

# Rasagiline: eerste aanwijzingen voor ziektemodificerende effectiviteit bij de ziekte van Parkinson op grond van de nieuwste resultaten van de ADAGIO-studie

## Inleiding

Door een toename van het aantal ouderen met neurodegeneratieve aandoeningen, waaronder de ziekte van Parkinson (ZvP), wordt het effectief behandelen van deze aandoeningen met de dag belangrijker. De belangrijkste symptomen van de ZvP (tremor, bradykinesie en rigiditeit) worden veroorzaakt door een verlies van nigrostriatale dopaminerge neuronen,<sup>1</sup> waardoor het merendeel van de huidige behandelwijzen van de ZvP zich centreert rondom het normaliseren van de dopaminehuishouding in de hersenen. Deze medicijnen zijn hierdoor zeer effectief in het controleren van bewegingsstoornissen, vooral in het vroege stadium van de ziekte. De hoeksteen van de Parkinsonbehandeling is nog altijd levodopa, alhoewel ook dopamineagonisten en catechol-o-methyl transferase (COMT)-remmers zich inmiddels een plaats binnen het therapeutisch regime hebben verworven. Ondanks de vele nieuwe middelen die de laatste jaren beschikbaar zijn gekomen, is er nog een aantal aspecten waar deze nieuwere medicijnen tot op heden nog geen bevredigende oplossing voor konden bieden:<sup>1</sup>

### a. Het vertragen van de ziekteprogressie:

Zolang er nog geen therapie bestaat die de ZvP kan genezen, is elke therapie die neuronen kan beschermen tegen verdere degeneratie en daardoor het ziekteproces kan vertragen of tot stilstand kan brengen, een aanzienlijke stap vooruit;

### b. Het bij langdurige toepassing van levodopa optreden van fluctuaties in motorische functie en dyskinesieën, die moeilijk onder controle te brengen zijn;

### c. Het voorkómen of reduceren van non-motorische complicaties, zoals vermoeidheid, pijn, slaapstoornissen, apathie, depressie en cognitieve stoornissen, als gevolg van het optreden van degeneratie van niet-dopaminerge hersengebieden;

### d. Complexe medicatieschema's met ondermeer optiatiefases, multiële doseringen en combinaties van middelen. Omdat oudere patiënten vaak comorbiditeit

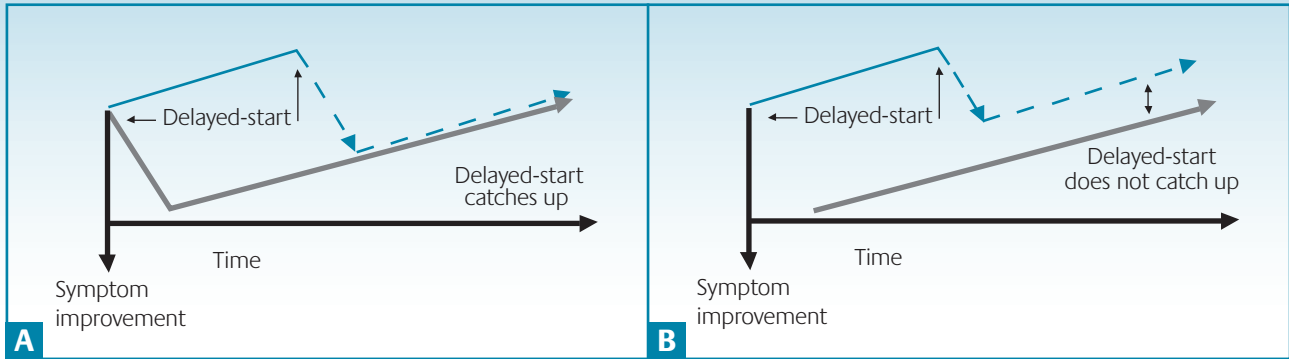
vertonen, waarvoor ook medicijnen worden ingenomen, is een versimpeling van medicatieschema's voor de behandeling van de ZvP welkom.

