

Behandlingsstrategier vid Parkinsons sjukdom

Christina Orfanopoulou

Farmaci 120 högskolepoäng

Högskolan i Kalmar, Naturvetenskapliga Institutionen

Examensarbete 15 högskolepoäng

Handledare:

Marie-Louise Wadenberg Fil Dr, docent

Naturvetenskapliga
Institutionen
Högskolan i Kalmar
S-391 82 KALMAR

Examinator:

Dick Delbro Leg. Läk., Docent

Naturvetenskapliga
Institutionen
Högskolan i Kalmar
S-391 82 KALMAR

Abstract

Patienter som fått diagnosen Parkinsons sjukdom, får en gradvis försämrad livskvalitet. Förutom de motoriska problemen som uppkommer med sjukdomen, kan även psykiska symtom tillkomma som exempelvis depression. Efter 5-10 år börjar även grundbehandlingen svikta för den drabbade, och denne träder in i en komplikationsfas där den aktuella medicineringen inte längre ger den önskvärda symtomlindringen. Idag finns olika strategier för att lindra vissa komplikationssymtom, som exempelvis off-perioder då läkemedelseffekten uteblir. Problemet upphör dock inte här, utan med medicineringen uppstår även en rad olika biverkningar som i svårighetsgrad varierar mellan behandlingarna. Den nya MAO-B hämmaren rasagilin kan vara ett alternativ till den traditionella MAO-B hämmaren selegilin, då den tycks ha en mildare biverkningsprofil. Men för att säkerhetsställa detta, krävs det dock fler undersökningar. Syftet med detta arbete var att se om COMT-hämmare, MAO-B-hämmare och dopaminagonister (alla i kombination med L-DOPA) har någon effekt i att lindra komplikationer och symtom hos patienter med Parkinson's sjukdom. Artiklar från PubMed har använts i denna litteraturstudie. Fluktuationer (on-off), i läkemedelseffekten minskade, och vissa delsymtom (enligt UPDRS skalan) förbättrades vid tilläggsbehandling med rasagilin (MAO-B hämmare). Dock ökade on-time signifikant endast för patienter med milda dyskinesier och samma mönster sågs för rotigotinstudien (dopaminagonist). I rasagilinstudierna noterades ett antal biverkningar som bl a ineffattade dyskinesier, illamående och vikt förlust. Entakapon (COMT-hämmare) ökade on-time respektive minskade off-time signifikant i vissa studier, samt visade några förbättringar i UPDRS. Dyskinesier uppträdde i de flesta fallen inom 2 veckor vid tillägg av entakapon, men avtog när L-DOPA reducerades. Motorfunktionen och de dagliga aktiviteterna förbättrades signifikant för rotigotin samtidigt som off-time minskades i större utsträckning. Biverkningar som bl a förelåg var plötsliga insomningar, hallucinationer och illamående. Slutsatsen blir att det finns varierande strategier för att lindra symtom och fluktuationer men att lindringen är begränsad då Parkinson's sjukdom är en fortskridande sjukdom.

SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is a chronic disease that gives rise to various disability symptoms, such as for example having trouble to walk, control movements, and difficulties with balance. These occurring disability symptoms are due to the lack of dopamine in the midbrain, which is the result of dying dopamine-producing brain cells. There are different treatment strategies to increase the amount dopamine, dopaminergic activity, in the brain. A drug that contains L-DOPA, the precursor to dopamine, is one of the basic treatments, because it replaces dopamine.

Today there is no cure for PD, but there are different types of medications that can relieve the symptoms to a certain degree. The pharmacological treatment effects become less consistent after 5-10 years, since PD is progressive. After a period of time complications also arise with the L-DOPA treatment. The beneficial therapeutic effects of the drug switches off suddenly and can as suddenly switch back on. This leaves an unforeseen drug effect. Another complication is when the drug effects diminish before the next dosage, which is more predictable.

The aim of this study was to determine if entacapone, rotigotine and rasagiline have positive effects on patients suffering from complications described above in PD. This study was based on articles found from the data base PubMed and in this project five articles were analysed.

Rotigotine is a dopamine agonist that mimics the effects of dopamine. The difference from other antiparkinsonian medication is that rotigotine is not given in the form of tablets. Instead an adhesive patch is used that contains the drug. Rotigotine reduced significantly the mean time spent without drug effect with 2.5 hours in the study that was reviewed in this project. Although several adverse events, like for instance nausea, application site reactions, hallucinations and somnolence, were recorded.

Effects of two other types of drugs, MAO-inhibitors and COMT-inhibitors, that prevent the breakdown of dopamine, were also described. In this project, the COMT-inhibitor entacapone and the MAO-inhibitor rasagiline were analysed. Entacapone increased the time spent with drug effect in some studies, and even decreased the time spent without any drug effect as rasagiline. Improvements were also seen in the Activities of Daily Living (ADL) scores (speech, swallowing, hygiene etc.), which was also seen in rasagiline treated patients. Side effects that were for example noted for entacapone were nausea, diarrhoea, vomiting and influenza-like symptoms. Adverse events were also seen in rasagiline treated patients and included for instance weight loss, vomiting, anorexia, balance difficulty, nausea.

The conclusion is that these three strategies alleviate some complications that come with PD treatment, but at the cost of increased adverse events.

FÖRORD

Examensarbete 15 hp ingår i farmaceutprogrammet 180 hp och omfattade 10 veckor som har varit givande och intressanta. Tack till alla personer som har varit till stöd och hjälpt mig med detta arbete på olika sätt.

En av huvudpersonerna som hjälpt mig har varit min handledare Marie-Louise Wadenberg på den Naturvetenskapliga Institutionen i Kalmar. Ett stort tack till dig för all din tid och hjälp.

Kalmar 24 maj 2008

Christina Orfanopoulou

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	4
INTRODUKTION	5
Symtomutveckling.....	5
<i>Diagnos</i>	6
<i>Symtom</i>	6
Behandling	7
<i>Farmakologisk behandling</i>	7
<i>Icke farmakologisk behandling</i>	9
Mätmetoder	9
SYFTE	11
MATERIAL OCH METOD.....	12
RESULTAT	13
Behandling med dopaminagonist	14
Behandling med COMT-hämmare	17
Behandling med MAO-B hämmare	23
DISKUSSION	28
Rotigotin	28
Entakapon	29
Rasagilin	31
SLUTSATS	33
REFERENSER.....	35

INTRODUKTION

Parkinsons sjukdom (PD) är en kronisk, neurodegenerativ sjukdom som inte behöver nödvändigtvis förkorta livslängden men däremot livskvaliteten. Denna sjukdom uppträder vanligtvis vid högre ålder runt 50-70 år och det uppskattas att 1 % i befolkningen över 50 år har PD [1].

Symtomutveckling

För att skapa en rörelse krävs det att olika nivåer av CNS samarbetar. Rörelser som är mer avancerade kräver inblandning även av de basala ganglierna. Två strukturer som ingår i detta begrepp är *putamen* och *nucleus caudatus*, vilka tillsammans utgör *Striatum*. *Nucleus caudatus* och *putamen* samarbetar vid samordning av rörelser (se fig. 1). Motorik och muskeltonus är beroende av att signaleringen mellan nervceller fungerar väl. Signaleringen startar från motorcortex och förs vidare till *striatum*, där den sedan via *thalamus* går tillbaka till motorcortex och sedan via pyramidbanan till musklerna [2]. Detta signaleringssystem kräver signalsubstanser, och aktiviteten i striatum styrs bl a av signalsubstansen dopamin från de dopaminerga cellerna i *substantia nigra* se fig 1. [2, 5].

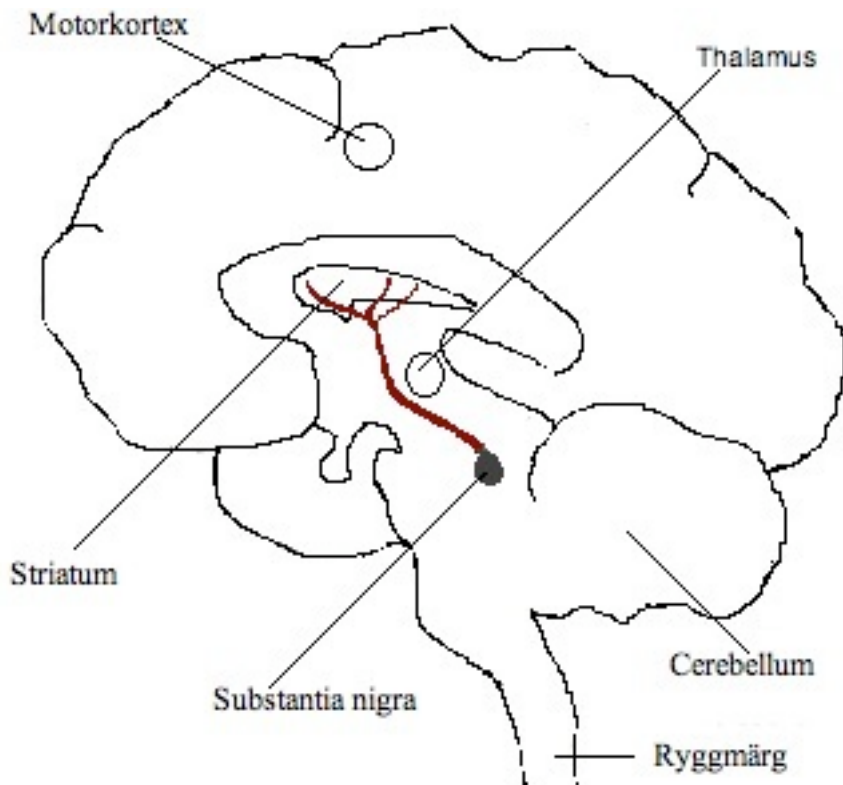


Fig. 1 Förenklad bild av hjärnan och grov indelning (ej enligt skala) av de områden som är inblandade i signaleringen för att bilda sammansatta rörelser. Cellkroppar i *substantia nigra* bildar dopamin och projicerar sina axoner till *striatum* (nigrostriatala nervbanan). Denna bana påverkar signaler från cortex som via ryggmärgen (pyramidbanan) når 5 musklerna och därmed justerar motorik och muskeltonus.

Det som kännetecknar vävnaden i *substantia nigra*, är att den är mörk. Detta beror på att pigmentet melanin lagras i cellerna där. Vid PD har man vid obduktion funnit att just detta område är mer ljust än normalt. Melanin härstammar från samma precursor som dopamin vilken är levodopa (L-DOPA), men vid PD kan inte tyrosin omvandlas till DOPA vilket leder till att varken dopamin eller melanin bildas. Detta beror på bristen av dopaminbildande neuron [2].

