN RESULTS

Twenty-nine eligible trials, involving 5247 participants, were identified. Participants randomised to a dopamine agonist were less likely to develop dyskinesia (odds ratio (OR) 0.51, 95% confidence interval (CI) 0.43 to 0.59; $P < 0.00001$), dystonia (OR 0.64, 95% CI 0.51 to 0.81; $P = 0.0002$) and motor fluctuations (OR 0.75, 95% CI 0.63 to 0.90; $P = 0.002$) than levodopa-treated participants. However, various »non-motor« side-effects, including oedema (OR 3.68, 95% CI 2.62 to 5.18; $P < 0.00001$), somnolence (OR 1.49, 95% CI 1.12 to 2.00; $P = 0.007$), constipation (OR 1.59, 95% CI 1.11 to 2.28; $P = 0.01$), dizziness (OR 1.45, 95% CI 1.09 to 1.92; $P = 0.01$), hallucinations (OR 1.69, 95% CI 1.13 to 2.52; $P = 0.01$) and nausea (OR 1.32, 95% CI 1.05 to 1.66; $P = 0.02$) were all increased in agonist-treated participants (compared with levodopa-treated participants). Agonist-treated participants were also significantly more likely to discontinue treatment due to adverse events (OR 2.49, 95% CI 2.08 to 2.98; $P < 0.00001$). Finally symptomatic control of Parkinson's disease was better with levodopa than with agonists, but data were reported too inconsistently and incompletely to meta-analysis.

AUTHORS' CONCLUSIONS

This meta-analysis confirms that motor complications are reduced with dopamine agonists compared to levodopa, but also establishes that other important side-effects are increased and symptom control is poorer with agonists. Larger, long-term comparative trials assessing patient-rated quality of life are needed to assess more reliably the balance of benefits and risks of dopamine agonists compared to levodopa.

den økonomiske effektivitet af DA-behandlingen. Forfatterne fandt ikke studieresultaterne egnede til at drage en entydig konklusion.

I Cochrane-analysen har man ekskluderet studier med den nye nonergotderiverede DA rotigotin pga. den transdermale applikationsform. Et studie har vist, at rotigotins symptomlindrende effekt ikke var så udtalt som ropinirols. Derimod var bivirkningsprofilen og -frekvensen stort set ens for begge DA'er bortset fra, at der fandtes flere lokale hudirritationer i rotigotingroupen. Forfatterne har gjort opmærksom på, at man vil inkludere studier med rotigotin i fremtidige opdateringer.

Ud fra de inkluderede studier kunne man ikke lave en altomfattende *risk-benefit*-vurdering af DA-behandlingen. Forfatterne peger derfor på behovet for studier med sygdomsspecifikke livskvalitetsskalaer eller økonomisk målestok som primære effektmål. I mange studier fandtes både forholdvis unge patienter og patienter uden relevant komorbiditet at være overrepræsenterede. Perioden med followup

var som regel mindre end fire år, ofte kun få måneder. Mange parkinsonpatienter er imidlertid gamle og multimorbide og lever mere end 10-15 år med sygdommen. For at kunne overføre resultaterne til konkrete behandlingsvejledninger burde man i fremtidige studier reducere antallet af eksklusionskriterier og strække sig over mangeårige observationsperioder.

Et særdeles lovende (dog ikke blindet) studie, *UK PD MED trial*, der lever op til disse krav, gennemføres aktuelt i Storbritannien. Desuden afventes resultaterne fra andre studier, hvori man bl.a. undersøger effektiviteten af nondopaminerge lægemidler på de forskellige ikkemotoriske symptomer [8].

KONKLUSION

Resultaterne af den foreliggende Cochrane-analyse giver ikke anledning til at ændre de nuværende behandlingsprincipper ved PS. DA- og LD-monoterapi anses fortsat som ligeværdige terapioptioner hos de novo-patienter [9]. Så længe der ikke findes et uni-

verselt gældende førstevalgspræparat, bør den farmakologiske initialbehandling vælges individuelt efter patientens alder, komorbiditet, formodede bivirkningsrisiko og behov for hurtig symptomlindring. Både diagnosticering og valg af behandlingsstrategien betragtes i dag som en specialisopgave for læger med ekspertise i bevægeforstyrrelser [9].