Een belangrijke vraag is, bij welke patiënten in studieverband een ziektemodificerende werking van een antiparkinson-middel aangetoond kan worden. Op het moment dat de ZvP klinisch manifest wordt, is de hoeveelheid dopamineproducerende neuronen namelijk al met 60-80% afgenomen. Hoe ernstiger de patiënt is aangedaan, hoe groter het tekort aan dopamine en hoe minder 'er te redden valt'. De 'ideale' patiënt is de presymptomatische patiënt, met andere woorden de patiënt die klinisch nog geen patiënt is. Deze patiënten zijn echter moeilijk op te sporen.

Een belangrijke stap in het onderzoek naar een mogelijke ziektemodificerende behandeling bij de ZvP was de 'Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism' (DATATOP)-studie, uitgevoerd in de jaren negentig.<sup>2</sup> In deze studie werd gedurende een jaar het effect van selegiline bij achthonderd patiënten met een milde vorm van de ziekte onderzocht. Vier groepen patiënten ontvingen ofwel selegiline, ofwel tocoferol, ofwel placebo of een combinatie van deze therapieën. Het eindpunt van deze studie werd gevormd door een dusdanige verslechtering dat levodopa nodig werd geacht.

Selegiline is een selectieve remmer van het monoamineoxidase-B (MAO-B) en remt de afbraak van dopamine. Selegiline leek aanvankelijk het starten van levodopa te kunnen uitstellen. Uit verdere analyse bleek echter dat dit resultaat aan niets anders was toe te schrijven dan aan een symptomatisch effect van selegiline op onder andere de motoriek.

Een studieopzet die het mogelijk maakt een symptomatisch effect van het te onderzoeken middel te onderscheiden van een ziektemodificerend effect is het relatief nieuwe 'delayed-start' concept. Deze opzet houdt in dat twee groepen patiënten tegelijk starten met ofwel direct het te



**Figuur 1.** A: Resultaten die uitsluitend een symptomatisch effect van een middel aantonen; dat wil zeggen het middel beïnvloedt de ziekteprogressie niet. B: Resultaten die een vertraging van de ziekteprogressie door het onderzochte middel aantonen (het middel bezit ziektemodificerende effectiviteit).<sup>5</sup>

onderzoeken middel ('early start'), ofwel met placebo. Na een bepaald vast tijdsinterval (de placebogecontroleerde fase) start de placebogroep alsnog met het actieve middel ('delayed start'), waarna beide groepen vervolgens voor een gelijke tijdsperiode behandeld worden (de actieve behandelfase).

Indien het middel louter een symptomatisch effect veroorzaakt, dan zou na verloop van tijd de ernst van de symptomen van de ziekte in de placebogroep (die later met het actieve middel is gestart) gelijk moeten zijn aan die in de eerder gestarte groep (de placebogroep haalt de actieve groep in) (Figuur 1A).

Indien de resultaten echter niet gelijk zijn voor beide groepen (Figuur 1B), dan wordt aangenomen dat dit het gevolg is van verschillen in de startfase. Een dergelijke waarneming zou betekenen dat het middel een effect heeft op het ziektebeloop.

De 'delayed-start' aanpak werd toegepast in een recente fase III studie van de 'Parkinson Study Group': de 'Attenuation of Disease progression with Azilect® Given Once-daily' (ADAGIO)-studie.<sup>3-5</sup> Onlangs werden op het jaarlijkse congres van de 'European Federation of Neurological Societies' (EFNS) de eerste resultaten van deze studie gepresenteerd.

### De ADAGIO studieresultaten tonen aan dat rasagiline (Azilect®) de symptomen verbetert en de ziekteprogressie vertraagt

De gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde ADAGIO-studie is opgezet naar aanleiding van eerdere resultaten van studies naar de effecten van rasagiline bij de ZvP.