Neuronerna innehåller enzymet tyrosinhydroxylas (TH) som omvandlar tyrosin till DOPA (L-DOPA) som sedan omvandlas, med hjälp av ytterligare ett enzym, dopadekarboxylas (DDC), till dopamin. Dopamin frisätts från sin lagringsplats (vesiklar) till följd av elektriska impulser, och fäster till dopaminerga receptorer i synapsen. Upptag av dopamin från synapsen sker sedan med hjälp av s.k. dopamintransportörer, som transporterar dopaminet till presynaptiska neuronet, eller genom nedbrytning med hjälp av monoaminoxidas (MAO) och katekol-o-metyltransferas (COMT) [3].

Det är inte känt varför Parkinsons sjukdom uppkommer, men den snabba degenerationen av de dopaminerga cellerna gör att mindre dopamin kommer till *striatum*, vilket leder till symtomutvecklingen av Parkinsons sjukdom. Eftersom dopamin behövs också för bildningen av noradrenalin och adrenalin leder denna brist på dopamin till att även adrenerga funktioner blir sämre [2].

Diagnos

Diagnosen för PD ställs genom anamnes och klinisk undersökning. Vid läkarundersökningen kontrolleras bl.a. muskelspänning, reflexer och balans [5]. Förutom detta utförs en genomgång av de läkemedel som patienten använder, eftersom vissa läkemedel, som exempelvis vissa neuroleptika, kan ge upphov till Parkinsonliknande symtom [1, 7]. Eftersom det är dopaminbristen som orsakar symtomen, ser man en reducering av symtomen vid intag av L-DOPA. Detta medel används också som diagnosverktyg när man ska bestämma om en patient lider av PD [1, 5].

Symtom

Symtomen börjar ofta uppträda i ena kroppshalvan och övergår sedan till båda halvorna. Ett av huvudsymtomen vid PD är hypokinesi, som innebär långsam rörelseförmåga och svårighet i att initiera en rörelse. Förutom detta, kan ansiktet/mimiken bli stel och talet långsammare [1].

Andra huvudsymtom är vilotremor, rigiditet samt balanssvårigheter. Vilotremor innebär skakningar av t.ex. armen vid vila, och dessa skakningar lindras för en liten stund vid rörelse. Ofta börjar symtomen även här på ena armen eller handen och går sedan över till andra sidan och huvudet samt benen. Karaktäristiskt för rigiditet är att

den uppträder som så kallat "kugghjulsfenomen". Detta innebär att det tar emot vid böjning av en led och rörelsen uppfattas som ojämn och "hackande". [2].

Förutom huvudsymtomen, föreligger ortostatism på grund av de störda adrenerga funktionerna [2]. Andra symtom som kan uppträda senare i sjukdomen är förstoppning, depression, viktnedgång, psykos, dysfagi (sväljningssvårigheter) och demens (minnessvårigheter), miktionsproblem [1].

Behandling

PD är idiopatisk och det finns ingen behandling idag som kan bota eller bromsa upp den snabba degenerationen av neuronerna. Istället försöker man lindra olika symtom som uppträder med sjukdomen [31].

Farmakologisk behandling

Grundbehandlingen för Parkinsons går ut på att öka tillgång på dopamin, eftersom dopaminbristen ger upphov till symtomen. Eftersom dopamin inte kan passera blod-hjärnbarriären ges precursorn levodopa (L-DOPA eller DOPA) som omvandlas till dopamin i hjärnan med hjälp av DOPA- dekarboxylas [2, 4]. De huvudsakliga dopaminreceptorerna i *striatum* är D₁ och D₂, men dopaminreceptorer finns även bl.a. i hjärt-, och vaskulär vävnad, och i njurregionen [8]. För att minimera perifera biverkningar, kombineras därför L-DOPA med en perifer dekarboxylashämmare som alltså saknar förmågan att passera blod- hjärnbarriären. Därmed förhindras att överskott av dopamin bildas perifert i kroppen, och detta reducerar risken för uppkomst av biverkningar som t ex illamående och yrsel [2, 4, 8]. Exempel på dekarboxylashämmare är karbidopa och benserazid [31].

Symtomen reduceras till en början signifikant genom denna farmakologiska behandling, och biverkningsprofilen är förhållandevis godartad de första åren tills symtomen för sjukdomen blir svårare. Svårare symtom innebär att dosen för läkemedlet måste höjas, vilket medför att fler biverkningar, som t ex. hyperkinesi (ofrivilliga rörelser/överrörlighet) [1] dyskinesi (ofrivilliga, onormala rörelser), uppkommer [6].

Ytterligare problem med denna läkemedelsbehandling är att symtomlindringen blir ojämn. Fluktuationerna, eller dosglappen, beror troligen bl a på att fler neuron har degenererat under tidens gång. [2, 31]. Mindre DOPA kan då omvandlas till dopamin, lagras och frisättas vid behov. För att få en jämnare läkemedelseffekt, kan läkemedelsdosen därför t ex delas upp i flera doseringstillfällen [2].

I ett senare stadium uppstår även plötsliga växlingar i läkemedelseffekt oberoende av läkemedelsdosering. Anledningen till växlingarna, eller även kallat "on-off" perioder, är oklar, men det kan ha att göra med att dopaminreceptorerna blivit känsligare samtidigt som läkemedelseffekten/plasmanivåer blivit mer ojämna. "On"-perioderna är när läkemedelseffekten fungerar, medan "off"-perioden bl a yttrar sig

som plötsligt insättande rigiditet och tremor [2]. Denna on-off problematik som uppstår med L-DOPA ses inte hos obehandlade patienter eller patienter behandlade endast med övriga antiparkinsonläkemedel [8].

Vid otillräcklig symtomlindring och problematiska biverkningar är det önskvärt att uppnå en jämnare läkemedelskoncentration under hela dagen, eftersom patientens motorik och funktion är beroende av jämnare plasmakoncentration. Därför är det fördelaktigt att använda sig av depåberedningar av L-DOPA speciellt när dosökningar blir aktuella. Depåberedningar kan troligen också skjuta upp eller minska motoriska komplikationer, men bevis för detta saknas fortfarande. Nackdelen med depåberedningar vid mer fortskriden PD är att effekten kan bli mer oförutsägbar än med tabletter, men fördelen med depåform är att den kan kombineras med löslig L-DOPA vid uppvaknandet (PD-patienter är ofta speciellt stela på morgonen) för att få en snabb och förutsägbar effekt. Förutom dessa L-DOPA former, finns även en intestinal gel, som tillförs direkt till duodenum. Detta ger också en mer jämn plasmakoncentration och kan användas när komplikationsfasen inträtt för att minska fluktuationerna i effekten [1].

Dopaminagonister kan användas för behandling av PD både i tidigt och senare stadium. Dopaminagonisterna används ofta i början av behandlingen för att senarelägga insättande av användningen av L-DOPA. Detta görs för att hindra tidig uppkomst av "dosglapp" och smärtsamma dyskinesier, och är en anledning till varför de yngre patienterna börjar med agonisterna. Eftersom dopaminagonisterna har sin huvudsakliga effekt på D₂-receptorer, så är effekterna för bl.a. hypokinesi sämre till skillnad från dopamin som verkar på både D₁- och D₂-receptorerna. Däremot finns det en dopaminagonist (apomorfīn) som verkar på både D₁- och D₂-receptorerna. Denna används därför också i senare skede av sjukdomen då andra behandlingsalternativ inte gett tillräcklig effekt. Andra dopaminagonister (D₂) för PD-behandling är t ex bromokriptin, kabergolin, pramipexol och rotigotin [1].

Enzymhämmare är en annan strategi för att förstärka dopamineffekten. Till hämmarna räknas COMT-hämmare och MAO-B-hämmare. Både MAO- och COMT-hämmare har förmågan att stärka effekten av L-DOPA, men det är bara MAO-hämmare som även kan lindra symtomen. Mängden L-DOPA som intas ska minskas när det kombineras med COMT-hämmare, då denna hämmar enzymet som bryter ner dopamin. En annan fördel med COMT-hämmare är att de kan minska "off" episoder [1].

MAO-hämmare används bl.a. för att skjuta upp användningen av L-DOPA, så att problemen som uppstår i samband med denna behandling skjuts upp. De kan även förlänga dopamineffekten, och dessutom jämna ut fluktuationerna som L-DOPA ger. MAO-hämmarna kan även kombineras med L-DOPA för att fördröja behovet av dosökning. Denna strategi kan men fördel användas för yngre patienter [1].

Nyligen har en ny irreversibel MAO-B-hämmare, som har namnet *Azilect* (rasagilin), kommit ut på marknaden. Nytt för denna hämmare är att biverkningarna är mindre uttalade [1]. Rasagilin metaboliseras inte till amfetaminprodukter som selegilin gör, och därmed så kan man möjligen undvika biverkningar som bl a psykiska symtom

(konfusion/ hallucination). Eftersom rasagilin och selegilin har en viss egen symtomlindrande effekt, kan den även användas som monoterapi [6, 10].

Övrig antiparkinsonmedicinering är bl.a. antikolinergika, som går att använda för att minska tremor, men en nackdel att dessa preparat ger upphov till en del antikolinergt relaterade biverkningar som muntorrhet, förstoppning, urinretention [2].

Icke farmakologisk behandling

Kirurgi kan komma i fråga, om den tillgängliga medicineringen är otillräcklig eller om patienten har en långt skriden PD med t ex svåra dyskinesier och fluktuationer. Ingreppen görs i basala ganglierna där s.k. små lesioner (små vävnadsskador) görs, eller så placeras så kallade stimuleringselektroder subkutant strax under nyckelbenet [9]. Stimuleringselektroden används bl.a. för att dämpa svår tremor [2]. Detsamma gäller för lesionerna om de görs i *thalamus*. Ingreppen är inte riskfria. Om lesionerna exempelvis blir för stora/utbredda, kan patienten få bestående men. [9]. Förutom läkemedelsbehandling för dopaminersättning, är transplantation av dopaminerga nervceller som ger lokal dopaminproduktion under utveckling. Detta är dock fortfarande på forskningsstadiet [2].

Sist får man inte glömma, att sjukgymnastik också är en viktig del av behandlingen mot PD. Patienten kan då lära sig att kontrollera vissa rörelser som exempelvis att häva hypokinesi och låsningar genom att gå rytmiskt med längre steg och med hjälp av musik [2].