Behandlingsprincipper i både nationale og internationale retningslinjer [10] stemmer i stor udstrækning overens. Yngre parkinsonpatienter får hyppigere motoriske senkomplikationer end ældre. Derfor rekommanderes til yngre patienter (biologisk alder under 70 år), at behandlingen påbegyndes med nonergot-deriverede DA'er.

Ældre (alder over 70 år) og/eller multimorbide patienter får derimod oftere neuropsykiatriske bivirkninger (f.eks. delir, hallucinationer) under DA-behandling. Til disse patienter anbefales LD som initialbehandling. MAO-B-hæmmer kan overvejes som initialterapi til patienter med begrænsede motoriske symptomer.

KORRESPONDANCE: Matthias Bode, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: matthias.bode@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 16. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatteren har fået støtte til kongresrejser fra Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline Pharma, Orion Pharma, UCB Pharma.

LITTERATUR

- Goetz CG, Koller WC, Poewe W et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Move Disord* 2002;7:1-166.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O et al. Evidence-based review medical update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001-2004. *Move Disord* 2005;20:523-39.
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain* 2000;123: 297-2305.
- Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007;6:826-9.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN et al. Association of dopamine agonists use with control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:969-73.
- Grosset KA, Macphee G, Pal G et al. Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Move Disord* 2006;21:2206-8.
- Schrag A, Sampaio C, Counsell N et al. Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's disease Rating Scale. *Move Disord* 2006;21:1200-7.
- Fox SH, Brotchie JM, Lang AE. Non-dopaminergic treatments in development for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008;7:927-38.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 35. London: National Health Service, 2006.
- Horstink M, Tolosa E, Bonucelli U et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. I: Hughes R, Brainin M, Gilhus NE, red. *European handbook of neurological management*. London: Blackwell Publishing, 2006.

Benzodiazepinaftrapning medfører ikke øget forbrug af antidepressiva

En undersøgelse fra to lægepraksis

Speciallæge Viggo Rask Kragh Jørgensen

RESUME

INTRODUKTION: Forbruget af benzodiazepiner (BZ) og cyclopyrroloner (CP) har de senere år tiltrukket sig stor interesse på grund af alvorlige bivirkninger. To lægepraksis indførte en mere restriktiv holdning til udskrivning af BZ og CP. Indsatsen reducerede det totale forbrug af anxiolytika med 75% og hypnotika med 90% på 2½ år. Der mangler viden om, hvorvidt en intervention som ovenstående reducerer det samlede medicinforbrug, eller om det blot medfører en substitution med andre lægemidler. Her er specielt antidepressiva (AD) i søgelyset.

MATERIALE OG METODER: I to lægepraksis fulgtes forbruget af AD før, under og efter interventionen. Forbruget blev fulgt på lægemiddelstyrelsens hjemmeside Ordiprax, hvor apotekernes salg af receptpligtigt medicin vises.

RESULTATER: Den totale udskrevne mængde af AD forblev uændret i de to praksis ($p = 0,05$). Der var mindre forskydninger i undergrupperne. Dette skal sammenholdes med, at mængden af AD i amtet som helhed steg 8,6% pr. år i perioden.

KONKLUSION: Det er muligt i primærsektoren at gennemføre en reduktion i mængden af BZ og CP, uden at det automatisk medfører en stigning i udskrivningen af AD. Dette tillægges i de to lægepraksis ikke en bevidst restriktiv holdning, men en øget opmærksomhed på ordinationen til patienterne og især på ordinationens varighed.

De senere år har der været et stigende fokus på forbruget af benzodiazepiner (BZ) og cyclopyrroloner (CP). I 2003 udtalte indenrigs- og sundhedsminister Lars Løkke Rasmussen, at de praktiserende læger fik 1-2 år til at få styr på receptblokken, ellers ville der blive indført skærpet tilsyn og kopieringspligt [1]. Ministeren forlangte en reduktion på 50% [1]. Initiativet er fagligt velbegrunderet på grund af stoffernes farlige bivirkninger og manglende positive langtidseffekt. Den hypnotiske virkning er væk efter nogle få

ORIGINALARTIKEL

Medicin Teamet, Region Midtjylland