

Universitetet i Oslo – Det medisinske fakultet

MEDIKAMENTERS NEVROPROTEKTIVE VIRKNING PÅ PARKINSON SYKDOM

Prosjektoppgave i medisinstudiet

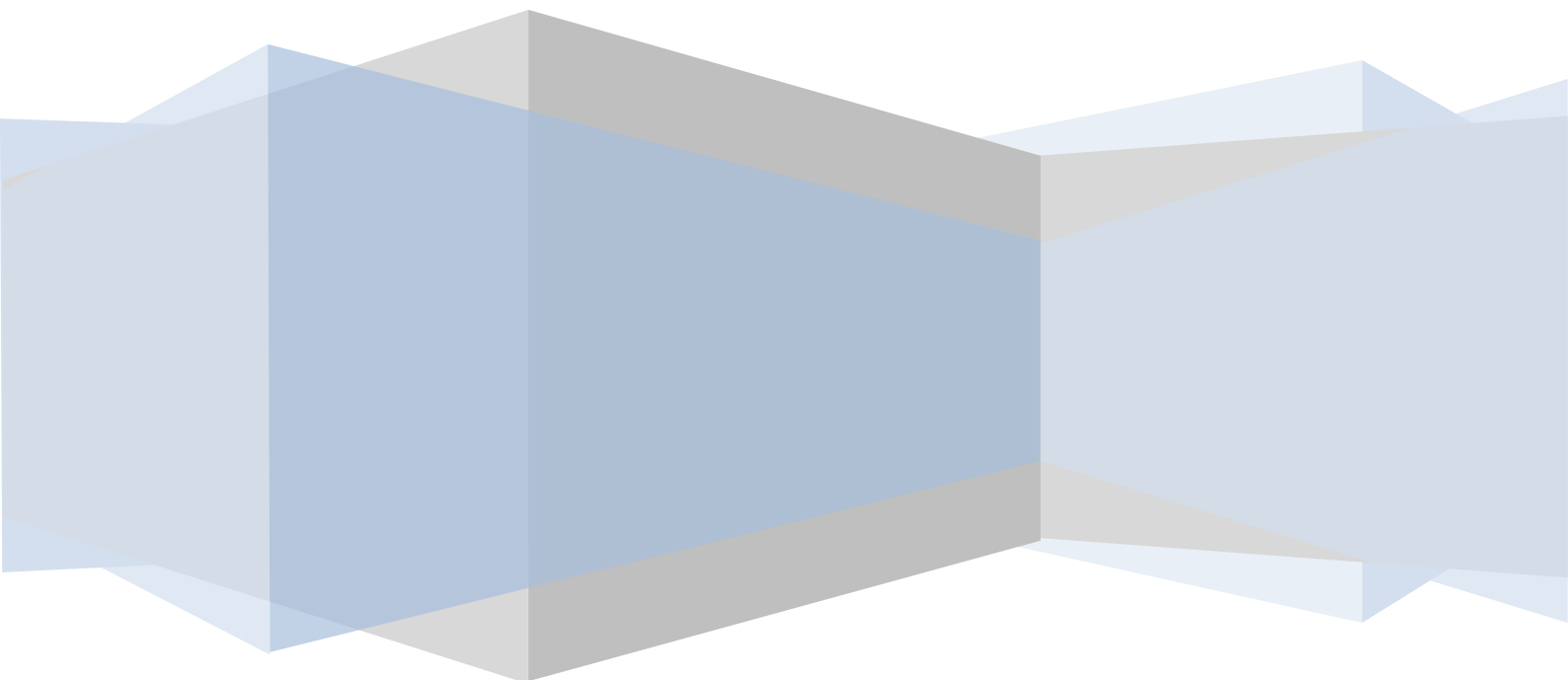
Stud.med. Nirosha Srikumar, kull H-05

Stud.med Huy Xuan Do Vu, kull V-05

Veileder: Professor Tor Skomedal, Farmakologisk institutt, UiO

Sensor: Professor Dagny Sandnes, Farmakologisk institutt, UiO

Mars 2010



Innhold

SAMMENDRAG (ABSTRACT).....	3
1. INNLEDNING.....	4
Basalgangliene	
Den indirekte og direkte banen	
Den direkte banen	
Den indirekte banen	
Substantia Nigra	
Basalganglienes andre funksjoner	
Parkinson sykdom	
Epidemiologi og etiologi	
Risikofaktorer	
Symptomer og diagnose	
Patofysiologi	
Dagens behandling	
Ikke-farmakologisk tilnærming	
Farmakologisk tilnærming	
Sykdomsmodulerende behandling	
Symptomatisk behandling	
Case: Monoterapi med dopaminagonist	
Case: Tidligere behandlet med levodopa som monoterapi	
Case: Behandling med levodopa og dopaminagonist	
Alternativ behandling	
Mål	
2 METODE.....	15
Søkeord	
Kriterier for studiene	
3 RESULTATER.....	16
ELDOPA-studien	
Tidlig behandling med agonisten Pramipexole som initialterapi (Tanner-studien)	
Oppdatert oversikt på initialbehandling med Bromocriptine (van Hilten-studien)	
ADAGIO-studien	
4 OPPSUMMERING AV RESULTATER.....	26
5 DISKUSJON.....	30
6 LITTERATURHENVISNING.....	34
7 VEDLEGG.....	36

Abstract

Objective: Parkinson's disease (Parkinson's disease) is a progressive neurological disorder characterised by a large number of motor and non-motor features that can impact on function to a variable degree. This review evaluates the early treatment of patients afflicted with Parkinson's disease, to determine the disease modifying effect therapy has.

Background information was found in textbooks, and articles received from our supervisor. A nonspecific search was executed in PUBMED.

Results: Levodopa has been associated with wearing-off and dyskinesia, however, producing beneficial symptom relief. Therapy with dopamine agonists or the mono-amine oxidase type B inhibitor, rasagiline (1mg), have a reduction in adverse motor side-effects compared to levodopa, but they also have a less symptomatic relief than levodopa, and have other adverse effects like hallucinations.

Conclusions: We concur with current treatment, in that a higher quality of life is achieved when elderly patients and those afflicted with crippling symptoms start initial treatment with levodopa. Younger healthy patients have more benefits from initial administration of dopamine agonists, or rasagiline 1mg who are expected to live longer and require predictable motor functions.

1 Innledning

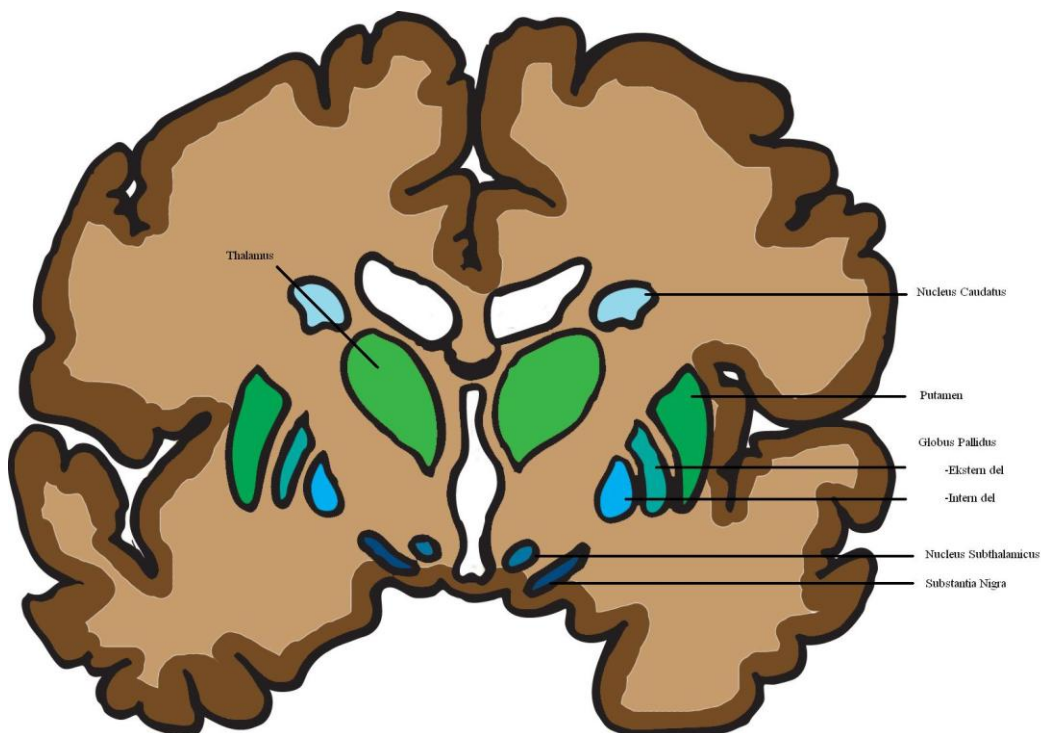
Parkinson sykdom er en neurodegenerativ tilstand forårsaket av mangel på neurotransmitteren dopamin. Dette kommer hovedsakelig fra degenerasjon av dopaminerge nevroner i substantia nigra pars compacta (Mahlon R. DeLong; 2000). Sykdomsdiagnosen er basert på kliniske kriterier på grunn av manglende sikre tester for diagnosen. To eller flere av de kardinale symptomene (hviletremor, bradykinesi, rigiditet og tap av posturale reflekser) må være tilstede for å skille parkinson sykdom fra annen parkinsonisme (Nyhetsbulletin 2009; Jancovic 2008).

Basalgangliene

Basalgangliene består av kjernene: Striatum (Nucleus caudatus, putamen og ventrale striatum (inkludert nucleus accumbens)), globus pallidus (også kjent som pallidum), substantia nigra (pars reticulata og pars compacta) samt nucleus subthalamicus (Fig. 1A). Disse kjernene sammen med motoriske kjerner i hjernestammen, nucleus ruber og cerebellum, spiller en viktig rolle i viljestyrte bevegelser (Mahlon R. DeLong; 2000). Av den grunn vil sykdom som affiserer basalgangliene kunne gi for mye (som Huntingtons sykdom) eller for lite bevegelse (parkinson sykdom).

Figur 1

Skjematisk framstilling av kjernene i basalgangliene.



Input-signalene til basalgangliene mottas av striatum fra kortikale, eksitatoriske, glutaminerge projeksjoner, thalamus og hjernestammen. Striatum er forbundet til globus pallidus og substantia nigra som er hoved output-nevrontet til basalgangliene.

Globus pallidus omfattes av et eksternt og et internt segment som er funksjonelt forbundet med respektive pars reticulata og pars compacta av substantia nigra. Nevronene til det interne pallidum og pars reticulata er GABAerge (bruker neurotransmitter γ -aminosmørsyre). Nevronene i pars compacta er dopaminerge.