Mätmetoder

Vanligt förekommande mätinstrument för att följa graden av Parkinson's olika symtom är bl.a. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). UPDRS är uppdelat i tre delar. I den första delen uppskattas patientens tankegång, beteende och sinnesstämning. I UPDRS del II undersöks Activities of Daily Living (ADL) II, vilket bl.a. innefattar tal, sväljning, påklädning, hygien, s.k. "freezings" vid promenad, samt tremor. UPDRS III är den motoriska delen, vilken mäter många moment som t ex ansiktsuttryck och balans. UPDRS utvärderas med hjälp av intervjuer där man poängsätter varje moment. Totalt kan en patient erhålla 199 poäng, vilket representerar total invaliditet, medan 0 poäng innebär att man ej kunnat påvisa någon invaliditet. [11]

Fler exempel på frågeformulär och skalor som används är Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39), som bedömer livskvaliteten i Parkinsons, samt Short-Form-36 (SF-36) som består av 36 frågor som mäter hälsan [11].

Ytterligare finns Hoehn & Yahr som är en femgradig skala vilken bedömer svårighetsgraden av PD och där 0 inte påvisar några tecken på sjukdom, men 5 indikerar svår invaliditet [11].

Speciellt utformade on-off dagböcker finns för att registrera motoriskt status. Dagboken/schemat bör fyllas i under minst tre dagar i rad, innan kontrollbesöken. Det finns olika ifyllningsmoment i schemat som kan fyllas i som exempelvis hur överrörligheten är (om den är mycket hög, måttlig eller låg) vilket beror på för stor mängd medicin och yttrar sig som ofrivilliga rörelser, yrsel och illamående. Andra moment som återfinns i schemat är bl a normal rörlighet vilket tyder på god medicinsk effekt (bra rörlighet, varken under/överrörlighet) och underrörlighet som tyder på undermedicinering och yttrar sig som bl a stelhet, rörelsesvårigheter och darrning [1, 32].

SYFTE

Syftet med detta arbete var att undersöka vilka typer av traditionella behandlingsstrategier som finns mot PD (förutom L-DOPA), och dess effekter speciellt med inriktning på komplikationer, samt effekten av den nya typen av MAO-B hämmare rasagilin.

MATERIAL OCH METODER

Studietyper

Randomiserade kontrollerade studier, samt metaanalyser, var förstahandsval.

Som mall för bedömning av kvaliteten i de olika studierna, användes en specifik mall [33]. Artiklar söktes i PubMed, Medline, ELIN.

Kriterier för val av artiklar var: i) att studien är utförd på människor; ii) artiklarna inte var äldre än 10 år, och att det var randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Sökningen gjordes separat för varje typ av läkemedel. Sökord som användes var: LM-X (entakapon, rasagilin, selegilin, pramipexol, pergolid, rotigotin) AND Parkinson NOT review AND "randomized controlled trial". Det blev runt 20 träffar för varje, och ur dessa valdes de lämpligaste studierna enligt mall.

Val av patienter

Patientgrupper som valdes ut ska ha PD, antingen i tidigt eller senare stadium, med komplikationer som "on-off" och dosglapp, och studierna ska ha många deltagande. Behandlingsplanen kan bestå av endast monoterapi, eller i kombination med L-DOPA. Man kunde även tänka sig jämförelsestudier (dock RCT), som bedömdes pålitliga enligt ovannämnda specifika mall (se [33]).

RESULTAT

I denna litteraturstudie studerades fem artiklar, en om dopaminagonisten rotigotin, två om COMT-hämmaren entakapon, samt två artiklar om MAO-hämmaren rasagilin. Syftet, metoderna och resultaten för var och en av dessa artiklar sammanfattas i Tabell I och beskrivs mer utförligt nedan.

Tabell I. *Sammanfattning av de fem randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda studierna som undersökt dopaminagonister, COMT-hämmare och MAO-hämmare.*

Substans	Rotigotin	Entakapon	Entakapon	Rasagilin	Rasagilin
Författare	Poewe et al. [12]	Poewe et al. [13]	Fénelon et al. [14]	Parkinson Study Group. [15]	Rascol et al. [16]
Tidskrift och år	Lancet Neurology 2007	Acta Neurologica Scandinavica 2002	Journal of Neural Transmission 2003	Archives of Neurology 2005	The Lancet 2005
Syfte	Säkerhet och effektivitet kombinerat med L-DOPA.	Säkerhet och effektivitet kombinerat med L-DOPA.	Effekt och tolerabilitet kombinerat med L-DOPA och dopaminagonister.	Effekt, säkerhetsprofil och tolerabilitet kombinerat med L-DOPA.	Effekt och säkerhetsprofil kombinerat med L-DOPA.
Randomiserade deltagare	506	301	162	472	687
Daglig dos	Rotigotin: 4mg/24 h-16mg/24 h Pramipexol upp till 4,5mg/dag	200 mg entakapon	200 mg entakapon	0,5 eller 1,0 mg/dag rasagilin	1.0 mg/dag rasagilin. 200 mg entakapon med varje L-DOPA -dos.
Effekt (primär)	Off-time minskade för rotigotin samt pramipexol	On-time ökade vid användning av entakapon	Ingen signifikant skillnad för on-time mellan entakapon och placebo	Off-time minskade mer i rasagilin i jämförelse med placebo.	Genomsnittlig off-time minskade mer för rasagilin än placebo
Främsta biverkningar	Dopaminerga. Illamående etc.	Dopaminerg; dyskinesier, illamående etc.	Dyskinesier	Gastro-intestinala	dyskinesier

Behandling med dopaminagonist

Poewe WH, Rascol O, Quinn N et al. *Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double dummy, randomized controlled trial.* Lancet Neurology 2007 6:513-20. [12]

Syfte

Studien var sex månader lång, och syftet med den var att uppskatta rotigotins effekt och säkerhet, vid samtidig användning av L-DOPA, gentemot placebo eller pramipexol hos Parkinsonpatienter med wearing-off motorfluktuationer.

Studieupplägg och utförande

I den randomiserade dubbel-blinda double-dummy placebokontrollerade, och pramipexol-kontrollerade, studien ingick 77 center i Europa, Sydafrika, Australien och Nya Zeeland, där 604 patienter rekryterades mellan mars och november 2004. Studieupplägget granskades av etiska kommittéer, och patienterna informerades om studiens upplägg skriftligt och gav sitt samtycke genom underskrift. Studien analyserades enligt "intention-to-treat" (ITT) samt "last observation carried forward" principen men även en "Per Protocol" (PP) analys gjordes.

För att kunna vara med i studien, skulle vederbörande ha haft Parkinsons sjukdom i minst tre år och vara mellan 30-80 år gammal. Övriga inklusionskriterier var: att patienten haft en stabil antiparkinsonmedicinering och L-DOPA-behandling de senaste fyra veckorna innan studieingången, ha wearing-off fluktuationer med minst 2.5 timmar off-perioder per dag och befinna sig mellan II-IV i Hoehn and Yahr skalan.

Exempel på exklusionskriterier var: om patienten hade opererats för Parkinsons sjukdom, haft ortostatism de senaste sex månaderna innan baseline, behandlats de senaste fyra veckorna med dopaminagonister innan screeningen, eller visat tidigare överkänslighet mot depotplåster och dylikt.

Inkluderingen och exkluderingen följdes av en randomisering av 506 patienter med hjälp av en dator till ett 2:2:1 förhållande med ett utfall på rotigotin (n= 204): pramipexol (n= 201): placebo (n= 101). Randomiseringen var stratifierad (patienter fördelas jämt mellan grupper med avseende på karaktäristika som ex, kön, ålder) och blockvis (lika många patienter i varje behandlingsgrupp så långt det går).

Placebogruppen fick kapslar och plåster som såg ut som de aktiva behandlingarnas läkemedelsformer fast utan aktiv substans. Rotigotingruppen fick plåster med aktiv substans och kapsel utan aktiv substans (som skulle föreställa pramipexol). Samma gällde för pramipexol fast tvärtom (aktiv substans i kapsel, men ingen aktiv substans i plåstret).

Studien startade med en titreringsfas, som pågick i sju veckor, för att långsamt trappa

upp dosen till en effektiv och tolererad dos, men kunde även titreras ner om det behövdes. Denna period åtföljdes av en 16-veckors period där dosen för läkemedlet skulle hållas stabil (underhållsperiod). Under de två första veckorna i denna 16-veckorsperiod, kunde L-DOPA-dosen reduceras. Det var även tillåtet att öka L-DOPA-dosen till basvärdet, men annars skulle den hållas stabil under den resterande tiden av studien.

De primära effektmått/variablerna var hur absoluta off-time hade ändrats från basvärdet till sista utvärderingen och andelen ”responders”/som svarade på mediciner. Responders var patienter som hade minst 30 % reduktion i off-time mellan basvärdet och sista dagen under underhållsperioden. Till de sekundära effektmått/variablerna räknades: absoluta timmar on-time utan svåra dyskinesier, antalet off-perioder, motorfunktion vid uppvaknandet (”on” eller ”off” med eller utan svåra dyskinesier), samt UPDRS II-III under on-perioder. Övriga effektmått var ändringen i L-DOPA dosen och hur länge patienten sov.

Säkerheten uppskattades bl.a. genom notering av biverkningar, kroppsvikt, EKG, samt läkarundersökningar.

Resultat

Behandlingsgrupperna sinsemellan var väldigt lika varandra vad gäller karakteristika, förutom i en kategori där män var färre i pramipexol- gruppen än de andra två grupperna.

Reduktionen för den genomsnittliga dosen av L-DOPA var liten. I rotigotin-gruppen minskade L-DOPA dosen med 29 mg/dag vilket motsvarade 3 % minskning, 89.9 mg/dag (9 %) minskning för pramipexol och 14.8 mg/dag (2 %) minskning för placebo.

Snarlika trender sågs för ITT och PP så endast ITT redovisas härnäst. Räknat från basvärdet till sista dagen under den sextonde veckan, minskade den genomsnittliga off-time med 1.58 timmar för rotigotin i jämförelse med placebo (95 % CI; 0.90-2.27), och skillnaden var signifikant emellan dessa två grupper ($p < 0.0001$). Samma trend sågs för pramipexol vs placebo ($p < 0.0001$) med ett 95 % -igt konfidensintervall på 1,25-2,63. Det var mer vanligt med responders i de aktiva grupperna jämfört med placebo ($p < 0.0001$).