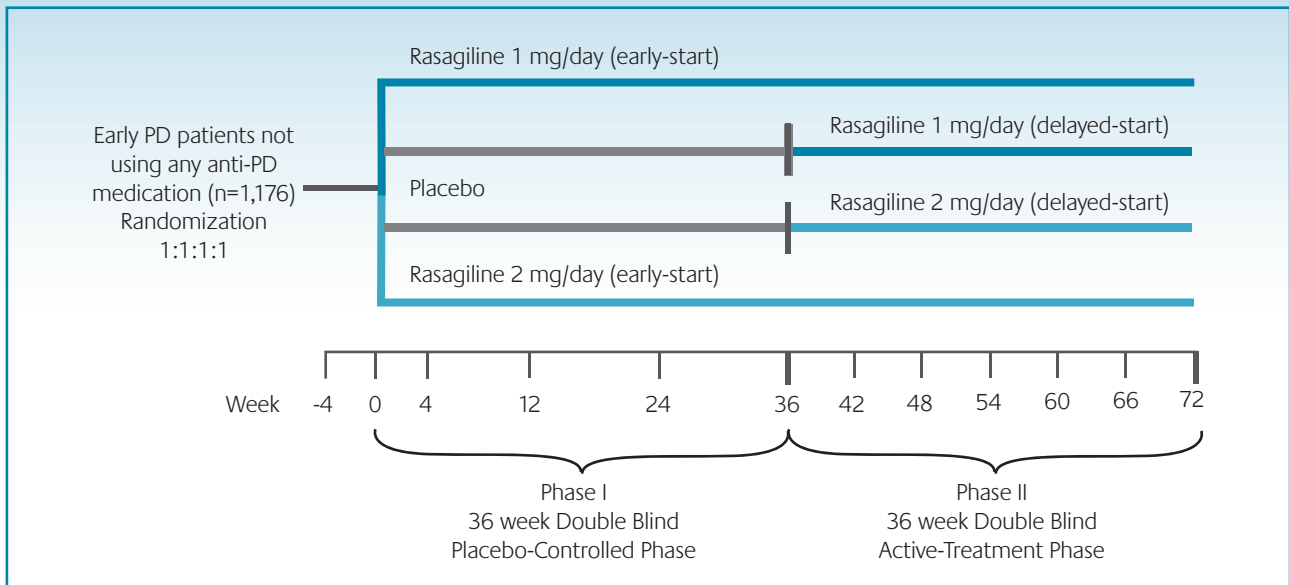
Rasagiline is een tweede generatie, irreversibele, selectieve MAO-B remmer, waarvan is aangetoond dat het effectief symptomen van de ZvP kan reduceren zowel als monotherapie bij vroege stadia van de ZvP als in combi-

natie met levodopa bij gevorderde Parkinson.<sup>6-8</sup> Preklinische studies lieten eerder al zien dat rasagiline ook een anti-apoptotische en neuroprotectieve werking heeft.<sup>9</sup>

Uit de 'Rasagiline Mesylate [TVP-1012] in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients' (TEMPO) fase III studie bleek dat rasagiline effectief is als monotherapie bij vroeg gediagnosticeerde Parkinsonpatiënten.<sup>6</sup> Behandeling met rasagiline in een dosering van zowel 1 als 2 mg/dag resulteerde in een significante verbetering van symptomen bij patiënten die vroeg behandeld werden, vergeleken met patiënten die 6 maanden later startten ('delayed start'). Hoewel deze studie in eerste instantie ontwikkeld was om de symptomatische effectiviteit en veiligheid van rasagiline te bepalen bij patiënten met een vroeg stadium van de ZvP, gaven de resultaten van de 'delayed-start' fase van de TEMPO-studie een eerste indicatie voor de mogelijke rol van rasagiline in het vertragen van de ziekteprogressie.<sup>10</sup> Ook de open-label extensiefase van de TEMPO-studie toonde aan dat patiënten die 6 maanden eerder gestart waren met 1 mg rasagiline per dag op de langere termijn (tot 6 jaar) beter af waren vergeleken met patiënten die later waren gestart met deze behandeling.<sup>11</sup>