Den indirekte og direkte banen

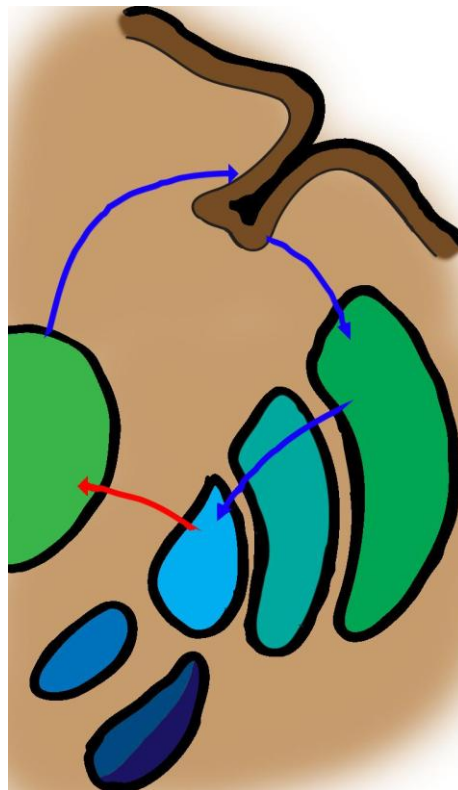
Pallidum interna og substantia nigra pars reticulata er de to store "output-kjernene" i basalgangliene, og utfører deres funksjon ved å inhibere aktiviteten i thalamus og hjernestammen. Inhiberingen demper den motoriske aktiviteten. To nevralt baner som går ut fra striatum til de to "output-kjernene", regulerer denne outputen: de indirekte og de direkte banene i basalgangliene. Med unntak av den eksitatoriske nucleus subthalamikus er alle komponentene i den indirekte og direkte banen GABAerge og inhibitoriske (Fig.2).

Den direkte banen

Som en ser av fig. 2 går den direkte banen fra striatum til pallidum interna, som går til thalamus. Siden begge projeksjonene i striatum og pallidum interna er inhibitoriske GABAerge nevrone, vil aktivisering av den direkte banen eksitere de striatale nevrone, som i sin tur vil inhibere outputen fra pallidum interna. Thalamus, som ikke lenger er hemmet, kan eksitere frontal cortex og inhibere bevegelsene.

Fig 2 Den direkte banen

De aktive komponentene i banen er farget blå, og den undertrykkede projeksjonen er farget rødt.



Den indirekte banen

Aktivering av den indirekte banen har den motsatte effekten av den direkte banen. Selv om "output-nevronene" i basalgangliene fyrer kontinuerlig, vil aktivering av den indirekte banen forsterke deres effekt. Fra striatum vil den indirekte banen formidle signalet til eksterne pallidum, eksitatoriske nucleus subthalamikus, og sist men ikke minst "output-kjernene" i interne nucleus subthalamikus.

Aktivering av den indirekte banen vil aktivere nucleus subthalamikus, ved å inhibere dens inhibitor. Nucleus thalamikus vil i sin tur inhibere thalamus, ved å eksitere det inhiberende signalet fra interne pallidum.

Substantia nigra

I striatum er det to dopaminreseptorer for neurotransmittere til de dopamine projeksjonene i pars compacta i substantia nigra. Disse reseptorene er D1 og D2, som fasiliterer modulerende input for den direkte og indirekte

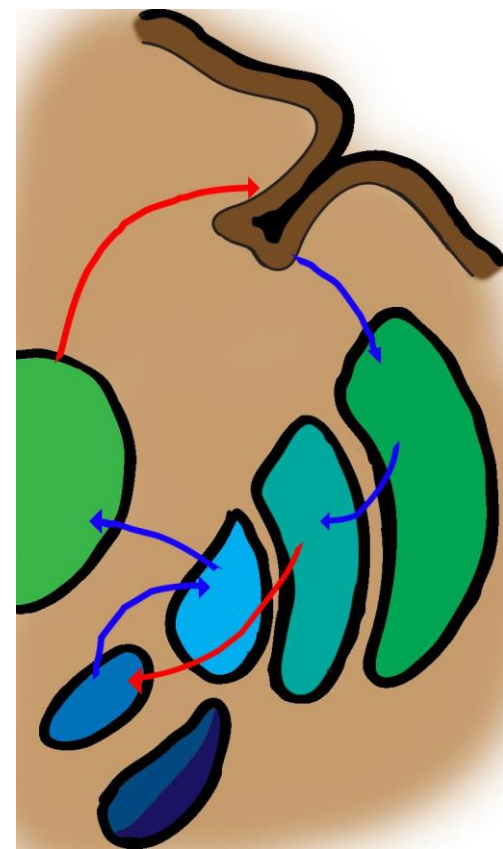
banen. Selv om de mekaniske effektene for reseptoraktivering er ulike, vil begge resultere i redusert thalamisk inhibering og fasilitering av motorisk aktivering.

Basalganglienes andre funksjoner

Gjennom studier av eksperimentelt induserte og sykdomsrelaterte (for eksempel Huntingtons sykdom) lesjoner i basalgangliene, har aktivering av basalgangliene blitt assosiert med både emosjonelle og kognitive effekter.

Fig. 3 Den indirekte banen

De aktive komponentene i banen er farget blå, og de undertrykte projeksjonene er farget røde



Parkinson sykdom

Epidemiologi og etiologi

Parkinson sykdom er en av de mest vanlige nevrologiske sykdommene, med en gjennomsnittsalder for debut på 60 år. Den affiserer 1% av individer over 60 år, og har en økende prevalens og insidens med økende alder. Insidensen er estimert til 4,5-21 individer pr 100.000 per år, mens prevalensen er estimert mellom 18 og 328 per 100.000. Studier viser at parkinson sykdom er 1,5 ganger mer vanlig hos menn enn kvinner.

Den mest vanlige årsaken til parkinsonisme er idiopatisk parkinson sykdom, medikament- og toksin induisert parkinsonisme, sekundært til andre nevrodegenerative sykdommer (for eksempel MS) (Nyhetsbulletin 2009). Det antas at en kombinasjon av genetiske- og miljøfaktorer er assosiert med debut og progresjon av sykdommen (Bene et al, 2009).

Risikofaktorer

Risikofaktorer, som nevnt ovenfor, er antatt å skyldes både miljømessige og genetiske faktorer (Bene et al, 2009). De miljømessige faktorene assosiert med debut av parkinson sykdom er eksponering for plantegifter eller plantevernmidler, forbruk av brønnvann, nærhet til industrianlegg, og det å bo på landet samt visse yrker. En tror at forbruk av melk, høyt kaloriinntak, og hodetraume øker risikoen for parkinson sykdom. På den andre siden viser det seg at røyking, koffein og NSAIDs har en beskyttende effekt (Schapira, 2009, Chade et al, 2006; pathology book).

Parkinsonisme har også blitt identifisert hos pasienter som har injisert seg selv med 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) (Bene et al, 2009, Chade et al, 2006, Anthony DC, 2010).

Det har også blitt foreslått at oksidativt stress som frigjør frie radikaler til dopaminmetabolismen fremmer utviklingen av parkinson sykdom. Høye nivåer av hydrogenperoxid og/eller manglende clearance av reaktive metabolitter kan føre til at de reagerer med cellulære strukturer som forårsaker celledskade. Det rapporteres at parkinsonpasienter har lavere nivåer av reduserende glutathionagenter, som indikerer en redusert beskyttelse mot dannelsen av frie radikaler (Bene et al, 2009).

Symptomer og diagnose

Siden det ikke finnes noe entydig klinisk test for å bestemme om en pasient er rammet av parkinson sykdom, er diagnosen basert på vurdering av pasientens presenterende symptomer (Jancovic 2008; Nyhetsbulletin, 2009). To av de følgende kardinalsymptomene må være tilstede: hviletremor, bradykinesi, rigiditet og tap av posturale reflekser.

Patofysiologi (Anthony DC, 2010)

De dopaminerge nevronene i substantia nigra projekterer til striatum, og deres degenerasjon ved parkinson sykdom er assosiert med en reduksjon i striatale dopamininnhold.

Alvorlighetsgraden av det motoriske syndromet er proporsjonal med dopaminmangelen, som kan til en viss grad bli gjenopprettet av L-DOPA. Behandling fører ikke til en reversering av de morfologiske endringene eller midlertidig stans av sykdommen. Ved videre progresjon blir medikamentell behandling mindre effektiv, og symptomkontroll blir vanskeligere å behandle.

På det mikroskopiske nivået, er det tap av de pigmenterte katekolaminerge nevronene i disse regionene assosiert med gliose og lewylegemer som kan ses hos de gjenværende nevronene. Lewylegemene består av fine tettpakkede filamenter. De kan være enkle eller multiple, eosinofile, runde til forlengede inklusjoner som har en tett kjerne omringet av en blek haloring. Disse filamentene består av α -synuclein (et lipidbindende protein assosiert med synapsene). Nevrofilamentenes antigener, parkin og ubiquitin kan sees i lewylegemet. Lewylegemer kan også ses i de kolinerge cellene i nucleus basalis Meynert. Degenerasjon av disse neuronene sees spesielt hos pasienter som har en redusert mental funksjon (Alzheimer). Degenerasjon kan også finnes i andre hjernestammekjerner.

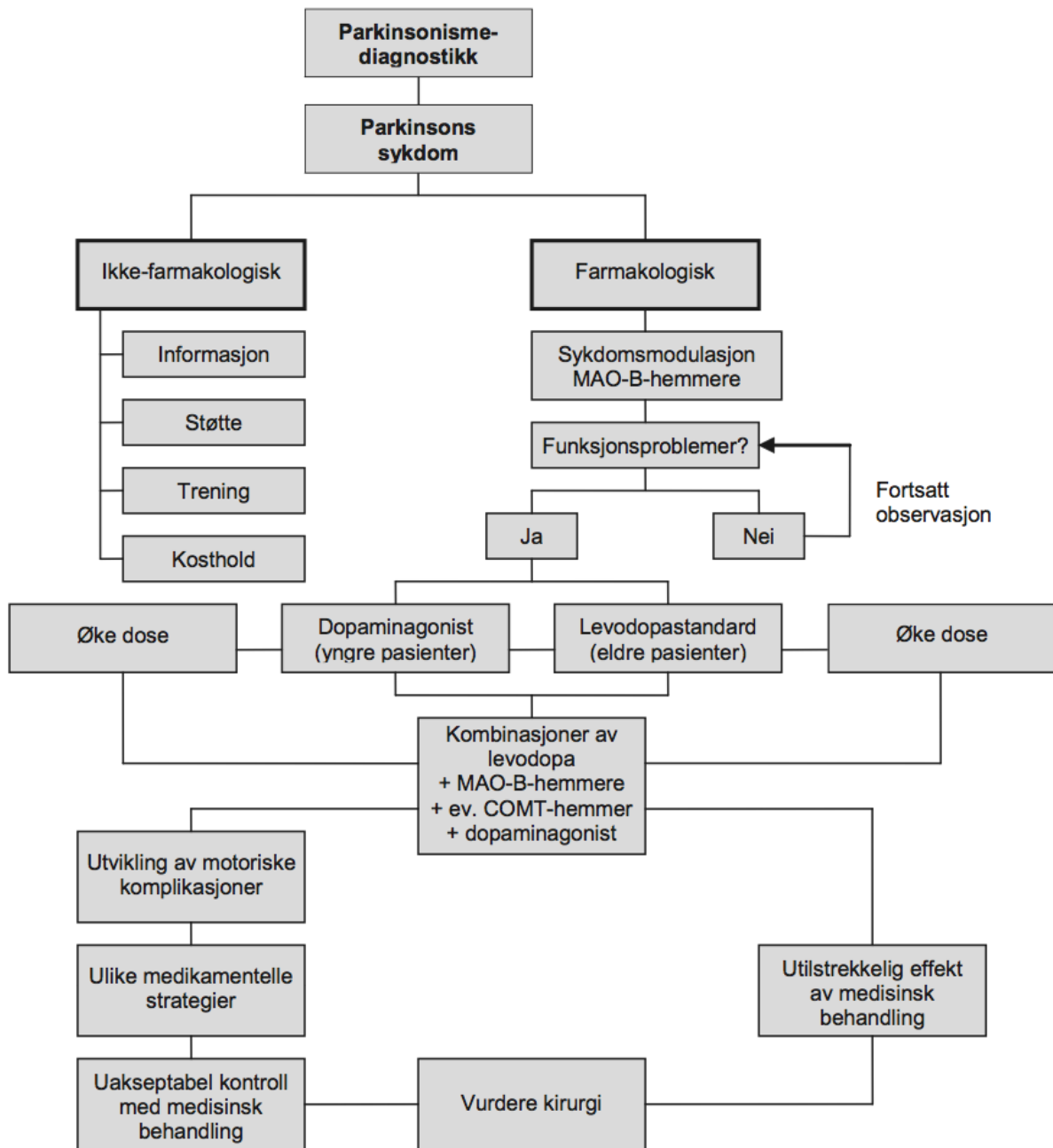
Punktmutasjonene A53T, A30P, og E46K i α -synucleingener, har blitt karakterisert som kausal for parkinson sykdom. Det er bare i sjeldne tilfeller at det foreligger en mutasjon i α -synuclein genet, som gir en dominant form for parkinson sykdom. Genet som koder for E3 ubiquitinligase proteinet parkin, er blitt koblet med en juvenil autosomal ressesiv form for parkinson sykdom, med mutasjoner som gir tap av parkin funksjonene. Mutasjoner i det genetiske lokuset som koder for deubiquitineringsenzymet UCH-L1 har også blitt koblet til parkinson sykdom, som produserer det mutante proteinet 193M med redusert aktivitet. En annen multifunksjon av proteinet DJ-1, som kommer til uttrykk hovedsakelig i astrocyttene i hjernen, produserer en annen form for autosomal recessiv sykdom. Mange andre genetiske loci er koblet til parkinson sykdom, men de relevante genene gjenstår å bli kartlagt.