Ingen skillnad kunde ses mellan de aktiva behandlingarna vad gäller de sekundära effektmått. UPDRS II-III förbättrades mer för båda de aktiva behandlingarna gentemot placebo ($p < 0.0001$). On-time förbättrades i samma utsträckning som off-time minskade för rotigotin dock endast för de som inte hade svåra dyskinesier och denna ökning av on-time var större för rotigotin än för placebo ($p = 0.0139$). On-time utan svåra dyskinesier ökade även mer för pramipexol i jämförelse med placebo ($p = 0.0429$). En större förbättring kunde även ses i ”Parkinson’s disease sleep scale” för de båda aktiva behandlingarna gentemot placebo och denna skillnad var signifikant ($p = 0.0129$ för rotigotin respektive $p = 0.0006$ för pramipexol vs placebo). Antalet off-

perioder blev även mindre för de aktiva behandlingarna i jämförelse med placebo ($p=0.001$ för rotigotin och $p=0.0006$ för pramipexol vs placebo).

Tidiga avhopp från studien gjordes av 79 patienter, vilket oftast berodde på biverkningar. De vanligaste biverkningarna var bl.a. illamående, somnolens, dyskinesi, hallucinationer.

Behandling med COMT-hämmare

Poewe WH et al. *Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal Levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study)*. Acta Neurol Scand 2002 105: 245-55. [13]

Syfte

Man ville uppskatta effekten och säkerheten för COMT-hämmaren entakapon, i kombination med L-DOPA, hos patienter som hade Parkinsons sjukdom. Detta skedde i en dubbelblind, placebokontrollerad, parallell-gruppstudie som pågick i sex månader.

Studieupplägg och utförande

Under studiens gång samarbetade 30 olika kliniker i Tyskland och Österrike. Studien omfattade 301 patienter, 30 till 80 år, med Parkinsons sjukdom med eller utan fluktuationer. Registrering av fluktuationer gjordes med hjälp av dagböcker som patienterna fyllde i. Studien definierade fluktuationer som mer än 4,5 timmar av "off-time" under tre dagars dagboksföring och ickefluktuationer som mindre än 4,5 timmar av "off-time".

Patienterna som inkluderades var de som hade L-DOPA som grundbehandling (2-10 doser L-DOPA per dag), antingen i form av standard L-DOPA och eller som depåberedning (Control release= CR), samt tillhörande nödvändig läkemedelsbehandling mot Parkinsons sjukdom. Användning av L-DOPA/carbidopa, L-DOPA/benserazid tillsammans med, eller utan, amantadin, memantin, antikolinergika, selegilin (MAO-B-hämmare) eller dopaminagonister var tillåtet. Ytterligare kriterium för att vara med i studien var att patienterna skulle ha haft en stabil L-DOPA- och antiparkinsonmedicinering den senaste månaden som ett minimum. I patienturvalet skulle ingå patienter som inte uppfattades ha tillräcklig lindring av L-DOPA och därmed var i behov av förstärkning och utjämning av L-DOPA- effekterna.

Det var inte tillåtet för patienterna, som skulle ingå i studien, att stå på behandling med bl a: neuroleptika, MAO-A-hämmare och oselektiva MAO-hämmare, eller att man hade någon form av psykisk sjukdom.

Vad gäller den etiska aspekten för studien, godkände nationella etiska kommittéer studieupplägget och man följde riktlinjerna för Helsingforsdeklarationen. Patienterna fick både muntlig och skriftlig information, och gav sitt samtycke skriftligt.

Patienterna randomiserades med hjälp av en dator till antingen placebogruppern (n=104) eller entakapongruppen 200 mg (n=197) och undersöktes för att uppskatta

basvärden. Demografisk data presenteras i tabell II.

Tabell II. Demografiska data för patienter vid basvärden. SD=standardavvikelse.

	Entakapon (n=197)	Placebo (n=104)
Ålder, Medel+/-SD, (år)	60.7 +/- 9.6	61.1 +/- 9.9
Kön (%) Kvinna/Man	40/60	48/52
Duration av Parkinson (år)	8.3 +/- 4.5	9.5 +/- 4.9
Antal och andel fluktuerande patienter	172 (87%)	88 (85%)
Icke- fluktuerande patienter	25 (13%)	16 (15%)
UPDRS, del I-III	38.6 +/- 18.2	37.7 +/- 16.8
Daglig L-DOPA-dos (mg)	570 +/- 273	572 +/- 329
L-DOPA-behandling , Antal och andel		
Standard L-DOPA	91 (46%)	45 (43%)
Controlled release (CR)	14 (7%)	6 (6%)
Kombination av standard och CR	92 (47%)	53 (51%)
Övrig antiparkinson Medicinering, antal och Andel		
Selegilin antal och andel	102 (52%)	58 (56%)
Dopaminagonister	146 (74%)	86 (83%)
Antikolinergika	37 (19%)	20 (19%)
Amantadin, memantin	71 (36%)	43 (41%)

Uppföljning av patienterna skedde vecka 2, 6, 16 och 24. Dosen för L-DOPA fick justeras vid behov, men helst inte under vecka 16 och 24.

Mätningen av terapeutisk effektivitet skedde med hjälp av dagböcker som beskrev "on" och "off" episoder i antal timmar (sekundär effektvariabel), medan andelen on-time vid vaket tillstånd var den primära effektvariabeln hos fluktuerande patienter. Fler utvärderingar av effektivitet gjordes med hjälp av UPDRS och med ledning av ändringen av dosen för den schemalagda L-DOPA för både fluktuerade och icke fluktuerande patienter. Utöver detta ifylldes dagböckerna med information om dosen och frekvensen för L-DOPA av endast de fluktuerande patienterna.

Säkerhetsuppskattningen skedde med hjälp av biverkningsrapporteringen (systematisk utfrågning), laborationstester (hematologi), elektrokardiografi (EKG), blodtryck, blodprover, samt urinprover vid varje besök. Compliance bestämdes genom att räkna antalet tabletter under vecka 6, 16 och 24.

För att analysera studien användes intention-to-treatmetoden, i kombination med last

observation carried forward och observed case, men data som publicerades var i form av observed case.

Resultat

De två gruppernas demografiska data påvisade ingen signifikant skillnad förutom i kategorin som beskrev de genomsnittliga åren för hur länge man varit sjuk i Parkinson ($p < 0.05$).

I placebogruppen avslutade 89 av 104 individer studien, medan i entakapon avslutade 149 av 197 studien. Den genomsnittliga compliance beräknades till 98 % för båda behandlingsgrupperna.

För gruppen som intog entakapon ökade andelen ”on-time” från basvärdet 61.7% till 71.6% och i placebogruppen från 59.1% till 64.9%. Beräkningar av den primära effektvariabeln visade en signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller ökning av andelen ”on-time” ($p < 0.05$; 95 % konfidensintervall= CI: 0.67; 9.84), där konfidensintervallet är uträknat efter skillnaderna.

I den sekundära effektvariabeln visades att medelvärdet för antalet timmar för on-time ökade från basvärdet 10.0 (95 % CI; 0.08; 1.57) till 11.7 timmar och antalet off-timmar minskade från basvärdet 6.2 (95 % CI; -1.64; -0.12) till 4.6 timmar. Ändringen (ökning för ”on” respektive minskning för ”off”) i timmar för båda effektvariabler separat var större för entakapon än placebo ($p < 0.05$).

I UPDRS del I sågs ingen skillnad mellan den aktiva behandlingen och placebo. UPDRS del II (ADL) visade en förbättring på 1.1 poäng för gruppen som behandlades med entakapon och en försämring med 0.2 poäng för placebogruppen. Mellan grupperna kunde en statistisk signifikant skillnad påvisas ($p < 0.05$; 95 % CI; -2.46; -0.02). Samma trend kunde ses i UPDRS del III, där poängen minskade mer i entakapongruppen än i placebogruppen ($p < 0.01$; 95 % CI; -5.13; -0.46). Däremot i den ickefluktuerande gruppen sågs ingen skillnad i UPDRS II-III mellan behandlingsgrupperna.

Separat gjordes en subanalys för de mer svårt fluktuerande patienterna. Denna analys visade en förbättring i primära och sekundära effektvariabler vad gäller andelen och antalet timmar ”on” och off-time i jämförelse med placebo ($p < 0.05$) för alla kategorier. ”On-time” ökade med 1.7 timmar för entakapon och 0.5 timmar för placebo ($p < 0.05$; 95 % CI; 0.13-2.03). ”Off-time” minskade från 6.2 till 4.6 i entakapon och i placebogruppen från 6.7 till 5.8 ($p < 0.05$; 95 % CI; -1.64; -0.12).

Effektivitet för entakapon visades vara oberoende av vilken typ av L-DOPA (CR eller standard) som administrerades. UPDRS II-III, samt ”on-off”, sågs vara snarlika med de olika formerna av L-DOPA.

L-DOPA-doseringen, som antecknades i ett schema, skiljde sig inte åt signifikant mellan grupperna vad gällde minskning i dosering. Däremot i patienternas

dagböcker, där de själva angav hur mycket L-DOPA de intagit, framgick att L-DOPA-dosen minskat med 54 mg i entakapongruppen i jämförelse med placebogrupper som ökat med 27 mg ($p < 0.05$). Vid avbrott av entakaponbehandling, fick patienterna öka sin L-DOPA-dos till nära basvärdenivå igen. Samtidigt försämrades UPDRS II-III, medan i placebogrupperna skedde en ökning på 5 mg L-DOPA ($p < 0.05$ mellan behandlingar) och knapp någon skillnad i ändring av UPDRS-poäng.

Dyskinesi, illamående, diarré var vanligare i entakapongruppen än i placebogrupperna, och detta framträdde framförallt i början av behandlingen. Leverenzym-värdena var vid ett tillfälle onormalt höga vid ett besök hos två patienter (en i varje grupp) vilket bedömdes för den gången vara kliniskt signifikant.

Fénelon G, Giménez-Roldán S et al. *Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study.* J Neural Transm 2003 110:239-5. [14]

Syfte

Man ville undersöka effekten och tolerabiliteten av entakapon hos redan L-DOPA- och dopaminagonistbehandlade Parkinsonpatienter som led av wearing-off motorfluktuationer.

Studieupplägg och utförande

Innan studiens genomförande, erhöles ett godkännande från etiska kommittéer. Förutom detta följde studien riktlinjerna för Helsingforsdeklarationen vilket bl.a. innebär att patienterna fick skriftlig information och att samtycke medgavs skriftligt.

Antalet patienter som var med i denna tremånadersstudie var 162 individer av 170. Studieupplägget var dubbelblindt, randomiserat och placebokontrollerat, där ett 3:2 (entakapon 99 stycken: placebo 63) förhållande upprättades mellan grupperna. Studien genomfördes på 20 olika kliniker i Frankrike och fem i Spanien, och analyserades enligt intention-to-treat (ITT) och per protocol (PP) principen.