### Methode

De ADAGIO-studie is de eerste en grootste prospectieve studie tot op heden verricht onder patiënten met vroege Parkinson die specifiek gericht is op de evaluatie van een ziektemodificerend effect. Voor deze studie zijn 1.176 Parkinsonpatiënten geselecteerd uit 129 centra in 14 landen met een vroege idiopatische vorm van de ZvP met een Hoehn & Yahr score van hoogstens 3 die nooit eerder behandeld was. In de studie werden vier groepen met elkaar vergeleken. Patiënten werden in een 1:1:1:1 ratio gerandomiseerd naar een behandeling gedurende 18 maanden met 1 of 2 mg monotherapie rasagiline per



**Figuur 2.** Schematische weergave van de opzet van de ADAGIO-studie.<sup>5</sup>

dag (vroeg start), of naar een behandeling gedurende 9 maanden met placebo, gevolgd door 9 maanden 1 of 2 mg rasagiline per dag (late start) (Figuur 2).

Tijdens elke visite, uitgezonderd week 4, werden 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-scores, 'Health-Related Quality of Life' (HR-QoL), bijwerkingen en standaard lab-waarden geïnventariseerd.

## Resultaten

Recrutering van patiënten startte in november 2005 en na 13 maanden waren 1.176 patiënten gerandomiseerd (61,1% mannen, gemiddelde leeftijd 62,2±9,6 jaar). Met een gemiddelde ziekteduur van 4,5±4,6 maanden en een baseline UPDRS totaal score van 20,4±8,5 vormt deze bestudeerde patiëntengroep een van de vroegst onderzochte groepen binnen een gecontroleerde gerandomiseerde studie.

Het primaire eindpunt van de studie bestond uit 3 statistische analyses (A, B en C, zie Figuur 3) gebaseerd op de totale UPDRS-scores.

**Analyse A:** Met analyse A werd de snelheid van UPDRS progressie in de placebogecontroleerde fase (week 12 tot 36) tussen de placebo-arm en de rasagiline 1 of 2 mg per dag armen vergeleken. Het berekende resultaat na uitvoering van analyse A voor de 1 mg/dag groep was -0,05 (p=0,013; 95% CI: -0,08, -0,01). Hieruit blijkt dat de placebogroep harder achteruitgaat dan de rasagiline 1 mg groep.

**Analyse B:** Met analyse B werd de gemiddelde verandering in UPDRS-score in week 72 na een vroeg of late start vergeleken met de uitgangswaarden (rasagiline 1 mg/dag:

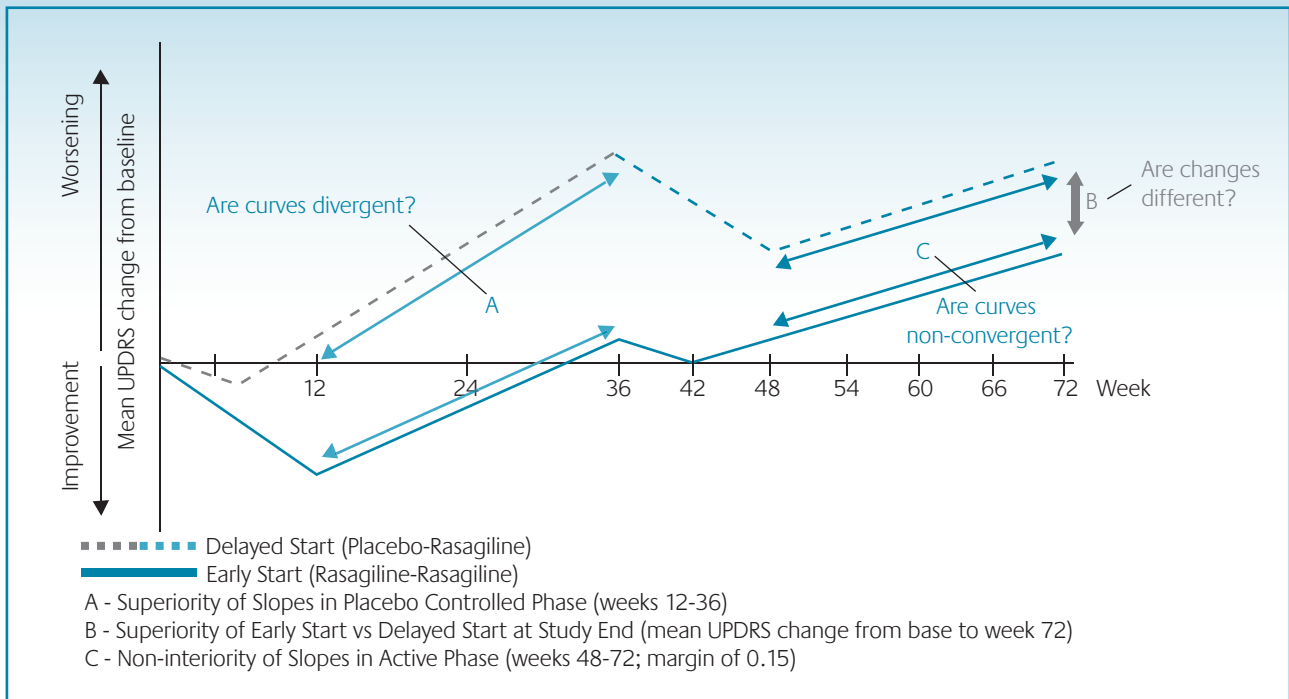
-1,7; p=0,025; 95% CI: -3,15, -0,21).

De minder grote verslechtering van UPDRS-score na een vroeg start, in vergelijking met een late start (zonder dat die laatste groep de groep die vroeger startte 'inhaalt'), geeft aan dat een vroeg start met rasagiline 1 mg/dag een vertragend effect heeft op de ziekteprogressie (en hier dus geen sprake is van louter een symptomatisch effect van rasagiline).

**Analyse C:** In de derde analyse C werd bekeken of de curves gedurende de actieve fase (week 48 tot 72) niet convergent zijn (naar elkaar toelopen). Dit toont aan dat een effect van rasagiline consistent is in de tijd.

Uit de resultaten blijkt dat rasagiline 1 mg/dag voldeed aan alle drie de componenten van het primaire eindpunt. Ook het secundaire eindpunt van de studie (verandering in totale UPDRS-score aan het einde van de placebogecontroleerde fase in vergelijking met de uitgangswaarde) werd gehaald. Na 9 maanden bleek de rasagiline 1 mg/dag groep een significant voordeel van 40 tot 50% te hebben in vergelijking met de placebogroep. Het feit dat alle drie de primaire eindpunten met statistische significantie zijn gehaald levert belangrijk bewijs voor de mogelijke ziektemodificerende eigenschappen van rasagiline bij vroeg ZvP.

Primaire analyse van de 2 mg/dag arm liet in de eerste 9 maanden significante voordelen zien van de rasagiline-behandeling in vergelijking met placebo (analyse A). Dit positieve effect van rasagiline werd echter niet meer teruggevonden aan het einde van de actieve be-



**Figuur 3.** Resultaten van de ADAGIO-studie: schematische weergave van de drie statistische analyses A, B en C.<sup>5</sup>

handelfase, omdat analyse B geen significant verschil in UPDRS-score aantoonde. Deze uitkomsten geven aan dat rasagiline 2 mg/dag mogelijk alleen leidt tot een symptomatisch effect en niet tot een ziektemodificerend effect, zoals wel geconstateerd werd voor rasagiline 1 mg/dag. Uit dit resultaat kan afgeleid worden dat de dosering mogelijk een belangrijke rol speelt. Aanvullend onderzoek is echter nodig om de exacte mechanismen hierachter te begrijpen.