Dagens behandling (Nyhetsbulletin, 2009)

Per dags dato finnes det ingen kurativ behandling av parkinson sykdom, og pasientene tilbys symptommodulerende terapi. Etter at diagnosen er fastsatt må behandlende lege bestemme hvilke farmakologiske og ikke-farmakologiske fremgangsmåter som skal følges. Hvis det ikke er en stor funksjonsnedsettelse, bør en avstå fra symptomatisk behandling. På den annen side bør nevrobeskyttende behandling vurderes. Etter behandlingsstart kan dosen økes ved behov. Figur 4 som er hentet fra Nyhetsbulletin 2009 illustrerer behandlingsstrategien for motoriske problemer ved parkinson sykdom.

Fig. 4

Behandlingsstrategien for motoriske problemer ved parkinson sykdom (hentet fra Nyhetsbulletin 2009).



Ikke farmakologisk behandling

Denne behandlingen er basert på informasjon og gjør pasienten kjent med sin kroniske sykdom. Informasjonen innebærer kunnskap om sykdommen, ulike støttegrupper, treningsøvelser og ernæringsråd. Målet med denne form for behandling er å øke pasientens og familiens innsikt om selve sykdommens natur og sykdomsprogresjon, slik at en kan forberede pasienten på det videre forløpet. Dette gjør pasienten i stand til å opprettholde en bedre livskvalitet.

Farmakologisk behandling (Norsk Legemiddelhåndbok 2007 og Nyhetsbulletin 2009)

Farmakologisk behandling innebærer en symptomatisk og sykdomsmodulerende behandling. Det er stor uenighet om hvilke medikamenter som foretrekkes i behandlingen av parkinson sykdom samt når slik behandling bør startes. Levodopa med dekarboksylasehemmer er blant de antiparkinsonistiske medikamenter som har vist seg å ha best effekt og minst bivirkninger, og foretrekkes hos pasienter med uttalte parkinsonistiske symptomer. Dopaminagonister anbefales derimot som initialbehandling hos yngre personer. For å få jevnere tilførsel av levodopa til hjernen anbefales ofte tilskudd av COMT-hemmere (Katekol-O-Metyltransferase-hemmer). MAO-B-hemmere (Monoamin oksidase B hemmer) gis på grunn av antatt sykdomsmodifiserende effekt samt noe symptomatisk effekt (Tabell 1).

Wearing off eller doseavhengig forverring (Medisinsk ordbok, Norsk Parkinsonsforbund) er uunngåelig ved behandlingen med levodopa. Antallet nigrostriatale nerveterminaler avtar som følge av sykdomsprogresjonen, og dopamin-lagringskapasiteten reduseres. Det fører til at dopaminet som omdannes fra levodopa frigjøres med en gang. Det terapeutiske vinduet blir smalere, hver medikamentdose varer kortere og de parkinsonistiske symptomene kommer igjen og øker på før neste dose. Doseavhengig forverring gjør at det blir behov for hyppigere administrering av medikamentet eller bruk av depotpreparat. Wearing off-symptomer, dystonier og dyskinesier er altså forutsigbare motoriske komplikasjoner. On-off fluktuasjoner er også vanlig, der symptomene varierer brått fra god og bevegelig ("on"), til stiv og parkinsonistisk ("off").

Generelt kan alle parkinsonmedikamenter gi tretthet i kortere eller lengre tid etter inntaket, spesielt hos eldre pasienter og de med langtkomment sykdom.

Sykdomsmodulerende behandling

Med sykdomsmodulerende behandling menes farmakologisk intervensjon med nevrobeskyttende og midlertidig stans i sykdomsprogresjonen som mål. Selv om ingen medisiner har en utmerket effekt, har de kjemisk relaterte MAO-B hemmerne selegilin og rasagilin en dokumentert nevroprotektiv effekt in vitro. Selegilin skiller seg fra rasagilin ved

at den produserer amfetaminmetabolitter når den blir metabolisert. Dette fører til økt oppmerksomhet om dagen, men også samtidig økt tretthet om natten.

Tabell 1 (Norsk legemiddelhandbok 2007)

Oversikt over ulike medikamentgrupper i behandlingen av parkinson sykdom samt de vanligste bivirkninger.

Medikament	Generelt	Bivirkninger
<p>Levodopa <i>Levodopa og benserazid</i> <i>(Madopar®),</i></p> <p><i>Levodopa og karbidopa</i> <i>(Sinemet®)</i></p> <p><i>(Stalevo - Kombinasjon Levodopa og COMT-hemmer)</i></p>	<p>Finnes bare som kombinasjonspreparat med dekarboksylasehemmere.</p> <p>I utgangspunktet det mest effektive medikamentet ved oppstart av behandling, men responsen på levodopa er bare god i noen år (3–5 år), avhengig av sykdomsprogresjonen.</p> <p>Etter en lang behandlingstid vil wearing off-fenomener oppstå, og depotpreparater vil da være alternativet.</p>	<p><u>Tidlige og forbigående</u>: Kvalme og oppkast</p> <p><u>Sentrale bivirkninger</u> (doseavhengig): Hyperkinesi som korea, grimaser og dystonier. Psykiske symptomer som oppstemthet, visuelle hallusinasjoner, vrangforestillinger og forvirring samt søvnforstyrrelser.</p> <p>Postural hypotensjon og arytmier</p>
<p>Dopaminagonister <i>Bromokriptin</i> <i>(Parlodel®),</i></p> <p><i>Pramipexsol</i> <i>(Pramipexole®/Sifrol®),</i></p> <p><i>Ropinirol (Requip®)</i></p>	<p>Dopaminagonister anbefales brukt i tillegg til levodopa-dekarboksylasehemmer når pasienten ikke blir stabilisert på levodopa-dekarboksylasehemmer alene, spesielt hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner.</p>	<p>Bivirkningene av dopaminagonistene er ellers prinsipielt de samme som for levodopa; ufrivillige bevegelser sees sjeldnere, mens de psykiske bivirkninger sees noe hyppigere (hallusinasjoner). Dopaminagonister bør derfor ikke velges hos pasienter med demens på grunn av psykosefare.</p>
<p>COMT-hemmere <i>Entakapon (Comtess®),</i></p> <p><i>Tolkapon (Tasmar®)</i></p>	<p>Brukes i kombinasjon med levodopa-dekarboksylasehemmer hos pasienter med fluktuerende parkinson sykdom som ikke stabiliseres ved standard behandling. COMT-hemmere øker effekten av levodopa og reduksjon av levodopadosen må vurderes.</p>	<p>Bivirkninger ved bruk av levodopa og COMT-hemmere er generelt de samme som man ser ved levodopa og levodopaoverdosering.</p> <p>Gastrointestinale bivirkninger som kvalme, brekninger, diare, magesmerter og forstoppelse.</p>
<p>MAO-B-hemmere <i>Selegilin (Eldepryl®)</i> <i>Selegilin®)</i></p> <p><i>Rasagilin (Azilect®)</i></p>	<p>Kombineres med levodopa. Hemmer nedbrytningen av dopamin i hjernen og gir forlenget og forsterket levodopaeffekt.</p>	<p>Samme bivirkninger som levodopa da virkningen går via nedbryting av dopamin.</p>
<p>Antikolinergika <i>Biperiden (Akineton®)</i></p>	<p>Brukes i mindre grad nå enn før, men brukes ved parkinsonisme, det vil si symptomer utløst av andre legemidler.</p>	<p>Munntørhet, synsforstyrrelser, kvalme og obstipasjon. Forsinket ventrikkeltømming er uheldig ved samtidig inntak av levodopa.</p>

Symptomatisk behandling

Selv om det ikke finnes noe konsensus på når oppstart og behandling skal igangsettes, er det bred enighet om at man bør vente med symptomatisk behandling, hvis funksjonsnedsettelsen ikke er signifikant. Pasientens status og situasjon er de bestemmende faktorene for når funksjonstap skal behandles. De mest effektive medikamentene er levodopa og dekarboksylasehemmere, disse medikamentene gir minst bivirkninger. Argumentet for å vente med behandling, er å forsinke de skadelige virkningene av levodopa. Selv om det ikke finnes overbevisende studier, indikerer dette at motoriske komplikasjoner ses på som et resultat av medikamentet. Av den grunn anbefales dopaminagonister til yngre pasienter. Levodopa derimot, er første valg hos eldre pasienter da motoriske komplikasjoner affiserer denne gruppen i mindre grad, i tillegg til at de blir skånet for hallusinogene effekter av dopaminagonister.

Case: Monoterapi med dopaminagonist (Nyhetsbulletin 2009)

Dersom monoterapi med dopaminagonist ikke gir tilfredstillende resultat, kan dosen økes til den høyest anbefalte dosen. Levodopa kan brukes som et supplement dersom monoterapi med Rotigotin, Neuproplaster, Ropinirol eller Pramipexol ikke er tilfredstillende. Når levodopa brukes som et supplement kan det brukes i lavere doser.

Case: Tidligere behandlet med levodopa som monoterapi

Levodopadosen bør aller først økes til 500-600 mg. Dersom dette viser seg å ha en positiv effekt, samtidig som det forekommer tegn til "wearing off", kan COMT-hemmere eller rasagilin bli introdusert som et komplement.

Dersom det skulle være behov for bedre optimalisering, kan dopaminagonist bli brukt som et supplement. Det kan da tenkes å redusere dosen av levodopa på grunn av faren for dyskinesier. Ved å gi dopaminagonist-supplement, i stedet for å øke dosen av levodopa, kan komplikasjoner som en ville sett med levodopa bli mindre uttalt. Dersom det skulle bli behov for midletidig seponering av levodopa, bør en redusere levodopadosen gradvis i løpet av tre dager, for å redusere risikoen for malign nevroleptisk-liknende syndrom.