Patienter fick delta i studien om de hade Parkinsons sjukdom, var mellan 30-80 år, hade effekt av L-DOPA med 3-10 doser dagligen, befann sig mellan stadium 2-4 i Hoehn and Yahr under on-time perioder, samt upplevde wearing-off fluktuationer med minst 2-timmars off-perioder. Typer av L-DOPA som fick användas var L-DOPA/DDC-hämmare (benserazid eller carbidopa) och controlled release L-DOPA (CR), dock endast mot kvällen. Ytterligare krav var att om de använde dopaminagonister, måste dessa preparat ha varit desamma under den senaste månaden innan studiestarten.

Exempel på exklusionskriterier var: om patienten hade mycket svåra eller

smärtsamma dyskinesier, psykos, depression, hjärt-, lever- eller njursjukdomar, eller använt COMT-hämmare de senaste 30 dagarna.

Studien började med en screeningperiod som pågick mellan 1-4 veckor, och sedan följdes av en 3-månadsbehandling där totalt 5 undersökningar gjordes. Screeningen räknades som första besöket och baseline som nummer två. Återstående tre besök var för att utvärdera behandlingen vid vecka 1 (besök 3), 4 (besök 4) och 12 (besök 5).

För att kunna utvärdera effekten, etablerades antalet on-timmar som ett primärt effektmått, och detta mättes med hjälp av dagböcker. Dagböckerna fylldes i varje halvtimma under tre dagar inför kontrollerna. Utredarna hade även ett flertal sekundära mått som de undersökte: off-tiden vid vaket tillstånd, totala UPDRS (besök 1, 2 och 5), UPDRS III (besök 3 och 5), ADL uppskattades under "on" och "off", totala dagliga dosen av L-DOPA och hur ofta den doserades (detta fick justeras vid behov under hela studiens gång). Andra mått var: andelen patienter som slutförde studien, "investigators global assessment of change" (en sjugradig skala som bedömer försämring respektive förbättring) genomfördes vid besök 3-5, SF-36 (The Rand Short Form som mäter fysisk och psykisk hälsa) undersöktes under besök 2 och 5.

Patienterna delades även in i 5 olika kategorier avseende på hur länge procentuellt de befann sig i off-time under tiden. Uppdelningen skedde på följande vis: ingen, 1-25%, 26-50%, 51-75% och 76-100%.

Behandlingens säkerhet uppskattades bl.a. genom laborationstester, som utfördes vid screeningen och vid sista evalueringen, samt genom frekvens av biverkningar och genom läkarundersökningar.

Resultat

Det totala antalet patienter som hoppade av studien innan den slutförts var 37 av de 162 patienterna som valdes vid screeningen. Karaktäristika och den demografiska datan vid upprättandet av basvärden skilde sig inte signifikant mellan de två grupperna. 145 utgjorde per protocol populationen pga. avvikelser i protokollet.

En anledning till avhoppet var att patienterna inte kände någon förbättring i sina symtom, och detta var vanligare i placebogruppen (9 patienter) än i entakapongruppen där tre individer hoppade av ($p=0,012$).

Trots att två analyser gjordes i form av ITT och PP, visades ingen skillnad vad gällde on-time och off-time mellan entakapon- och placebogruppen. Däremot vid bedömning av off-time genom UPDRS, sågs en signifikant förbättring för entakapon. Det man såg var att andelen som befann sig mer sällan i off-state var högre i entakapon- än i placebogruppen. I entakapongruppen upplevde 36 % minst en kategorigrad av förbättring från basvärdet till slutevalueringen i jämförelse med placebovärdet som var 21 %. Denna skillnad mellan grupperna var statistiskt signifikant ($p=0.0038$).

ADL under on-time och off-time visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Från baseline till slutevalueringen kunde ingen skillnad ses för ändring i L-DOPA-dosen mellan grupperna, men det fanns signifikant fler i entakapongruppen som minskade sin dos i jämförelse med placebogrupperna ($p=0.02$).

Investigator's Global Assessment of Change förbättrades signifikant från baseline till sista evalueringen för entakapon ($p= 0.0006$).

Sextioåtta (68 %) entakaponbehandlade patienter upplevde biverkningar gentemot placebogruppens 30 (48 %) ($p= 0.007$). De vanligaste biverkningarna för båda grupperna var bl.a. dyskinesi, hallucination och förvirring, och dessa förekom mest i entakapongruppen.

Behandling med MAO-B hämmare

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. [15]

Syfte

Man ville under en 26-veckors period uppskatta tolerabilitet, säkerhetsprofil samt terapeutisk effekt av rasagilin hos Parkinsonpatienter som samtidigt behandlades med L-DOPA och som led av fluktuationer.

Studieupplägg och utförande

I denna randomiserade placebo-kontrollerade intention-to-treat multicenter studie rekryterades 472 patienter mellan december 2000 och juni 2002. Dessa patienter fördelades mellan 57 Parkinson Study group centers. Om en patient uteblev vid sista besöket, användes "last observation carried forward". Doseringen för rasagiline låg på 1.0 eller 0.5 mg/dag.

Inklusionskriterier var: en Hoehn and Yahr stage som var mindre än 5 i "off", ålder på minst 30 år, att man upplevde minst 2½ off-timmar per dag, samt att man haft en stabil dosering av L-DOPA (minst 3 per dag) i minst 2 veckor innan screening evaluering. Det var tillåtet att använda dopaminagonister, amantadin hydroklorid, antikolinergika och entakapon. Exklusionskriterier var bl.a. sekundär parkinsonism (parkinsonliknande symtom som uppträder pga. kända faktorer och där sjukdomsbilden eller förloppet är inte densamma som PD) och depression.

Det var möjligt att reducera dosen för L-DOPA de första sex veckorna, men dosen skulle hållas konstant resterande veckor. Patienterna utvärderades (kontrollerades) vecka 3, 6, 10, 14, 20 och 26. Inför baseline, vecka 6, 14 och 26 skulle patienterna rapportera i sin dagbok gällande upplevelser av "on med eller utan svåra dyskinesier", "on med svåra dyskinesier", "off", samt hur sömnen varit. Komplikationerna beskrevs och demonstrerades för patienterna med hjälp av video, så att de visste hur de skulle definiera bl.a. svåra och milda symtom.

Blodtryck, före och efter måltid, mättes sju dagar innan baseline samt vid vecka 3 och 26. Förutom detta gjordes urinanalyser, och serumprover vid baseline, samt vecka 10 och 26. EKG kontrollerades vid baseline och vecka 26. Utöver detta, gjordes även dermatologiska undersökningar vid baseline, samt vecka 14 och 26.

Den primära effektvariabeln var ändringen i genomsnittlig total daglig "off-time" från baseline till behandlingsperiodens slut. Detta mättes med hjälp av noteringar i dagböckerna. Dagböckerna fylldes i varje halvtimme under tre dagar inför evalueringarna. Sekundär effektvariabel var utredarnas omdömen (investigator's

global impression) vilka gjordes på en sju-gradig skala (från signifikant förbättring - till ingen ändring - till signifikant försämring). Till sekundära effektvariabler räknades även UPDRS del II-III, samt PDQUALIF. Övriga effektvariabler var bl.a. total daglig on-time utan dyskinesier. Tolerabilitet uppskattades med antalet patienter i varje grupp som hoppade av studien som index. Säkerhetsprofilen bedömdes med hjälp av noteringar om biverkningar.

Resultat

Skillnaden mellan rasagilin (båda styrkor) och placebo (grupp 3) i förändring av total daglig off-time var signifikant. För rasagilin 1.0 mg (Grupp 2) var off-time 0.94 timmar mindre (95 % CI; 0.51-1.36) än placebo ($p < 0.001$). Off-time var även 0.49 timmar mindre för rasagilin 0.5 mg (grupp 1) i jämförelse med placebo ($p < 0.02$), med ett 95 % konfidensintervall på 0.08-0.91 timmar.

De sekundära effektvariablerna UPDRS del II-III, samt clinical global impression förbättrades signifikant i jämförelse med placebo, men dock ej PDQUALIF. Patienter som behandlades med rasagilin, och var utan svåra dyskinesier hade en större ökning av on-time i jämförelse med placebogruppen ($p = 0,050$ grupp 1 mg och $p = 0,004$ för grupp 2). Behandling med rasagilin 0.5 mg gav en ökning av on-time som var 0.51 timmar högre än placebo (95 % CI; 0.00-1.03), och med 1.0 mg skedde en förbättring som var 0.78 timmar mer än placebo (95 % CI; 0.26-1.31). Men vid svåra dyskinesier sågs ingen signifikant skillnad mellan grupp 1 och 3 i on-time. Däremot kunde en skillnad ses mellan placebo och 1.0 mg rasagilin ($p = 0.048$).

UPDRS- (del II/ADL vid off-time) poängen minskade med 1.20 poäng vid behandling med rasagilin 0.5 mg (95 % CI; 0.32-2.08) vs placebo ($p = 0.008$). Samma trend kunde ses med den högre dosen av rasagilin. Den höga dosen av rasagilin gav upphov till en minskning i poäng med 1.34 (95 % CI; 0.43-2.24) i jämförelse med placebo ($p = 0.004$). Vid användning av den låga dosen av rasagilin minskade poängen även för del III (motorfunktions) i UPDRS vid on-time med 2.91 poäng vs placebo (95 % CI; 1.23-4.59) och en skillnad kunde påvisas mellan grupperna ($p < 0.001$). Liknande reduktion (-2.87) sågs också för den högre dosen rasagilin vs placebo ($p = 0.001$).

Patienter som fick placebo, minskade sin genomsnittliga dosering av L-DOPA med 12 ± 142 mg. Patienter som behandlades med 0.5 mg rasagilin, minskade denna med 32 ± 122 mg, och de som fick den högre dosen av rasagilin minskade L-DOPA-dosen med 36 ± 133 mg.

Compliance visade att 95 % av patienterna tog 90 % av sin schemalagda medicin. Det totala antalet patienter som avslutade studien var 414, av vilka 359 väl följde protokollet. Avvikelse i protokoll var bl.a. avhopp, ofullständiga dagböcker (6 stycken), samt stora dosändringar med 20 % avvikelse från basvärdet.

De vanligaste biverkningarna var gastrointestinala. Det var mer vanligt att bl.a. viktförlust, kräkning, anorexi, balanssvårigheter förekom i rasagilin- än i

placebogrupper. Inga skillnader kunde ses mellan grupperna vad gällde ortostatism. Under studiens gång upptäcktes tre patienter med melanom, en patient på lågdos rasagilin, och två i den högre doseringen (en av dessa två upptäcktes innan studiebehandlingen startade).

Rascol O, Brooks DJ 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 randomized, double-blind, parallel-group trial. The Lancet 2005 ;365:947-54. [16]

Syfte

Man ville undersöka effekten och säkerhetsprofilen för rasagilin hos patienter som hade en optimerad L-DOPA-behandling och som hade fluktuationer.