In de ADAGIO-studie werd tevens de tolerantie van rasagiline geëvalueerd; *Tabel 1* geeft een overzicht van alle belangrijke bijwerkingen die in de placebogecontroleerde

de fase van de studie zijn gerapporteerd. De belangrijkste bijwerkingen hebben slechts een lage incidentie en deze waarden zijn vergelijkbaar met placebo. Hiermee blijkt rasagiline een goed getolereerde behandeling voor de ZvP te zijn.

### Conclusies

Een belangrijk thema in het huidige onderzoek naar de ZvP is neuroprotectie en de vraag of het beloop van de ziekte beïnvloed kan worden. De ADAGIO-studie was speciaal ontworpen om een mogelijk ziektemodificerend effect van rasagiline te kunnen onderscheiden van enkel een symptomatisch effect.

**Tabel 1.** ADAGIO placebogecontroleerde fase: samenvatting van de belangrijkste bijwerkingen.<sup>3</sup>

	Placebo (n=595) N (%)	Rasagiline 1 mg (n=288) N (%)	Rasagiline 2 mg (n=293) N (%)
Misselijkheid / Overgeven	22 (3,7)	11 (3,8)	6 (2,0)
Hypertensie	23 (3,9)	5 (1,7)	7 (2,4)
Orthostatische hypotensie	5 (0,8)	2 (0,7)	1 (0,3)
Hallucinaties	1 (0,2)	-	1 (0,3)
Hypersexualiteit	-	-	1 (0,3)
Slaapstoornissen	9 (1,5)	-	5 (1,7)
Bijwerkingen die hebben geleid tot stoppen studiedeelname	17 (2,9)	9 (3,1)	11 (3,8)

Nooit eerder is een prospectieve gerandomiseerde studie van dergelijke omvang uitgevoerd onder Parkinsonpatiënten. Voor het eerst zijn nu voor een antiparkinson therapie ziektemodificerende eigenschappen aangetoond in een gedegen groots opgezette klinische studie. Vroege behandeling met 1 mg rasagiline per dag bij patiënten in een zeer vroeg stadium van de ZvP blijkt de ziekteprogressie significant te kunnen vertragen (een effect dat niet werd bereikt wanneer later werd gestart met de medicatie en dat tenminste 18 maanden aanhield). De resultaten van de ADAGIO-studie geven eveneens aan dat vroeg inzetten van de behandeling met 1 mg rasagiline per dag - zo vroeg mogelijk na het stellen van de diagnose - leidt tot betere uitkomst op langere termijn, vergeleken met het later starten van de behandeling.

## Referenties

1. Stocchi F. Rasagiline: defining the role of a novel therapy in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Clin Pract* 2006;60:2:215-21.
2. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-83.
3. Rascol O, Olanow CW for the ADAGIO investigators. Gepresenteerd tijdens het 12e EFNS congres, augustus 2008, Madrid. Abstract LB105.
4. Olanow CW, Hauser R, Jankovic J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): rationale, design, and baseline characteristics. *MDS* 2008 (In press).
5. Rascol O, Olanow CW. Poster gepresenteerd tijdens het 12e EFNS congres, augustus 2008, Madrid. Poster P1357.
6. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43.
7. 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;62:241-48.
8. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, 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. *Lancet* 2005;365:947-54.
9. Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MBH. Induction of neurotrophic factors GDNF and BDNF associated with the mechanism of neurorescue action of Rasagiline and ladostigil. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1053:348-55.
10. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-6.
11. Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Rasagiline: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *Drugs* 2007;67:1725-47.