Case: Behandling med levodopa og dopaminagonist

Selv om dopaminagonister er mindre effektiv enn levodopa, bør dosen med agonister økes til en optimal dose før en vurderer å øke levodopadosen. Dette reduserer risikoen for motoriske fluktasjoner. COMT-hemmere og MAO-B hemmere som supplement bør gis dersom det er tegn til "wearing off" eller "on/off-symptomer".

Alternativ behandling

Hvis behandlingen med medisiner er insuffisient, kan en vurdere nevrokirurgi. På grunn av mulige kirurgiske komplikasjoner bør dette alternativet bare vurderes dersom medikamenter ikke gir tilfredstillende regulering av sosialt-hemmende symptomer.

Den eneste tilgjengelige kirurgiske behandlingen er dyp hjernestimulering. Denne kirurgiske prosedyren er basert på å implantere en subkutan pacemaker i brystet, med elektroder plassert i hjernen som sørger for å produsere en høyfrekvent elektrisk stimulering. Selv om mekanismen ikke er helt kartlagt, er det postulert at den høyfrekvente elektriske stimuleringen inhiberer aktiviteten av målcellene, og dermed dannes det en funksjonell lesjon mens den er aktivert.

Tidligere kirurgisk behandling involverte fysisk skade i enten thalamus (thalamotomi) eller i globus pallidus interna. Per dags dato brukes ikke denne formen for behandling i vestlige land, da inngrepet kan forårsake intracerebral blødning og andre permanente skader.

Indikasjonene for dyp hjernestimulering er:

1. Hemmende tremor
2. Alvorlige motoriske fluktuasjoner

I begge tilfeller er nucleus subthalamicus målet for elektrodene. Dyp hjernestimulering av nucleus subthalamicus har en effekt på tremor, rigiditet og akinesi, samt motoriske fluktuasjoner.

Pasienter som reagerer positivt på dyp hjernestimulering, er pasienter med en god respons på levodopa. Man ser sjeldent at pasienter får en bedre motorisk funksjonsgrad enn responsen på levodopabehandlingen preoperativt. Videre gir denne behandlingen ingen bedring av ikke-motoriske symptomer (depresjon, autonom ubalanse, tretthet osv.) knyttet til parkinson sykdom. I noen tilfeller kan pasienter oppleve en forverring av disse ikke-motoriske symptomene fordi dosen av dopaminerge medikamenter er redusert postoperativt.

Det er få komplikasjoner som følge av operasjonen. Det er imidlertid en risiko for blødninger i hjernevevet, og infeksjon per- og postoperativt. Risikoen for komplikasjoner øker med alderen, mens fordelene blir færre. Redusert kognitiv funksjon og alvorlig psykisk dysfunksjon er kombinert med en høyere risiko for komplikasjoner og er derfor kontraindikasjoner for kirurgi.

Dyp hjernestimulering av thalamus er et alternativ for pasienter med tremor som det dominerende hovedsymptomet. Implantering av stamceller fra fosterhjernen i basalgangliene har tidligere vært forsøkt. Men på grunn av mangel på statistisk signifikante positive resultater, har denne metoden blitt forlatt.

Mål

Parkinson er en progressiv neurodegenerativ sykdom som er forbundet med en reduksjon i striatale dopaminnevroner som projiserer fra substantia nigra. Alvorlighetsgraden av det motoriske syndromet er proporsjonal med dopaminmangelen som kan, i hvert fall delvis, bli korrigeret med behandling med forløperen til dopamin: L-dopa.

Behandling reverserer ikke de morfologiske endringene og stopper ikke sykdomsutviklingen. Med sykdomsprogresjon har medikamentell behandling en tendens til å bli mindre effektiv, og symptomene blir vanskeligere å håndtere.

Det har tidligere vært enkelte bevis som indikerer at behandling med levodopa kan forårsake skade på nervecellene i substantia nigra. Man må da stille seg spørsmålet om virkningen av kortsiktig symptomlindring, også kan forårsake permanent nervecelletap og til slutt føre i retning mot en mer alvorlig sykdom. Pasienter med parkinson sykdom mottar derfor vanligvis ikke behandling med levodopa inntil motorisk funksjonshemming kommer i veien for selvstendig funksjon, utføring av yrkesmessig og mellommenneskelige relasjoner (Tanner 2000).

Målet med denne prosjektoppgaven er å finne ut om tidlig presymptomatisk behandling kan forsinke utbruddet av motoriske komplikasjoner forbundet med pasienter med parkinson sykdom.

2 METODE

Vår datainnsamling gikk over to faser. I første del søkte vi etter bakgrunnsinformasjon om sykdommen (etiologi, epidemiologi, patologi og behandling) i medisinske lærebøker. Deretter har vi utført et ikke-systematisk søk etter sykdomsmodifiserende behandling som reduserte (eller muligens økte som tidligere antatt i tilfellet med levodopa) progresjonen av sykdommen. Vi gikk systematisk gjennom hver artikkel, satte opp kriterier for å inkludere og ekskludere en studie. Vi har også mottatt og gjennomgått flere artikler erhvervet gjennom vår veileder. Referanselistene fra enkelte artikler ble også brukt til å finne flere relevante artikler.

2.1 Søkeord

For å finne de mest relevante artiklene som omhandler parkinson sykdom med hensyn til denne oppgavens mål, utførte vi et søk i PUBMEDs databaser. I alle søkene ble søkeordet "Parkinson's disease" benyttet. For å avgrense søket brukte vi "AND" eller "OR" samt tilleggsordene "early treatment", "Levodopa" og "L-DOPA":

["Parkinson's disease" AND "early treatment" AND "Levodopa" OR "L-DOPA"] and ["Parkinson's disease" AND "L-DOPA" OR "Levodopa"].

Senere utvidet vi vårt søk utover behandling med levodopa til andre former for behandling. Søkeordene som ble brukt inkluderte ["Parkinson's disease" AND "dopamine agonist" OR "alternative treatment"]

2.2 Kriterier for studiene

Vi var først og fremst interessert i randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet tidlig administrering av anti-parkinsonmedikamenter med enten levodopa, eller en placebo hos pasienter med diagnosen parkinson sykdom.

Alle kliniske studier med pasienter med diagnosen idiopatisk parkinson sykdom, som varte i mer enn ett år, var våre primære kriterier. Men siden de fleste studier som oppfyller disse kriteriene er pågående studier, reduserte vi varigheten av forsøkene til seks måneder eller mer. Vi har også fokusert mer på studier der det totale antall pasienter var nok til å produsere et statistisk signifikant svar på hypotesen som ble fremstilt av artikkelforfatterene.

Hver artikkel ble vurdert av oss uavhengig av hverandre. Basert på artiklenes abstrakt ble de vurdert som kvalifiserte eller ikke. De som syntes egnet ble gjennomgått og hver anmelder utarbeidet en uavhengig oppsummering. Funnene ble deretter drøftet før en konklusjon ble trukket. Dataene ble deretter trimmet ned og relevant informasjon ble trukket ut og inkludert i hovedutkastet.

3 Resultater

Dagens terapeutiske behandling av parkinson sykdom gir symptomlindring som bidrar til å kontrollere de klassiske motoriske forstyrrelsene. Selv med behandling vil alle pasienter før eller senere utvikle funksjonstap. Per dags dato har ingen studier vist dokumenterte sykdomsmodifiserende effekt (Olanow 2009).

Så langt har levodopabehandling vist seg å være en av de mest effektive behandlingene av parkinson sykdom. Men toksisiteten av behandlingen på nervecellene in vitro, stiller spørsmål om det kan forverre utviklingen av sykdommen. Derimot viser in vivo studier på dyr at det kan være nevroprotektivt (Fahn, 2005).

Patogenesen ved dyskinesier er ikke kjent. En hypotese er at eksponering for levodopa "primer" hjernen for utvikling av dyskinesi. I så fall vil det være slik at dyskinesi vil være progressivt om det en gang er tilstede (Tanner, 2000).

Vi setter derfor spørsmålsteget ved fordelene av kortsiktige symptomlindring som dagens behandling gir, og hvilke sykdomsmodifiserende effekter behandling har på pasientene.

ELLDOPA-studien (Fahn 2005)

Det første spørsmålet vi søkte etter svar på var om levodopa har en effekt på hastigheten av progresjonen av parkinson sykdom, spesielt om det øker neurodegenerasjon, og dermed også øke symptomene den først undertrykker.

For å besvare dette spørsmålet vil vi her presentere resultatet av ELLDOPA-studien, som har som mål å avgjøre om behandling med levodopa har en innflytelse på utviklingen av parkinson sykdom.

I denne studien ble pasientene randomisert til én av fire behandlingsgrupper (Tabell 2). Dosen ble gradvis økt over en periode på ni uker til ønsket terapidose ble oppnådd. Nivået ble opprettholdt frem til uke 40, etter startdato. Aktiv behandling ble deretter langsomt avvirket over 3 dager.

I uke 42 ble alvorlighetsgraden av parkinson sykdom målt ved hjelp av "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS, en 176-punkts skala, der høyere tall indikerer mer alvorlig sykdom (Olanow 2009)) før baseline, før behandlingen, og uke 42. De fire behandlingsgruppene ble deretter sammenlignet.

Resultatene av studien indikerer at levodopa har hatt klinisk betydning sammenlignet med placebo på UPDRS-skår. Dette er opprettholdt gjennom hele studiet, inkludert to uker etter avsluttet behandling. UPDRS resultatet ved uke 42 for de aktive behandlingsgruppene hadde ikke samme nivå av alvorlighetsgrad som hos placebogruppen.

Imidlertid var symptomer som kvalme ($p = 0.001$) og dyskinesi ($p = 0,0001$) mer vanlig i levodopagrupper, spesielt ved høyere doser. Rigiditet dukket opp rundt samme tid og var mer vanlig i placebogruppen (14%) og ”50mg x 3/dag-gruppen” (10%). Nedgangen i β -CIT opptak i striatum var mer fremtredende i gruppene som ble behandlet med levodopa sammenlignet med placebogruppen (Tabell 2).

[123I] b-CIT (2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl) tropane) er en kokain derivert radioligand som binder seg til dopamintransportører med betydelig striatal spesifisitet 24 timer etter injeksjon. Dopamintransportører (DAT) er dopamin reopptaksproteiner på presynaptiske terminaler i dopaminerge nevrone. Måling av DAT tetthet ved hjelp av DAT ligander og SPECT (Singel foton emisjonstomografi) eller PET (Positron emisjonstomografi) gir in vivo informasjon om integriteten til presynaptiske terminaler. (Eerola 2005).

Tabell 2

GRUPPE	I	II	III	IV
CARBIDOPA/ LEVODOPA, mg (T.I.D)	12.5/50	25/100	50/200	PLACEBO
N	92	88	91	90
Endring i UPDRS SKÅR	1.9±6.0	1.9±6.9	-1.4±7.8	7.8±9.0
STRIATAL β- CIT OPPTAK	-6%	-4%	-7.2%	-1.4%

Tabellen viser de fire behandlingsgruppene; behandling, N antall, endring i det totale ”Unified Parkinson's Disease Rating Scale” (UPDRS) mellom baseline og uke 42 og nedgangen i striatal β -CIT opptak fra en substudie (Fahn 2005).

Det kliniske utfallet indikerer to ting:

1. At det er en sammenheng mellom levodopadose og symptomlindring. Levodopa er effektivt i en doseavhengig måte for å undertrykke symptomer på parkinson sykdom.
2. Svekker troen på at levodopabehandling forsterker progresjon av sykdomsutviklingen.