Studieupplägg och utförande

I den 18-veckor långa intention-to-treat studien engagerades 687 patienter vilka randomiserades till tre olika behandlingsgrupper: rasagilin (n= 231), entakapon (n= 227), eller placebo (n= 229). De utvärderades vecka 6, 10, 14 och 18.

I denna multicenterstudie samarbetade 74 sjukhus och akademiska center i Israel, Argentina och Europa. Studien utfördes enligt Good Clinical Practice och med hjälp av "the International Conference on Harmonization". Studieplanen godkändes av etiska kommittéer och granskningsnämnder och patienternas samtycke togs muntligt och skriftligt.

För att ingå i studien krävdes det att patienten hade minst två av huvudsymtomen för Parkinsons sjukdom, och dit räknades vilotremor, bradykinesi och rigiditet. Patienten skulle även kunna föra dagbok korrekt. Ytterligare kriterier för att kunna ingå i studien var att de: skulle befinna sig under stadium 5 i Hoehn and Yahr, och hade en optimerad L-DOPA-behandling, som varit stabil i minst två veckor innan basvärdebesöket, med minst 3 doser per dag (max 8 doser). Utöver detta, skulle patienten även ha fluktuationer åtminstone en timma per dag med off-episoder vid vaket tillstånd.

Exklusionskriterier var bl.a. depression, användning av antidepressiva (förutom amitriptylin och trazodon med stabila doser), samt ostabila vaskulära sjukdomar. Det var ej heller tillåtet att vara med om man behandlats med selegilin de senaste 90 dagarna innan första besöket, eller tolkapon de närmaste 42 dagarna.

En run-infas, som pågick 2-4 veckor för att optimera L-DOPA, inledde studien. Utdelningen av läkemedlen skedde enligt double-dummy genom att ge identiska tabletter som togs en gång per dag. Därefter fick utredaren reducera dosen för L-DOPA vid uppkomst av dyskinesier de första sex veckorna, men sedan skulle dosen hållas stabil.

Den huvudsakliga effektvariabeln var den genomsnittliga totala off-time från basvärdet till sista evalueringen, vilket mättes med hjälp av dagböckerna. Utredernas omdömen (clinical global improvement) för on-time, ADL under off-time, och motorfunktionerna under on-time räknades till de sekundära effektvariablerna. Subanalyser gjordes även för att se om det fanns någon skillnad mellan bl.a. åldersgrupperna (<70 eller ≥ 70 år) vad gällde primära och sekundära effektvariabler. Övriga end-points var delar av UPDRS del I-III (bl.a. rigiditet, tremor, freezing, bradykinesi, och postural instabilitet). Säkerhetsprofilen grundades bl.a. på EKG, kontroll av vitala funktioner, läkarundersökning och spontan biverkningsrapportering.

Resultat

Båda behandlingsgrupperna (rasagilin och entakapon) visade en förbättring av off-time. Genomsnittligt minskade off-time i rasagilingruppen med 1.18 timmar gentemot 0.40 timmar för placebo ($p=0.0001$). Skillnaden mellan rasagilin vs placebo visade en minskning på 0.78 timmar (95 % CI; 0.39-1.18), dvs. off-time var 0.78 timmar mindre i rasagilin- än i placebogrupperna. Off-time för entakapon reducerades med 1.20 timmar, och detta gav en skillnad på 0.80 timmar gentemot placebo ($p<0.0001$; 95 % CI; 0.41-1.20).

Dagböckerna, som användes för de sekundära effektvariablerna, visade att on-time ökade hos dem som inte hade svåra dyskinesier och som behandlades med de aktiva substanserna. Rasagilin och entakapon ökade on-time med 0.85 timmar i jämförelse med placebogruppernas 0.030 timmar ($p=0.0005$). Om patienterna däremot hade svåra dyskinesier, kunde inte någon signifikant skillnad påvisas i någon av de aktiva behandlingarna gentemot placebo.

Vid användning av rasagilin minskade L-DOPA-dosen med 24 mg per dag och för entakapon 19 mg per dag, medan behandling med placebo resulterade i en ökning med 5 mg. Följden av detta blev att de aktiva behandlingarna visade en skillnad gentemot placebo ($p=0.0003$ för rasagilin och $p=0.00024$ för entakapon).

Under sista veckan sågs en större förbättring vad gäller Clinical global improvement hos rasagilin- och entakapongrupperna i jämförelse med placebo. Rasagilin ökade med 0.49 enheter mer än placebo ($p<0.0001$), och entakapon med 0.36 enheter mer ($p=0.0002$) än placebo.

UPDRS (on-state) förbättrades signifikant för rasagilin ($p<0.0001$), respektive entakapon ($p=0.0006$) vs placebo. Liknande mönster visades för UPDRS-ADL (off-state) för rasagilin ($p>0.0001$) och entakapon ($p=0.0006$) vs placebo. Undergrupperna för UPDRS, vad gällde tremor, bradykinesi och rigiditet, förbättrades signifikant med de aktiva behandlingarna i jämförelse med placebo, med undantag för dyskinesidelen där ingen skillnad kunde påvisas. Tre andra undergrupper förbättrades signifikant i endast rasagilingruppen - UPDRS-PIGD ($p=0.0340$), UPDRS-freezing ($p=0.0451$), UPDRS-motor under off-state ($p=0.0130$) vs

placebo.

De aktiva behandlingarnas effekt var oberoende av användning av dopaminagonister, och av de två åldersgrupperna.

Biverkningsprofilen, vitala funktioner, laborationstester, läkarundersökningar, EKG, blodtrycksvärden var väldigt likartad mellan de tre grupperna. Exempel på biverkningar var postural hypotension, illamående, samt hallucinationer.

Tolerabilitet bestämdes med antal avhopp som index, och i rasagilingruppen skedde avhopp mer sällan (23 patienter, 10 %) än i resterande grupper. I entakapongruppen hoppade 30 patienter (15 %) och i placebogruppen 35 patienter (15 %) av .

DISKUSSION

Rotigotin

Fluktuationer uppkommer antagligen pga den minskade lagringskapaciteten av dopamin och toleransutvecklingen på receptornivå [30]. Fördelen med dopaminagonister är att de har en längre halveringstid än L-DOPA. Denna halveringstid ska ge en mer kontinuerlig plasmakoncentration vilket undviker den pulsativa/stötvisa dopaminreceptorstimuleringen som L-DOPA ger, vilket troligen bidrar till att fler fluktuationer uppkommer hos L-DOPA [12].

Rotigotin är en non-ergot D_3/D_2 och D_1 - dopaminagonist, vilket har betydelse för bl a biverkningsprofilen [6]. Ergot-dopaminagonister, som bl a kabergolin, har visat sig kunna ge bl a hjärtklaffsförändringar [25, 26, 6]. Dock är det osäkert om non-ergot innehar denna biverkning och fler säkerhetsstudier angående detta måste göras för att kunna dra en slutsats [27]. Biverkningar som upptäcktes under studiens [12] gång var bl a illamående, reaktioner på applikationsområdet, somnolens, dyskinesier och ryggvärk [12] vilket liknar andra dopaminagonisters biverkningsprofil (om man jämför i FASS). Patienter som har tendens till överdriven somnolens under dagtid bör undvika bl a bilkörning då det inträffat trafikolyckor vid användning av detta preparat [28].

Studien finansierades av Schwarz Pharma (Monheim, Tyskland) och pågick under sex månader. 77 center samarbetade i denna studie och bestod av totalt 501 randomiserade patienter. Multicenterstudier möjliggör ansamling av stora och representativa populationer i studien, vilket är positivt. Totalt hoppade det av 79 patienter från studien, och av dessa var det 23 (11 %) från rotigotingruppen, 30 (15 %) från pramipexol-, och 26 (26 %) från placebogrupperna. Vanligen berodde avhoppet på biverkningar i de aktiva behandlingarna. Ungefär 48 % (11/23) av avhoppet i rotigotingruppen berodde på biverkningar, ca 47 % för pramipexol (14/30) och ca 23 % i placebo. Analyser gjordes enligt intention-to-treat (ITT) och last observation carried forward (LOCF) vilket är bra då det ger möjligheten att ha uppföljning av patienter som hoppat av innan studiens slut.

Compliance återfinns ej i resultatdelen, men tas upp lite i diskussionsdelen, och man nämner att den är tillfredsställande samt att den var något högre hos dem som fick plåster än hos dem som tog tabletter. Men inga siffror redovisas angående detta i rapporten. Patienter som har svårt att svälja tabletter kan möjligen ha detta plåster som alternativ [12, 29]. En annan fördel med detta preparat är att det ges en gång om dagen [29] vilket kan underlätta compliance.

Doseringen för rotigotin i denna studie motsvarade FASS dosering för framskriden PD med fluktuationer. Doseringen började vid 4 mg/24 timmar och kunde trappas upp 2 mg/24 timmar i veckan till en maximal dos av 16 mg/24 timmar. Den stabila underhållsperioden pågick under fyra månader, men i rapporten finns ingen uppgift om hur många kontrollbesök som gjordes totalt under studiens gång, speciellt under underhållsperioden.

Responders definierades som minst 30 % reduktion av off-time i denna studie och var en av de primära effektvariablerna. I rotigotingruppen fick 60 % (120/201 patienter) minst 30 % reduktion av off-time, i pramipexol var det 67 % (134/200) av patienterna, och i placebogruppen var det 35 % (35/100) av patienterna som fick denna reduktion. En statistiskt signifikant skillnad påvisades mellan de aktiva grupperna vs placebo ($p < 0.0001$). Genomsnittliga dagliga off-time från basvärdet minskade med 2,5 timmar för rotigotin, 2,8 timmar för pramipexol, och 0.9 timmar förr placebo. Detta var den andra primära effektvariabeln, och även här sågs en statistiskt signifikant skillnad mellan aktiv substans vs placebo ($p < 0.0001$).

Entakapon

Intressant med Poewe et al. (Celomen study) [13] studien var att den speglade den kliniska bilden av medicineringen, samtidigt som COMT-hämmare lades till för att kunna se hur det fungerar i sin helhet. Förutom dopaminagonister, antikolinergika, selegilin, amantadin, och memantin, fick både CR och standard L-DOPA användas. Studien sträckte sig över sex månader, men endast fyra kontrollbesök gjordes varav ett utgjorde ett basvärde-besök. Tättare och fler besök kan vara fördelaktigt, då det ger fler mätvärden och en bredare säkerhet vad gäller de statistiska resultaten.