Selv om studien brukte UPDRS-skår som mål på sykdommens alvorlighetsgrad, viser β -CIT SPECT substudien det motsatte: at levodopa fører til en økning i nedgangen av integriteten til dopamintransporter i nigrostriatale nerveterminaler. Disse motstridende resultatene krever videre dyptgående undersøkelser av effektene av levodopa på pasienter rammet av parkinson sykdom.

Teoretisk sett er behandling med dopaminreseptoragonister ment å være mer fordelaktig for pasienter med parkinson sykdom enn å igangsette behandling med levodopa, fordi levodopa først må omdannes til dopamin i hjernen. Dette omdanningstrinnet omgås av agonister, som virker direkte på den postsynaptiske reseptoren. Innledende behandling med bromokriptin, den første tilgjengelige agonisten, var derimot skuffende.

Allikevel har nye placebokontrollerte studier av pramipexol (the Parkinson Study Group) / ropinirol (Rascol O, Brooks D, Korczyn A, et al) skapt ny interesse for initialterapi med agonister, hvor motoriske fordeler var vedvarende i mer enn 6 måneder og motoriske ugunstige effekter sees sjeldne.

Vi presenterer her to studier om innledende behandling av parkinson sykdom med dopaminagonister. Først agonisten Pramipexole og deretter nye og oppdaterte syn på innledende behandling med bromokriptin.

Tidlig behandling med agonisten Pramipexol som startbehandling (Tanner 2000)

Studien ved Parkinson Study Group var en randomisert, dobbelt-blindet kontrollert klinisk forsøk, og det primære målet var å sammenligne innledende behandling med pramipexol eller levodopa/karbidopa i kombinasjon hos parkinsonpasienter. De vurderte også risikoen for å utvikle noen av de tre uønskede, dopaminerge motoriske effekter:

- Dyskinesi
- "Wearing off" av motoriske fordeler
- On-off motoriske fluktuasjoner

"the Parkinson Study Group" rapporterer at det sees redusert forekomst av motoriske bivirkninger, særlig dyskinesi (reduisert risiko, 67%), hos gruppen som ble behandlet med pramipexole på slutten av det andre året. Motoriske fordeler var bedre i begge gruppene sammenlignet med startfunksjonen. Men det sees en større bedring i gruppen som fikk behandling med levodopa.

Rapporter om hallusinasjoner, søvnighet og ødem (både generalisert og perifert) var hyppigere i gruppen som fikk pramipexolbehandling. Dette førte til seponering, men gjaldt kun 4% av pasientene. I gruppen som mottok levodopabehandling ble seponering rapportert

hos 4% av pasientene, kvalme var her årsaken til at behandlingen ble avsluttet. Ingen kvalme-relaterte årsaker ga grunn til tidlig avslutning hos pramipexol-behandlingsgruppen.

I en 5-års studie utført av en gruppe europeiske og kanadiske forskere; Rascol et al., ble det gjort sammenligning mellom ropinirol og levodopa, der lignende resultater ble rapportert. Studien viste at første behandling med ropinirol reduserte forekomsten av de uønskede motoriske dopaminerge effektene, inkludert forhindring av dyskinesi. De første tegn på dyskinesi forekom på et senere tidspunkt i gruppen behandlet med ropinirol, sammenlignet med pasienter som fikk behandling med levodopa.

Det viste seg i denne studien at dopaminagonisten ropinirol, ikke har en reduserende effekt på risikoen for ”wearing off-symptomene”. De samme resultatene ble rapportert som Pramipexolstudien. Sammenlignet med levodopagruppen er motoriske fordeler redusert og hallusinasjoner var mer vanlig (ropinirol - 17%, og levodopa - 6%).

En oppdatert gjennomgang på innledende behandling med bromokriptin (van Hilten)

Denne delen er basert på en gjennomgang av Van Hilten et al., der målet var å fastslå effektiviteten og sikkerheten av bromokriptin som monoterapi versus levodopa som monoterapi for å forsinke utbruddet av motoriske komplikasjoner, forbundet med levodopabehandling hos pasienter med parkinson sykdom.

15 studier nådde sine utvalgsriterier, men bare seks var inkludert. Av de resterende studiene vurderte fire studier bromokriptin som monoterapi versus levodopa som monoterapi. To studier vurderte både bromokriptin som monoterapi og bromokriptin/levodopa i kombinasjonsbehandling versus levodopa som monoterapi hos parkinsonpasienter. Disse seks randomiserte studiene inkluderte mer enn 850 deltakere til en bromokriptin- eller levodopagruppe (Vedlegg 2).

Studiene hadde en svært variabel varighet: 23 uker (Riopelle 1988) til fem år (Hely 1994). Tre forsøk pågår fremdeles (Hely 1994; Riopelle 1988; UK-PDRG 1993). Herskovits' oppfølgingsperiode varierte mellom 18 og 45 måneder. I Weinerstudien varierte denne perioden fra 36 til 48 måneder.

Alle studiene ekskluderte pasienter som tidligere hadde vært behandlet med levodopa, unntatt en studie (Hely 1994). Bare to studier ekskluderte eksplisitt pasienter med nedsatt kognitivt funksjonsnivå (Olanow 1987; UK-PDRG 1993). Gjennomsnittsalderen på deltakerne i hver studie varierte mellom 60,3 til 67,5 år. Det betyr at sykdomsvarigheten i studiepopulasjonen varierte fra 11,6 måneder til 25 måneder.

Alle seks studier anvendte bromokriptin ved ulike daglige doser fra 1 mg til 5 mg, men i slutten av denne perioden varierte den maksimale bromokriptindosen mellom 30 mg til 120 mg daglig. Dosen varierte mellom forsøkene fra 1,25 mg bromokriptin hver uke til 2,5 mg bromokriptin hver tredje dag. Tre studier introduserte levodopa ved en dose på 50 mg. En studie startet med 20 mg levodopa (Hely 1994), en med 125 mg levodopa (Herskovits 1988) og siste studie med 150 mg levodopa (UK-PDRG 1993).

Det ble vurdert forekomst av dyskinesi i alle studiene. Endringer i forekomsten av ”wearing-off-symptomer” ble vurdert av to studier (Hely 1994; Olanow 1987) og ”on-off” motoriske fluktuasjoner av tre studier (Hely 1994; Olanow 1987; UK-PDRG 1993). Alle studier, med unntak av en (Riopelle 1988), vurderte forekomsten av dystoni. Alvorlighetsgraden av motoriske komplikasjoner ble evaluert av to inkluderte studier (Hely 1994; Weiner 1993). De viktigste utfallsmålene brukt i UK-PDRG-studien var dødelighet og vurdering av uførhet (UK-PDRG 1993). Herskovits, Olanow og Weiner vurderte forekomst av bivirkninger, mens Hely bare rapporterte alvorlige bivirkninger. Alle studier evaluerte uheldige hendelser som resulterte i frafall hos deltakerene.

Følgende motoriske komplikasjoner er observert i de ulike studiene, og ble rapportert i vurderingen:

1) Dyskinesi (rapportert av seks forsøk)

I to studier var det ingen rapport om dyskinesi (Olanow 1987; Riopelle 1988). Men det ble rapportert hos en av deltakerne i begge gruppene (Herskovits 1988). Disse studiene varte derimot kortere enn 18 måneder. I de tre studiene som varte lengre (Hely 1994; UK-PDRG 1993; Weiner 1993), var det en indikasjon på lavere forekomst av dyskinesi i bromokriptin-behandlingsgruppen, bare statistisk signifikant i den største studien etter tre års behandling (UK-PDRG 1993).

2) Dystoni - (rapportert av fem forsøk)

I fire studier ble dystoni rapportert til å være sjeldnere i bromokriptin gruppen (Hely 1994; Olanow 1987; UK-PDRG 1993; Weiner 1993), men det var statistisk signifikant bare i UK-PDR- studien. I Herskovits-studien oppstod dystoni hos to deltakere etter en uspesifisert periode med levodopabehandling.

3) Wearing-off - (rapportert av to forsøk)

I Hely studien inntraff ”wearing-off” hos tre deltakere på bromokriptin og en deltaker på levodopa etter to års oppfølging. ”Wearing-off-symptomer” ble funnet signifikant oftere i levodopagruppen ved fire og fem års bruk.

4) On-off - (rapportert av tre forsøk)

UK-PDRG-studien rapporterte en statistisk signifikant større antall deltakere med ”on-off-fluktuasjoner” hos pasienter med levodopa etter tre år. ”On-off-fluktuasjoner” ble rapportert hos en av deltakerne etter fem år med levodopabehandling i Hely-studien, men forekom ikke i Olanows-studie.

5) Alvorlighetsgrad av motoriske komplikasjoner (rapportert av to forsøk)

Hely rapporterte at det forekom milde former for dyskinesi, i tillegg var det ikke rapportert stor forskjell mellom de to behandlingsregimene. ”Wearing-off” var gradert som mild i begge gruppene. Weiner fant ingen signifikant forskjell mellom noen av gruppene.

6) Svekkelse (rapportert av seks forsøk)

UK-PDRG-studien viste at totalsummen ved Webstersvurdering bare hadde statistisk signifikant forskjell i favør av levodopa som monoterapi i det første oppfølgingsåret. Sammenligninger etter tre år ble ikke rapportert. Hely og Weiner rapporterte ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom noen av gruppene. Olanows studie, med en selv-konstruert sammensatt skala av svekkelse og uførhet, viste en statistisk signifikant forbedring over baseline, men ingen forskjell mellom gruppene. Riopelle rapporterte lignende resultater. Herskovits fant ingen signifikante forskjeller mellom noen av gruppene på den endelige vurderingen.

7) Funksjonshemming (rapportert av fire forsøk)

Tre studier (Riopelle 1988, Hely 1994, Weiner 1993) rapporterte ingen signifikant forskjell mellom noen av gruppene med hensyn til endringen fra baseline. UK-PDRG-studien meldte om en lignende trend.

8) Bivirkninger

Olanow meldte om 19 tilfeller av kvalme (12 på levodopa og 7 på bromokriptin). I Weiner-studien opplevde en av deltakerne i hver gruppe hallusinasjoner. Herskovits' studie var kvalme og hallusinasjoner hyppigere i levodopagruppen. Hely, UK-PDRG og Riopelle rapporterte om bivirkninger som resulterte i avsluttet behandling.

Oppsummering (van Hilten)

Det er altså snakk om en seks ulike studier med 850 pasienter. Forekomsten av dyskinesi i tre korte studier var for lav til å trekke noen konklusjon. Resultatet fra studiene med lengre varighet indikerte lavere forekomst av dyskinesi hos bromokriptingruppen. Fem studier vurderte dystoni og konkluderte med lavere frekvens i bromokriptingruppen. Man fant derimot bare statistisk signifikans forskjell i favør av bromokriptingruppen i den største studien når det gjaldt både dyskinesi og dystoni.

Man så en trend til lavere forekomst av wearing off og on-off fluktuasjoner i bromokriptingruppen. Selv om alle studier vurderte funksjonssviktsnivået, var det bare den største studien som rapporterte om signifikant større forbedring hos levodopagruppen i løpet av det første behandlingsåret. Fem studier evaluerte funksjonshemming, men ingen statistisk signifikante forskjeller var rapportert. Frafallsandelen var størst i bromokriptingruppen på grunn av inadekvat terapierespons eller uholdbare bivirkninger.