Blindning kan ifrågasättas med entakapon (Comtess[®], Stalevo[®]), då den är känd för att kunna missfärga urinen rödbrun och kan betraktas som en bias då patienterna kan få kännedom om sin behandling. Detta kan påverka patienternas förhållningsätt till sin läkemedelsbehandling, vilket i sin tur kan påverka utfallet av resultaten. Detta kan ge ett mer positivt förhållningsätt, speciellt gentemot utredarna för att göra dem nöjda.

Beräkningarna gjordes enligt ITT, vilket ger en bra uppföljning av patienter som gjort avhopp från studien. Men däremot publicerades endast beräkningar för "observed case" (OC) istället för "last observation carried forward" (LOCF). Detta kan vara lite förvirrande, och man kan undra varför de ens nämnde att beräkningarna gjordes enligt ITT.

Anledningen, enligt författarna, till OC var att en del data hade förlorats eller var inte användbara, vilket kunde ge upphov till bias. Andelen data som blivit oanvändbara för entakapon var 15 % av dagböckerna och 13 % av UPDRS, samt 12 % av dagböckerna och 10 % av UPDRS för placebo. Vid användning av LOCF är frågan om detta är tillräckligt lågt för att kunna bygga ett statistiskt underlag och sedan dra slutsatser. Valet av OC kan vara en fördel, eftersom risken med LOCF är att läkemedlets fördelaktiga effekt kan underskattas. Men risken med att endast publicera resultaten från OC kan istället leda till att läkemedlets fördelaktiga verkningar överskattas, och att dess oönskade effekter underskattas. Därför skulle det vara intressant att ha med båda typer av beräkningar.

I Celomen studien sågs signifikant skillnad mellan grupper vad gäller on-time och detta stöds även av tidigare gjorda studier, bl. a av Rinne et al. [18]. Men i den tre

månaders långa studien utförd av Fénelon et al. [14], sågs ingen skillnad trots att två typer av analyser gjordes; LOCF och PP. Frånvaro av effekt, menade Fénelon et al., berodde på felhantering av dagböckerna.

Även om den primära effektvariabeln i Fénelon [14] inte visade en signifikant förbättring i jämförelse med placebo, såg man att resultaten för de primära och sekundära effektmåtten följde liknande trend som i andra studier [13, 18]. Bland annat sågs att off-state perioderna för entakapon minskade hos 36 % av patienterna i jämförelse med placebo, och liknande mönster kunde ses i Celomen där off-time reducerades. Fénelon använde sig även av Investigators Global assessment - läkarens globala bedömning av förbättring (IGC). IGC kan vara ett sätt att mäta effektiviteten från ett mer kliniskt perspektiv, vilket är bra. Men risken med denna metod är att kunskaperna, som redan finns för entakapon, kan göra det litet svårt att mäta objektivt. Detta kan leda till en viss avmaskering, vilket kan ge ett mer gynnsamt intryck av behandlingen än vad den är.

I Celomen studien, där en separat analys gjordes på den icke fluktuerande populationen, sågs ingen skillnad mellan placebo och entakapon i UPDRS II-III. Anledningen till detta, enligt författarna, är att populationerna var för små för att påvisa någon skillnad (n=25 för entakapon, och n=16 för placebo). Men Olanow et al. [17] påvisade motsatsen i en senare studie där 750 patienter randomiserats, och resultaten där visade att entakapon inte har någon effekt på UPDRS hos ickefluktuerande patienter .

Poewe et al [13] drog slutsatsen att entakaponbehandlingen, i kombination med både CR och standard L-DOPA (2-10 doser), är säker och effektiv. Men studien var inte utformad att besvara denna fråga, utan frågan var om off-time minskar vid användning av entakapon kombinerat med optimerad L-DOPA respons, och om entakapon är säkert. Det finns inga analyser i rapporten som jämför entakapons effekter mellan standard och CR, och som visar att ingen skillnad finns emellan dessa. Slutsatsen kan då bli missvisande. Däremot är det intressant om entakapon kan ha, eller inte ha, effekt vid samtidig användning av CR, men för detta behövs fler studieundersökningar.

En systematisk utfrågning skedde för att ta reda på biverkningar i Celomen [13], men i den andra entakaponstudien är det litet oklart hur biverkningsrapporteringen skedde (exklusive laboratoriefynd). Fler biverkningar kan fångas upp med systematisk utfrågning, men vid jämförelse med de båda studierna var det i princip samma typ av biverkningar som rapporterades. Däremot angav Celomen studien en mer detaljerad biverkningsredovisning i sin tabell än Fénelon.

I både Fénelon [14] och Celomen studien [13] såg man att fler i entakapongruppen hoppade av studien pga biverkningar. Dyskinesi blev mer vanligt vid insättning av entakapon i kombination med L-DOPA, men när L-DOPA-dosen reducerades minskade även dyskinesierna i båda studierna. Det som även noterades i Celomenstudien, var att det hos patienter som hade tilldelats entakapon, och sedan bestämde sig för att hoppa av, ledde till att dosen för L-DOPA höjdes tillbaka runt

basvärdets dos. Detta i jämförelse med placebo, där endast 5 mg doshöjning skedde ($p < 0.05$).

Doseringen för entakapon var 200 mg i båda studierna [13, 14], och togs tillsammans med varje L-DOPA-intag (max 10 doser entakapon) vilket motsvarar doseringen i FASS (max 2000 mg entakapon per dag) [19].

Compliance, och dess metod, redovisades för Celomen (98 %), men inte i Fénelon. Entakapon administrerades upp till 10 gånger per dag vilket kan vara problematiskt att följa. Speciellt svårt blir det när många andra läkemedel också ska tas under dagen, vilket inte är ovanligt vid PD. Det hade varit intressant att veta hur väl patienterna följt sin medicinering, eftersom en dålig compliance eller underdosering kan leda till en underskattning av läkemedlets fördelaktiga effekter, eller hindra att maximal effekt uppnås. Speciellt när man inte lyckades påvisa någon förbättring i den huvudsakliga effektvariabeln (on-time) [14].

Rasagilin

Parkinsons Study group genomförde en 6 månader lång multicenterstudie [15] av rasagilin. Multicenterstudier kan innefatta ett större antal deltagare (i detta fall $n=472$), vilket är fördelaktigt då precisionen ökar eller slumpmässiga fel minskar med ökat antal deltagare. Studien finansierades av Teva Pharmaceutical Industries. Analyser gjordes enligt ITT och LOCF.

Randomiseringen skedde villkorligt, dvs. det var lika fördelning av prognostiska faktorer i båda grupperna. Detta är fortfarande randomiserat men på individnivå. Demografiska datan visade ingen skillnad mellan grupperna. Behandlingsgrupperna blir då jämlika varandra med avseende på kända och okända faktorer, vilket sedan har betydelse för behandlingsresultatet.

Det var rätt många som slutförde studien. För rasagilin 0,5 mg var det 142/164, på 1,0 mg rasagilin 132/149, och i placebogruppen 140/159 som var med till studiens slut, vilket är bra eftersom det ger ett bra underlag till att bygga sin statistik på. Rapporteringen av biverkningar är lite oklar, förutom laboratoriefynd. Om patienterna rapporterade endast vid varje kontrollbesök, lämnar det luckor mellan besöken. Risken med detta är att färre biverkningar fångas upp. Patienten kanske glömmer, eller funderar inte så mycket över det. Antalen som hoppade av studien, pga biverkningar eller annan anledning, var lågt och skiljde sig ej signifikant mellan rasagiligrupperna och placebo. Detta till skillnad från [13, 14], där andelen avhopp var större pga biverkningar. De specifika anledningarna till avhoppet finns dock ej med i rapporten. Biverkningar som rapporterades, och var signifikant fler än i placebogruppen, var bl a viktförlust, kräkning, anorexi och balansproblem. Biverkningar som hallucinationer, somnolens och förvirring ökade inte vid behandling av rasagilin enligt författarna, men inget av detta står med i resultatdelen utan återfinns i diskussionsdelen.

Under studiens gång upptäcktes tre fall av melanom, av vilken en person hade detta redan innan studien startade. Enligt författarna är det troligtvis inte relaterat till

rasagilin. Parkinson Study Group menar att anledningen att fall av melanom upptäcktes, beror på att de hade dermatologiska undersökningar för att förbättra bevakning, vilket andra studier ej haft och därför ej heller upptäckt melanom. Undersökningarna gjordes eftersom två tidigare studier [22, 23] (som Parkinson Study Group relaterade till) sett att incidensen för melanom ökar hos PD patienter. Det är svårt att dra några slutsatser av detta, så därför är önskvärt att fler studier görs angående melanom vid rasagilinbehandling, eller med andra antiparkinsonläkemedel också för den delen.

Doseringen för rasagilin i FASS är 1 mg dagligen. I denna studie beräknades att 90 % av doserna togs som de skulle hos 95 % av patienterna, och detta gjordes genom att räkna antalet tabletter. Eftersom rasagilin administreras en gång dagligen, så är det förmodligen lättare också att ha högre compliance vad gäller just denna aspekt, vilket minskar risken för underskattning av effekt.

Genomsnittliga timmar per dag som spenderats i off-time från baseline till behandlingsslut visade en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo i båda doserna för rasagilin. Däremot var förbättringen större med den högre dosen av rasagilin (-0.94 timmar) än den lägre (-0.49 timmar). Likvärdigt mönster sågs även i den andra randomiserade kontrollerade multicenterstudien - LARGO [16]. LARGO-studien visade att off-time reducerades med 0.78 timmar (i jämförelse med placebo), och i samma utsträckning som dess kontrollgrupp entakapon (-0.80 timmar) vs placebo. I denna studie mättes även on-time, och förbättring av on-time sågs hos patienter med milda dyskinesier. Rasagilin ökade on-time 0.55 timmar mer än placebo. LARGO visade också i en subanalys att den fördelaktiga rasagilineffekten var oberoende av ålder och dopaminagonister, dvs lika god effekt sågs i åldersgrupperna under och över 70 år.

Äldre patienter som har minnessvårigheter drabbas lättare av psykiska biverkningar. Därför bör bli dopaminagonister eller MAO-B hämmare undvikas [7]. Därför ger man också hellre L-DOPA, som har mindre risk för utveckling av bli konfusion och psykotiska biverkningar i jämförelse med övriga antiparkinson läkemedel, till äldre patienter [6]. Eftersom rasagilin saknar amfetaminprodukterna efter metabolismen som selegilin har, saknar den förmodligen amfetaminrelaterade biverkningar (bli psykiska symtom) som selegilin har, och dessutom verkar den ha en mildare biverkningsprofil. Den nya MAO-B hämmaren rasagilin kan då kanske användas som alternativ för att lindra vissa symtom och komplikationer lite mer när det behövs, eftersom hallucinationer, somnolens och förvirring inte ökade i [15] studien. I den studien kunde patienterna även använda dopaminagonister, kunde vara mellan 30-80 år, och skulle inte ha svåra psykiska symtom och därför behövs mer forskning om just detta för att kunna dra slutsatser.