ADAGIO-studien

Ved vurdering av behandling er det viktig å kunne skille mellom kortsiktige positive effekter på symptomer og langsiktige sykdomsmodifiseringer som behandlingen kan gi. Vi har i denne delen analysert studien utført av Olanow og kollegaer ”Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily” (ADAGIO - Demping av sykdomsprogresjon med Azilect gitt en gang daglig), i tillegg til at vi har integrert andre artikler basert på denne studien. Denne studien sammenligner behandling med rasagilin eller entakapon kontra et placebo hos parkinsonpasienter, i en dobbelblindet, sen-start forsøksdesign, og undersøker muligheten for at rasagiline har sykdomsmodifiserende effekter hos parkinsonpasienter (Olanow 2009). Forsøkene følger Det amerikanske mat- og legemiddelverkets veiledning (US Food and Drug Administration, FDA) for et forsøk utformet for å vise fordelene utover symptomforbedring. (Kieburtz 2008)

FDA har indikert at enten senstart-eller forsinket-utvasket (”wash-out”) design betraktes som positive resultater fra kliniske studier, og støtter påstanden om at medisiner senker funksjonshemming av en progressiv neurodegenerativ lidelse. (Kieburtz 2008)

Rasagilin (N-propargyl-[1R]-Aminoindan) (Azilect, Teva Pharmaceutical Industries) (Olanow 2009) er en selektiv irreversibel hemmer av monoamin oksidase B. Den er godkjent som behandling av parkinson sykdom både som monoterapi tidlig i startfasen, og som kombinasjonsbehandling sammen med levodopa hos pasienter med mer avanserte former for parkinsonisme, med alvorlige motoriske fluktuasjoner. Den godkjente dosen varierer fra 0,5-1,0 mg daglig (Kieburtz 2008). I motsetning til sin forgjenger Selegilin, omdannes ikke Rasagilin til amfetaminmetabolitter. (Clarke 2005)

I laboratoriemodeller gir rasagilin også nevroprotektive effekter på neurodegenerasjon. Olanow et al. benyttet seg av sen-start design for å undersøke mulig sykdomsmodifiserende effekter rasagilin har hos parkinsonpasienter. (Olanow 2009)

Som nevnt tidligere, er dette et dobbeltblindet, sen-start studiedesign. Sen-start studier er gjennomført i to faser:

Fase 1: Pasientene er randomisert til å motta enten aktivt medikament eller placebo. Forskjeller mellom grupper på slutten av denne fasen kan være relatert til effekter på symptomer, sykdomsmodifiserende effekter, eller begge deler. (Olanow 2009)

Fase 2: Pasientene i begge grupper får det aktive medikamentet.

Den vedvarende forskjellen mellom de to gruppene på slutten av fase 2 er ikke bare et resultat av symptomlindring alene, siden begge gruppene nå får samme behandling. Derfor vil eventuelle forskjeller være i overensstemmelse med muligheten for en sykdomsmodifiserende effekt.

ADAGIO-studien bruker behandling med både 1 mg og 2 mg doser. For å fastslå et positivt resultat med den ene eller den andre dosen, måtte ”tidlig-start behandlingsgruppen oppnå tre hierarkiske endepunkter for den primære analysen basert på UPDRS. (Olanow 2009):

1. Overlegenhet i forhold til placebo i frekvensen av endring i UPDRS poeng mellom uke 12 og 36
2. Overlegenhet i forhold til sen-start behandling av poengendring mellom baseline og uke 72
3. ”Non-inferiority” i forhold til sen-start behandlingsgruppen i frekvensen av endring i skår mellom uke 48 og 72

En av de tidligere studiene av rasagilin for parkinson sykdom, TEMPO, hadde en uformell sen-start design. Resultatene antydte at sykdomsforsinkelse kan ha forekommet (Kieburtz 2008). ADAGIO studien har imidlertid ikke klart å gjenskape tidligere funn som Tempostudien med forsøk med 2 mg. Det var ikke signifikant forskjell mellom de som startet behandling med 2 mg dose sammenlignet med pasienter som startet samme behandlingen tidligere.

Derimot ble alle endepunktene oppfylt hos 1 mg dosegruppen. Derfor er resultatene blandet, både mellom de to dosene i denne studien, og mellom de to forsøkene. (Kieburtz 2008)

Antall pasienter var 1176 og besto av menn og kvinner mellom 30 og 80 år, som ikke mottar behandling for parkinsons sykdom ved studiestart. Parkinsondiagnosen var basert på tilstedeværelsen av to eller flere av de tre kardinaltegn på sykdommen (hviletremor, bradykinesi eller rigiditet) (Olanow 2009).

Følgende eksklusjonskriterier var benyttet (Olanow 2009):

Pasienter som

- tidligere hadde fått antiparkinsonmedisiner i mer enn 3 uker.
- tidligere eller nåværende har brukt/bruker rasagilin eller selegilin
- hadde tatt koenzym Q10 (på mer enn 300 mg per dag) de siste 120 dager.
- har en sykdomsvarighet på mer enn 18 måneder fra diagnosetidspunktet.
- hadde en Hoehn og Yahr stadium 3 eller høyere (Hoehn og Yahr er et graderingssystem for parkinson sykdom, og varierer fra 1 til 5. Høyere poengsum indikerer mer alvorlig funksjonshemming).
- hadde atypiske eller sekundær parkinsonisme.

Pasientene som var kvalifisert for studien ble randomisert til å motta rasagilin, enten 1 mg eller 2 mg per dag i 72 uker eller placebo i 36 uker etterfulgt av rasagilin, med en dose på enten 1 mg eller 2 mg per dag i 36 uker (Olanow 2009).

Legeundersøkelse ble utført ved baseline og ved ukene 4, 12, 24, 36, 42, 48, 54, 60, 66 og 72, og med unntak i uke 4, ble pasientene testet med UPDRS. Uønskede hendelser og vitale funksjoner ble registrert ved hver undersøkelse. Det var ingen begrensninger i inntak av Tyramine, og visse antidepressive midler var tillatt. (Olanow 2009)

Endring fra baseline i den totale UPDRS-skår ble brukt i den primære analysen av de tre hierarkiske endepunktene. Det første endepunktet sammenlignet endringen i UPDRS-skår per uke mellom gruppene som ble behandlet med rasagilin (1 eller 2 mg) eller med en placebo-gruppe fra uke 12, da det ble antatt at den fulle effekten av rasagilin på symptomene hadde blitt etablert. Dette varte frem til uke 36.

Med denne undersøkelsen kunne man se om det var en forskjell i progresjonshastigheten av sykdommen basert på endringer i UPDRS-poeng mellom hver rasagiligruppe og placebo-gruppene. Dersom behandlingen er sykdomsmodifiserende, kunne man forvente å se en langsom hastighetsprogresjon, når man sammenligner den med placebo (Olanow 2009).

Resultatene viser at mellom uke 12 og 36 hos 1 mg per dag, tidlig-start behandlingsgruppen hadde et mindre gjennomsnittlig økning i UPDRS-skår enn sen-start behandlingsgruppen. Som tidligere nevnt, indikerer en økning i UPDRS-skår en forverring av sykdommen. Det var også en mindre økning i skår fra baseline til uke 72. Sammenlikning mellom frekvensen av endring i UPDRS skår under aktiv behandling i begge gruppene (ukene 48 og 72) bekrefter en non-inferiority (Tabell 3). Non-inferiority-forsøkene er ment å vise at effekten av en ny behandling ikke er verre enn på en aktiv kontroll med mer enn en spesifisert margin (Snapinn 2000)

Utfallet av studien indikerer at tidlig behandling av parkinson sykdom med rasagiline med en dose på 1 mg per dag møtte de tre hierarkiske endepunktene i den primære analysen. Imidlertid ble ikke alle endepunktene møtt når man sammenlignet de to gruppene behandlet med 2 mg rasagiline per dag.

Selv om det er en endring i UPDRS-skår mellom baseline og uke 72 i de to gruppene som ble behandlet med 2 mg (tidlig- og sen-start), er denne forskjellen ikke statistisk signifikant ($P = 0,60$). (Olanow 2009)

Tabell 3

a)

Behandling	Rasagilin, 1mg	Placebo
Sammenligningsperiode	Uke 12 til uke 36	
Endring i UPDRS-skår per uke	0.09 ±0.02	0.14 ±0.01

$P = 0,01$

b)

Behandling	Rasagilin, 1mg	Placebo
Sammenligningsperiode	Baseline til uke 72	
Endring i total UPDRS-skår for hele perioden	2.82 ±0.53	4.52±0.56

$P = 0,02$

c)

Behandling	Rasagilin, 1mg	Placebo
Sammenligningsperiode	Uke 48 til uke 72	
Endring i UPDRS-skår per uke	0.085 ±0.02	0.085 ±0.02

$P < 0.001$

Studien endte med den konklusjon at tidlig behandling med rasagilin med en dose på 1 mg per dag gir gunstige sykdomsmodifiserende effekter. Imidlertid ser man at tidlig behandling med 2 mg rasagilin per dag ikke synes å ha de samme gunstige effektene. Forfatterne anmodet om at det tas forbehold ved tolkning av dataene, siden resultatene er basert på forskjellige doser av samme medisin (Olanow, 2009).

4 Oppsummering av resultater

I denne prosjektoppgaven var målet å finne ut om behandling med levodopa hadde en nevrotoksisk effekt på pasienten, og om tidlig administrering av anti-parkinsonmedikamenter hadde noen neuroprotektive egenskaper. Per dags dato er dette fortsatt et udekket behov i behandling av parkinson sykdom. Vi vil i denne delen presentere resultatene, stille spørsmål ved gyldigheten av studiene samt anvendelse av resultatene.

ELLDOPA-studien gir holdepunkter for at levodopa har en nevrobekyttende effekt, spesielt ved høye doser på rundt 600mg per dag. Samtidig rapporterer forfatterne også motstridende resultater i sine rapporter, der bindingen av β -CIT er redusert, fremstilt med bildedannende teknikker av hjernen.

På tross av bevis på stagnert progresjon av parkinson sykdom, er terapeutisk behandling med levodopa forbundet med to uheldige effekter: Dyskinesi og ”wearing off” av de motoriske fordelene. Begge motoriske bivirkninger forekommer sjeldnere i grupper som ble behandlet med dopaminagonisten pramipexol som monoterapi.

Allikevel var bivirkninger som hallusinasjoner nesten tre ganger hyppigere hos personer behandlet med pramipexol (9%) sammenlignet med de som ble behandlet med levodopa (3-6%) eller ropinirol (17%). Søvnighet, inkludert søvnighet under kjøring, var også vanligere i dopaminagonistgruppen, 32% i pramipexolgruppen, 27% i ropinirolgruppen og 17% til 19% av pasientene i levodopagruppen. Likevel er forsiktig bruk av innledende agonistbehandling anbefalt hvis andre risikofaktorer er til stede, for eksempel høy alder, kognitiv svikt, eller søvnforstyrrelser.

En annen negativ effekt av agonistbehandlingen var forekomsten av ødem, som medførte til at enkelte pasienter måtte avbryte behandlingen. Det gjaldt 14% av pasientene som fikk ropinirol mot 5,6% av levodopapasientene.

Denne systematiske oversikten inkluderte seks kvalifiserte forsøk som sammenlignet bromokriptin som monoterapi med levodopa som monoterapi (Hely 1994; Herskovits 1988; 1987 Olanow, 1988 Riopelle, UK-PDRG 1993; Weiner 1993). Den gjennomsnittlige varigheten av studiene viste en stor spredning mellom fem måneder til fem år. Noen av studiene pågår fremdeles.

Frafallsandelen varierte fra gruppe til gruppe, det samme gjaldt årsakene til frafallet. I Weiners studie sluttet en av deltakerne med bromokriptinbehandling på grunn av manglende effekt (ved 45 måneder). En av deltakerne på levodopabehandling fullførte ikke på grunn av forhøyede leverenzymmer (ved 15 måneder). Herskovits meldte om tre frafall: ett i hver

behandlingsgruppe på grunn av gastrisk intoleranse og ett i bromokriptingruppen på grunn av allergisk nodulær vaskulitt.

I Riopelle-studien fullførte ikke bromokriptingruppen på grunn av kvalme og forvirring (n = 4). Ingen frafall skjedde i levodopagruppen. I Olanow-studien ble en bromokriptin-deltaker borte etter ni måneders oppfølging. I levodopagruppen trakk to deltakere seg ut av ukjente grunner etter henholdsvis seks og ni måneder, en av deltakerne ble borte etter oppfølging, og en av deltakerne døde av ALS. I UK-PDRG-studien, sluttet 181 deltakere på bromokriptin og 80 deltakere på levodopa etter tre års oppfølging. Hovedårsaken til frafallet i bromokriptin-gruppen var bivirkninger, manglende respons eller forverring. I levodopagruppen var den vanligste årsaken protokollbrudd mest på grunn av innføringen av selegilin.

Ved fem års oppfølging i Hely-studien var det kun to deltakere som fortsatt brukte bromokriptin som monoterapi med antikolinergika. De fleste andre deltakere ble borte under oppfølgingen eller hadde byttet til andre terapiformer. En deltaker utviklet retroperitoneal fibrose etter tre år med bromokriptin, og to deltakere utviklet lungefibrose etter to og ett halvt og fem år med bromokriptin. I levodopagruppen fulgte 36 deltakere fortsatt den opprinnelige behandlingen og 11 sikre frafall skjedde her. De fleste av deltakerne som ikke var i stand til å bli værende på levodopa, ble bromokriptin eller antikolinergika lagt til. Ni av de 62 deltakerne fra bromokriptingruppen og syv av de 64 deltakerne fra levodopagruppen var død ved fem års oppfølging av pneumoni eller på grunn av kardiovaskulære årsaker.

De tre korte studiene rapporterte ingen eller svært lav forekomst av dyskinesi. Resultatene til de mer relevante og lengre studiene indikerer en lavere forekomst av dyskinesi i bromokriptingruppen, og er bare statistisk signifikant i den største UK-PDRG-studien.

Dystoni forekom oftere i levodopagrupper i studier der det ble vurdert. Denne forskjellen var signifikant bare i UK-PDRG-studien. Den hyppigste motoriske komplikasjonen til levodopabehandlingen; ”wearing-off-symptomer”, skjedde med bare en deltaker i den korte studien av Olanow. Hely fant et betydelig større antall deltakere med ”wearing-off-episoder” med levodopabehandling ved fire og fem års oppfølging.

”On-off-fluktuasjoner” (Hely 1994; Olanow 1987; UK-PDRG 1993) skjedde bare hos én deltaker etter fem år med levodopabehandling (Hely 1994), dette antyder at studiedesignen med lave levodopadoser eller annen terapi forhindret forekomsten av motoriske komplikasjoner. 82 deltakere i levodopagruppen i UK-PDRG studien og 13 deltakere i bromokriptingruppen utviklet ”on-off-fluktuasjoner”, forskjellen er statistisk signifikant.

I de tre studiene som rapporterte forekomsten av bivirkninger, var det ingen signifikante forskjeller mellom noen av behandlingsgruppene. I Hely-studien var det tillatt for deltakerne å bytte til andre behandlingsformer, dette var mest sannsynlig avgjørende for studiens relativt lave frafall (Hely 1994).

Den tredje studien brukte en sen-start design for å undersøke muligheten for at sykdomsmodifiserende effekt som rasagilin på 1mg/dag eller 2mg/dag kunne ha, når den brukes tidlig i behandling av parkinson sykdom. Betydelige fordeler måtte oppnås i tre primære hiarkiske endepunkter for at resultatene som fremkom skulle vurderes som positivt for den ene eller den andre dosen. Det måtte være mindre forverring i frekvensen av endring i UPDRS-skår mellom uke 12 og 36 sammenlignet med placebo. Mindre forverring i UPDRS-skår mellom baseline og uke 72 i tidlig-start gruppen enn i sen-startgruppen, og "non-inferiority" i forhold til hastighetensendring (forverring) i UPDRS-skår mellom uke 48 og 72 i den tidlig-start gruppen, sammenlignet med forsinket-start gruppen.

Rasagilin med en dose på 1 mg per dag endte med alle tre forhåndsdefinerte endepunkter, rasagilin med en dose på 2 mg per dag endte derimot ikke ved endepunktene. Begge doser med rasagilin hadde positive effekter på symptomer, sammenlignet med placebo. Tidligere studier har avdekket lignende funn.

En markert effekt av 2 mg dose på symptomene kan ha maskert en fordel forbundet med tidlig-start behandling i denne pasientgruppen med mildere symptomer. En analyse av post-hoc undergruppe på rasagilin med dose på 2 mg viste at tidlig start med medikamentet ga en betydelig fordel fremfor forsinket start med hensyn til endring i UPDRS-skår mellom baseline og 72 uker (-3,63 UPDRS poeng). Dette gjaldt fjerdedelen av pasienter med høyeste UPDRS-skår ved baseline. Alle primære endepunkter ble møtt i denne lille forsøksgruppen.

Post hoc-analysen av rasagilin med en dose på 2 mg per dag viste at tidlig-start behandlingsgruppen med rasagilin var overlegent i forhold til sen-startgruppen i TEMPO-studien, der pasientene hadde relativt høy UPDRS-skår ved baseline (gjennomsnitt 25,0 poeng) (Olanow 2009). Lignende funn ble observert hos fjerdedelen av individer med høyeste UPDRS-skår som fikk rasagilin med en dose på 1 mg per dag. Disse observasjonene er konsistente med hypotesen om at effekten på symptomer knyttet til dose på 2 mg per dag kan ha maskert sykdomsmodifiserende effekter i denne populasjonen av individer med svært mild sykdom. Siden denne forklaringen er primært støttet av en post hoc-analyse, kan det ikke anses å være konkluderende, og vi kan ikke utelukke muligheten for at funnene med rasagilin med en dose på 1 mg per dag representerer falsk positive resultater, eller at funnene med 2 mg per dag representerer falsk negative resultater.

Selv om resultatene av studien ikke var konsistente for de to dosene, gir de støtte for muligheten for at rasagilin med en dose på 1 mg per dag har et sykdomsmodifiserende effekt. Ved denne dosen er tidlig behandling assosiert med mindre forverring i UPDRS-skår sammenlignet med forsinket behandling. Denne effekten kan ikke lett forklares med en effekt på symptomene alene, siden begge gruppene fikk samme behandling de siste ni måneder av studiet. Det er teoretisk mulig at disse resultatene skyldes en effekt på symptomer som utvikles over en lengre periode, men denne forklaringen virker lite sannsynlig, gitt at det var ingen indikasjon på at forskjellene hos tidlig-start og sen-start gruppene konvergererte etter ni måneders behandling.

5 Diskusjon

Frivillige i kliniske studier av parkinson sykdom har en tendens til å være relativt yngre og friskere sammenlignet med hele pasientgruppen. Dermed er det få data som finnes for eldre pasienter eller for de med komorbid demens eller andre sykdommer. For disse gruppene vil videre kontrollerte studier avgjøre fordelene og ulempene ved initial agonistterapi. For det andre er det ganske få kliniske forsøk som har vart lengre enn ett år når det gjelder antiparkinsonbehandling, selv om parkinsonpasienter ofte lever flere tiår etter behandlingsoppstart.

I studier som undersøker nevropatologiske effekter av levodopabehandling, har resultatene vist at dersom levodopa har neurobeskyttende egenskaper, vil de observerte bilderesultatene mest sannsynlig være et resultat av påvirkningen av β -CIT-bindingen, som en konsekvens av levodopabehandling.

Dersom bilderesultatet er en refleksjon av fremskyndet neuroprogresjon med levodopa, vil de kliniske resultatene reflektere ufullstendig eliminering av de symptomatiske fordelene med bare en to-ukers seponering av levodopa. På grunn av denne usikkerheten kan man ikke anbefale oppstart av høy levodopadose ved diagnosetidspunktet. En oppfølgingsstudie for å løse usikkerheten i tolkningen er sterkt anbefalt.

Den mest effektive behandlingsstrategien ville vært oppstart med levodopa som forbedrer noen av parkinsonsymptomene. For hvert år med levodopabehandling vil antall pasienter som utvikler motoriske komplikasjoner øke. Disse komplikasjonene bidrar til en ekstra sykdomsbyrde og vil derfor i fremtiden bli en kilde til økt behov for helsehjelp.

Muligheten for at rasagilin kan ha en neuroprotektiv effekt er støttet av laboratoriestudier som viser at medikamentet, og dets metabolitter 1-(R)-Aminoindan har antiapoptotiske effekter, samt beskytte nevroner fra en rekke miljøgifter i ulike modeller (Olanow, 2009).

Neuroproteksjon i disse modellene synes å være relatert til et propargylring inkorporert i rasagilinmolekylet snarere enn en MAO-B-hemming. Andre MAO-B hemmere og propargylaminer har blitt testet for sykdomsmodifiserende effekter hos parkinsonpasienter. Flere studier har vist positive resultater med selegilin, men en confounding-effekt av medikamentet på symptomene kan ikke utelukkes (Olanow, 2009).

Selv om neuroproteksjon er en plausibel forklaring på resultatene sett med rasagilin med en dose på 1 mg per dag, kunne alternative mekanismer telle for det positive resultatet i en senstart studie. Disse mekanismene omfatter bevaring av et gunstig kompenserende respons, som ikke kan gjenskapes når det først har gått tapt. Forebygging av maladaptive kompenserende reaksjoner som er etablert kan ikke reverseres. Faktisk har det vært foreslått at tidlig

introduksjon av ethvert middel som påvirker symptomer kan påvirke kompensierende tiltak og gi langsiktige fordeler sammenlignet med senere innføring av samme medikament.

I en post-hoc analyse av de mest affiserte pasientene (tilsvarende deltakerene i TEMPO-studien), ble det foreslått at 2 mg dose hadde en sykdomsforsinkende effekt, men slike post-hoc analyser bør tolkes med forsiktighet. (Kieburtz.2008)

Det er mange betenkeligheter med dette sen-start designet og spesielt med dette forsøket. For det første vil en høy frafallsrate i løpet av placebofasen konfundere resultatene ved at det uforholdsmessig affiserer pasientene i sen-start gruppen. Imidlertid viser rapporten fra undersøkelsen at de klarte å opprettholde en relativt lav frafallsrate, og resultatene ble bekreftet av flere følsomhetsanalyser.

For det andre hadde pasientene i denne studien svært tidlig debut av sykdommen, som inkluderer en risiko for feildiagnostisering i en så ung gruppe. Randomisering skal imidlertid ha fordelt disse deltagerne likt mellom behandlingsgruppene.