Förutom dessa fördelaktiga effekter som rasagilin verkar inneha, så finns det antydningar om att den kanske har mer långsiktiga fördelar också. I en studie som gjordes [24], studerades patienter som fick rasagilin på en gång gentemot patienter där insättning av rasagilin fördröjdes med ett halvår. Patienter som fick rasagilin snabbt visade bättre symtomatisk kontroll i slutet av studien. Men för att kunna fastslå eller dra slutsatser angående detta, krävs det fler studier.

Dyskinesi som biverkning för båda studierna [15, 16] var liknande mellan rasagilin och placebo. Dock står det inget om att skillnaden saknar statistisk signifikans. Även i LARGO studien hoppade färre av studien i rasagilingruppen pga biverkningar men ingen statistiskt utebliven skillnad mellan grupperna redovisas i rapporten.

Båda rasagilinstudierna [15, 16] hade en videoträning som visade hur komplikationerna skulle graderas, så de visste vad bl a on- och off-läge innebar. De hade även träning att föra ”dagbok”, vilket är positivt för dagboksföringen. Detta är bra då dagböckerna användes för att registrera symtomen Anteckningarna användes sedan som indikatorer för de primära effektvariablerna vilka skulle bestämma effekterna. I LARGO studien noterades att endast totalt 33 dagböcker av 9538 var oacceptabla till skillnad från studien [13], där 15 % av dagböckerna (entakapon) respektive placebo 12 % ansågs oanvändbara (i denna studie nämns det inget om videoträning). Kanske dagboksföringen skulle blivit bättre om även Celomenstudien använt denna teknik.

Precis som i [15], hade LARGO sponsorer. LARGO studien sponsrades av Teva Pharmaceutical Industries och H Lundbeck A/S, Den bestod av 18 veckors (4 ½ månads) undersökning och analyserades enligt ITT och LOCF principerna. I denna multicenterstudie randomiserades totalt 687 patienter och antalet/andelen som avslutade studien var 208/231 i rasagilin, 197/227 i entakapon, och 194/229 i placebogruppen.

Biverkningsrapporteringen var spontan. Exempel på biverkningar som rapporterades i denna studie var bl a dyskinesi, postural hypotension, illamående, förstoppning. De aktiva grupperna och placebo liknade varandra avseende andelen biverkningar. Hade varit intressant att veta om vissa biverkningar skiljde sig signifikant mellan grupperna eller inte. Entakaponstudien [14] visade att dyskinesier var signifikant vanligare hos entakaponbehandlade patienter i jämförelse med placebo, men andelen som beräknats i LARGO tabellen får det att se ut som att det inte skiljer sig speciellt mycket mellan de aktiva behandlingarna och placebo. Det som skulle vara intressant att veta, är om en biverkning förekommer signifikant mer i en grupp i jämförelse med en annan.

I denna studie till skillnad från [15] användes en dosering av rasagilin 1 mg, vilket förmodligen är den som har mest effekt [15], och den dosering som återfinns i FASS. Dock noterade man inte om compliance kontrollerades, vilket är en viktig del i det hela.

SLUTSATS

Fem studier, som innefattade rotigotin, entakapon och rasagilin, granskades vilket kanske inte är så mycket att basera en säker slutsats på. Entakapon har funnits en längre tid och fler äldre studier återfinns för denna. Rotigotin och rasagilin är ganska nya preparat, och det krävs fler studier för att utforska deras långtidseffekter och säkerhet, då föreliggande studiers längd sträckte sig till max sex månader. Begränsat

antal effektstudier har gjorts med rotigotin som tilläggsbehandling till L-DOPA. En artikel granskades just ur denna aspekt i föreliggande arbete, och därför blir det svårt att dra en säker slutsats. En fördel med rotigotin, till skillnad från andra dopaminagonister, är att den ges transdermalt, vilket kanske kan vara ett alternativ för patienter med t ex sväljningsvårigheter.

Rotigotin, entakapon och rasagilin minskade off-time signifikant i alla dessa studier. Vid användning av entakapon förbättrades on-time signifikant i vissa studier. I vissa studier användes även aktiva kontroller förutom placebo, och där sågs signifikanta antydningar till likvärdiga resultat mellan rotigotin och pramipexol, separat, samt mellan rasagilin och entakapon i en annan studie. Men en jämförelsestudie mellan de aktiva substanserna ingick inte i den primära frågeställningen, och därmed går det inte att dra en slutsats av detta arbete, då analysmetoden inte var utformad därefter.

Behandlingarnas effekter var på bekostnad av biverkningar. L-DOPA-relaterade dopaminerga biverkningar, som exempelvis dyskinesier, förstärktes eller debuterade signifikant vid insättning av entakapon, men minskade ofta när dosen för L-DOPA reducerades. Övriga biverkningar var bl a ofta gastrointestinala såsom illamående och diarré för t ex COMT-hämmaren. Hos rotigotin sågs biverkningar som bl a dyskinesi, somnolens och hallucinationer. Medan biverkningsprofilen i rasagilingruppen föreföll mildare än de två andra behandlingarna. Väldigt få patienter hoppade av pga biverkningar i rasagilinstudierna. Rasagilins biverkningar bestod av bl a viktförlust, dyskinesi och balanssvårigheter.

Det har utvecklats fler behandlingar för PD symtom under åren, vilket har lett till ökad livskvalitet och livslängd hos patienterna. Behandlingen av idiopatisk PD skräddarsys efter individ, ålder och symtomförloppets allvarlighetsgrad. För närvarande finns ingen behandling som botar eller verkar förebyggande mot PD. De olika strategierna som COMT-hämmare, MAO-hämmare och dopaminagonister lindrar komplikationer och symtom men bara till en viss gräns, då PD är en progressiv kronisk neurodegenerativ sjukdom.

REFERENSER

1. Läkemedelsboken 2007/2008 Apoteket AB Stockholm, sid 786-795
2. Hedner Pavo Lars. *Invärtesmedicin*. Rahms i Lund Tryckeri AB 2004 upplaga 8, sid 370-372.
3. Strang TK, Hershel R, Widmaier PE. *Vander's physiology*. The McGraw-Hill Companies 2006, Sid 185
4. http://www.fass.se/LIF/produktfakta/framtidens_lakemedel_artikel.jsp?articleID=84364 Sökdatum 8 april 2008, kl 14.55
5. http://www.neuroguiden.se/Diagnoser/Parkinsons_sjukdom.Vad_hander_i_nervsystemet.htm Sökdatum 20 april 2008, kl 12.47
6. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/SearchPage_391.aspx?searchstring=rasagilin Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom- Behandlingsrekommendation. Sökdatum 10 april 2008, kl 13.17
7. <http://www.sjukvardsradgivningen.se/artikel.asp?CategoryID=23372> Sökdatum 10 april 2008, kl 10.05
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology fifth edition*. Elsevier Limited 2003, sid 497-501 och 474-480
9. <http://www.orion.se/sjukvard/alasivu.shtml/a03b03?22199#Icke-farmakologisk+behandling+> , Sökdatum 10 april 2008, kl 18.01
10. Stern BM, Marek LK, Friedman J, Hauser AR, LeWitt AP, Tarsy D, Olanow W et al. *Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as Monotherapy in Early Parkinson's Disease Patients*. *Movement Disorders* 2004; 19:916-23.
11. <http://www.neurotransmitter.net/parkinsonscales.html> Sökdatum 21 april 2008, kl 10.15
12. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B et al. *Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double dummy, randomized controlled trial*. *Lancet neurology* 2007; 6:513-20.
13. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti E-R, Leinonen M and the Celomen Study group. *Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal Levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study)*. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;105:245-55.
14. Fénelon G, Giménez-Roldán S et al. *Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study*. *Journal of Neural Transmission* 2003;110:239-5.
15. Parkinson Study Group. *A randomized Placebo-Controlled Trial of rasagiline in Levodopa- Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations*. *Archives of Neurology* 2005;62:241-8.
16. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E 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 randomized, double-blind, parallel-group trial*. *The Lancet* 2005;365:947-54.

17. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, Hubble J; US01 Study Team. *Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease*. Archives of Neurology 2004;61:1563-8.
18. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. *Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations*. Nomecomt Study Group. Neurology 1998;51(5):1309-14.
19. http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19980916000012&DocTypeID=3&UserTypeID=0 Sökdatum 1 maj, kl 11.15
20. Parkinson Study Group. *A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study*. Archives of Neurology 2002;59:1937-43.
21. Jadad Alejandro. *Randomiserade kontrollerade kliniska prövningar*. BMJ Books 1998
22. Moller H, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH. *Occurrence of different cancers in patients with Parkinson's disease*. BMJ 1995;310:1500-1501
23. Vanacore N, Spilla-Alegiani S, Raschetti R, Meco G. *Mortality cancer risk in parkinsonian patients: a population-based study*. Neurology 1999;52:395-398.
24. Parkinson Study Group. *A controlled, Randomized, Delayed-Start Study of Rasagiline in Early Parkinson Disease*. Archives of neurology 2004;61:561-6.
25. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. *Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease*. The New England Journal of Medicine 2007; 4;356:39-46.
26. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. *Dopamine agonists and the risk of cardiac valve regurgitation*. N Engl J Med 2007;4;356:29-38.
27. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/neupro/neupro.htm>, (Scientific Discussion) Sökdatum 17 maj 2008 kl 15.10
28. http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19971014000028&DocTypeID=3&UserTypeID=0 Sökdatum 17 maj 2008 kl 16.00
29. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/MonographyPage_6981.aspx, Sökdatum 17 maj 2008 18.00
30. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/SearchPage_391.aspx?searchstring=rasagilin Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom – Bakgrundsdokumentation. Sökdatum 10 april 2008, kl 13.17
31. <http://www.orionpharma.se/sjukvard/alasivu.shtml/a03b03?22199#Epidemiologi>+ Sökdatum 10 april 2008, kl 15.08
32. <http://www.parkinson.nu/35408.htm>; *Parkinsons sjukdom: Behandling, omvårdnad, tips*. 2005, version 2.0. Höglund A, Löck J, Lindvall S. klicka på ladda ner (till höger). Sökdatum 3 maj 2008, kl 14.01
33. Guyatt G, Sackett D, Cook D: "Users guide to the medical literature. II How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993;270:2598-2601. /Mats Eliasson 981108.