For det tredje er bruk av et stigningsestimat på endring i UPDRS-skår som første hierarkiske endepunkt ingen forsikring at forverring i UPDRS-skårene er lineære. Dette endepunktet har heller ikke vært brukt før i studier av parkinson sykdom. I tillegg kunne placebofasen ha vært for kort til å tillate at en sykdomsmodifiserende effekt skulle ha inntruffet. Vi ser allikevel en fordel med 1 mg rasagilin per dag, det å gi placebo til pasienter med parkinson sykdom i mer enn 9 måneder vil trolig føre til en uakseptabel høy frafallsandel. Den kliniske betydningen av en forskjell på 1,7 poeng i UPDRS skår mellom tidlig-start og sen-start grupper som fikk rasagilin med en dose på 1 mg per dag er ikke kjent, men det representerer en 38% reduksjon i graden av endring fra baseline. Videre er UPDRS en relativ ufølsom måling for pasienter med tidlig sykdom og kan kanskje ikke fange opp forbedring i nonmotoriske områder.

Behandling med dopaminagonister sammenlignet med levodopa gir færre motoriske fordeler, samt større risiko for visse bivirkninger. Det kritiske ubesvarte spørsmålet er om dopaminagonister forhindrer sykdomsprogresjon. Fastsettelse av de beste behandlingstrategiene av alle pasienter med tidlig parkinson sykdom, må individualiseres, avhengig av pasientens preferanser når det gjelder forventede fordeler og skadevirkninger av medikamenter. Disse spørsmålene kan være nyttige i å tenke over når legen skal sette igang behandling hos sin pasient.

Med økende andel mennesker plaget av denne sykdommen, er en langsiktig tilnærming til behandling av økende betydning. Forståelsen for forholdet mellom den innledende behandling av parkinson sykdom og utfallet som sykkelighet, dødelighet og reaksjonsevne til terapi ved

avansert sykdom (for eksempel kirurgiske inngrep, stamcelleterapi, genterapi) vil bli nødvendig. Andre resultater, for eksempel kostnadseffektiviteten av en bestemt behandling, er tilnærmet ikke undersøkt. Kontrollerte studier som varer i mange år og langsiktig oppfølging av tidligere deltakere i sentrale kliniske studier vil gi noe svar på dette.

Det er viktig å vurdere de kliniske konsekvensene av denne gjennomgangen. Fra et praktisk synspunkt antyder funnene i studien en mulig fordel av tidlig bruk av rasagilin med en dose på 1 mg per dag. Gitt de negative funnene ved 2 mg dose, kan vi allikevel ikke konkludere med at rasagilin med en dose på 1 mg per dag har sykdomsmodifiserende effekt. Det vil være viktig å fastslå om disse resultatene kan bekreftes og om fordeler sett ved 18 måneder vil vedvare, samt slå ut i redusert akkumulert uførhet i kliniske meningsfulle områder som svekkelse av ganglag, balanse og kognitiv dysfunksjon.

Hvis oppstart av agonistbehandling reduserer utviklingen av funksjonshemmende dyskinesier, ville denne ekstra fordelene være særlig viktig for personer med parkinson sykdom med utsikt til lengre overlevelse, særlig pasienter som er yngre og med god helse. Dopaminagonister bidrar til å unngå dette frustrerende fenomenet og kan være nyttig spesielt hos aktive personer som i det daglige gjøremål krever et forutsigbart nivå av motorisk prestasjonsevne.

Selv om omstendighetene tyder på at pramipexol er mer effektiv enn rasagilin, må direkte "head-to-head" studier gjøres. Foreløpig har vi ingen komparative studiedata som kan avgjøre om hvilken klasse av adjuvant behandling som er mer effektiv og sikker, og som bør vurderes først. Den pågående "Parkinson's disease MED" studien fordeler pasienter med motoriske komplikasjoner tilfeldig mellom noen dopaminagonister, MAO-B-hemmere, og eventuelle COMT-hemmere. Forhåpentligvis kan denne studien gi evidensbasert kunnskap som grunnlag for behandlingsbeslutning.

Reanalyse av tilgjengelige data tyder på at bromokriptin er gunstig i å forsinke motoriske komplikasjoner hos pasienter som tolererer og reagerer på medikamentet med sammenlignbare effekter på svekkelse og uførhet.

I lys av målet om bromokriptin som monoterapi i å forsinke debuten av motoriske komplikasjoner, er korte studier av relativ verdi. De inkluderte studiene brukte et bredt spekter av metoder for å vurdere forekomsten av de forskjellige aspektene av motoriske komplikasjoner og anvendte forskjellige svekkelse- og uførhetskalaer som manglet en solid målbar- og sammenlignbar grunnlag. Evaluering av tilgjengelige data basert på metodologisk heterogenitet og klinisk heterogenitet er utsatt for feil.

Etter fem år, anvendte bare to deltagere, av de opprinnelig 62 randomiserte i Hely-studien, fremdeles bromokriptin med antikolinergika. Samlet sett var det et statistisk større antall frafall i bromokriptingruppen på grunn av en manglende terapeutisk respons eller på grunn av intolerable bivirkninger.

Vi er per dags dato, selv med den begrensede datamengden vi har tilgjengelig, enige om at initial behandling med levodopa er mer egnet for eldre pasienter og for pasienter som lider av hemmende parkinson-relaterte symptomer. Dette vil sikre bedre livskvalitet for de med sosialt utilstrekkelig symptomlindring, og for de som ikke har lang forventet levetid til å oppleve ”on-off-fluktuasjoner” og dyskinesi.

Hos yngre og friskere pasienter som tolererer alternativ behandling, er dopaminagonist en mer egnet løsning. Dette kan bare delvis redusere symptomer på parkinson sykdom, men når sykdommen gradvis forverres, vil færre ”wear-off-symptomer” gjøre sykdomen muligens lettere å håndtere.

Med denne prosjektoppgaven slutter vi oss til dagens behandlingsanbefaling av parkinson sykdom. Basert på tilgjengelige forskningsdata er dette både fordelaktig for pasientene og for samfunnet som helhet.

Litteraturhenvisninger

DeLong MR: The Basal Ganglia;' in Principles of Neural Science, eds. Eric R. Kandel, James H. Schwartz, and Thomas M. Jessell (New York: McGraw-Hill, 2000)

Nyhetsbulletin. Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom. 4 nr. 2 - 2009. Årgang 14.
www.helse-stavanger.no/upload/NKB/Nyhetsbulletin%202-2009web.pdf

RL Albin, The pathophysiology of chorea/ ballism and Parkinsonism, Parkinsonism and Related Disorders 1 (1995), pp. 3–11.

2008 79: 368-376 J Neurol Neurosurg Psychiatry J Jankovic diagnosis Parkinson's disease: clinical features and

Environ Health Perspect. 2009 Jul;117(7):A295, Pesticides: double exposure heightens Parkinson disease risk, Washam C.

Neurol Clin. 2009 Aug;27(3):583-603, v.Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. Schapira AH.

Acta Clin Croat. 2009 Sep;48(3):377-80. Parkinson's disease. Béné R, Antić S, Budisić M, Lisak M, Trkanjec Z, Demarin V, Podobnik-Sarkanji S.

Chade AR, Kasten M, Tanner CM: Nongenetic causes of Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 2006, 147-151

Rasagiline for motor complications in Parkinson's disease The Lancet, Volume 365, Issue 9463, Pages 914-916 C.Clarke

Dopamine Agonists in Early Therapy for Parkinson Disease, Promise and Problems, Caroline M. Tanner, MD, PhD; JAMA. 2000;284:1971-1973.

Fahn S and the Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? J Neurol 2005;252(4):37-42.

van Hilten, Ramaker CC, Stowe R, Ives N. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD002258. DOI: 10.1002/14651858.CD002258.pub2

The Lancet, Volume 365, Issue 9463, 12 March 2005-18 March 2005, Pages 914-916,
Carl E Clarke

D'Agostino, R. B. Sr. (2009). The Delayed-Start Study Design. NEJM 361: 1304-1306

N Engl J Med. 2009 Sep 24;361(13):1268-78. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators.

Anthony DC, Frosch MP, DeGirolami UL. Peripheral nerve and skeletal muscle. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:1257-77.

J Neurol. 2008 Aug;255 Suppl 4:42-5. Therapeutic strategies to prevent motor complications in Parkinson's disease. Kieburtz K.

Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2000; 1(1): 19–21.
Noninferiority trials. Steven M Snapinn

Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok Oslo, 2007: 224-226, 917-926

Vedlegg 1

UPDRS-skåringsskjema. Lastet ned fra legehandboken.no

UPDRS – motorisk undersøkelse

Last antiparkinson medikasjon tatt at

hour	min

 o'clock
Time of assessment

hour	min

 o'clock

- 1. Speech**
- 0= Normal
- 1= Slight loss of expression, diction and/or volume
- 2= Monotone, slurred but understandable; moderately impaired
- 3= Marked impairment, difficult to understand
- 4= Unintelligible
- 2. Facial expression**
- 0= Normal
- 1= Minimal hypomimia, could be normal «poker face»
- 2= Slight, but definitely abnormal diminution of facial expression
- 3= Moderate hypomimia; lips are parted some of the time
- 4= Marked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more
- 3. Tremor at rest**
- 0= Absent
- 1= Slight and infrequently present
- 2= Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present
- 3= Moderate in amplitude and present most of the time
- 4= Marked in amplitude and present most of the time
- 4. Action or postural tremor of hands**
- 0= Absent
- 1= Slight; present with action
- 2= Moderate in amplitude, present with action
- 3= Moderate in amplitude with posture holding as well as action
- 4= Marked in amplitude; interferes with feeding
- 5. Rigidity**
- (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored)
- 0= Absent
- 1= Slight or detectable only when activated by mirror or other movements
- 2= Mild to moderate
- 3= Marked, but full range of motion easily achieved
- 4= Severe, range of motion achieved with difficulty
- 6. Finger taps**
- (Patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately)
- 0= Normal
- 1= Mild slowing and/or reduction in amplitude
- 2= Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement
- 3= Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement
- 4= Can barely perform the task

Vedlegg 2

En oversikt over rapportene som var brukt i van Hiltens oversikt (van Hilten 2007), og hvordan de er referert i denne teksten

Artikkel	Referert i denne artikkelen som
<p>Hely MA, Morris JG, Rail D, O'Sullivan J, Williamson PM, Genge S, et al. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: The first 18 months. The medical Journal of Australia 1987;146: 195–8.</p> <p>Hely MA, Morris JG, Rail D, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a report on the first 3 years. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1989;52:324–8.</p> <p>Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing with low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1994;57:903–10.</p>	Hely 1994
<p>Herskovits E, Yorio A, Leston J. Long term bromocriptine treatment in de novo Parkinsonian patients. Medicina (B Aires) 1988;48(4):345–50.</p>	Herskovits 1988
<p>Olanow CW, Alberts MJ, Stajich J, Burch G. A randomized blinded study of low-dose bromocriptine versus low-dose carbidopa/ levodopa in untreated Parkinson's patients. In: Fahn S, Marsden D, Calne D, Goldstein M editor(s). Recent developments in Parkinson's disease. Vol. II, New York: Macmillan Healthcare, 1987:201–208.</p>	Olanow 1987
<p>Riopelle RJ, Gawel MJ, Libman I, King DB, McLean DR, Paulseth R, et al. A double-blind study of bromocriptine and L-dopa in de novo Parkinson's disease. Short term results. European Neurology 1988;28 Suppl 1:11–4.</p>	Riopelle 1988
<p>Lees AJ, Frankel J, Eatough V, Stern GM. New approaches in the use of selegiline for the treatment of Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum 1989;126:139–45.</p> <p>Lees AJ. Comparison of therapeutic effects, mortality data of levodopa, levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. BMJ 1995;311:1602–7.</p> <p>Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. BMJ 1993;307:469–72.</p>	UK-PDRG 1993
<p>Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Singer C, Sheldon RN, Cornelius L, et al. Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1993;43(1):21–7.</p>	Weiner 1993