

Ziekte van Parkinson, levodopagebruik en het risico op melanoom

Hazel Hummels ^a, Lotte Sebek ^b, Wijnand Rutgers ^c,
Petra Harms ^d, Ithamar Brinkman ^{e*} en Marianne
Luinstra ^f

^a Stagiair, afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen in het kader van opleiding Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Thans: openbaar apotheker Apotheek Themmen, Assen en Service Apotheek Emmen, Emmen.

^b Stagiair, afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen in het kader van opleiding Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Thans: ziekenhuisapotheker i.o., Erasmus MC, Rotterdam.

^c Neuroloog, afdeling Neurologie en Klinische Neurofysiologie, Martini Ziekenhuis Groningen.

^d Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Martini Ziekenhuis Groningen.

^e Ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen.

^f Ziekenhuisapotheker i.o., afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen.

* Correspondentie: i.brinkman@mzh.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Hummels H, Sebek L, Rutgers W, Harms P, Brinkman I, Luinstra M. Ziekte van Parkinson, levodopagebruik en het risico op melanoom. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1635.

Kernpunten

- Uit deze literatuurstudie bleek dat levodopagebruik het risico op het krijgen van een melanoom niet significant verhoogt.
- Wel werd een bi-directionele relatie gezien tussen de ziekte van Parkinson en het maligne melanoom.
- Op grond van deze resultaten lijkt het verstandig parkinsonpatiënten alert te maken op het relatief verhoogde risico op het ontstaan van een melanoom.

Inleiding

In 1969 kwam levodopa internationaal op de markt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson [1]. Tot op heden is levodopa het meest effectieve geneesmiddel bij deze progressieve, neurodegeneratieve ziekte [2]. In Nederland is het geneesmiddel uitsluitend verkrijgbaar in combinatie met een decarboxylaseremmer: carbidopa of benserazide.

“Heb ik een verhoogde kans op het ontstaan van huidkanker als ik levodopa gebruik?”, vroeg een patiënte met

ABSTRACT

Parkinson's disease, levodopa use and the risk of melanoma
BACKGROUND

Changes in melanin concentration in the melanocytes of the skin play an important role in the genesis of skin cancer, while in Parkinson's disease a reduction occurs of the amount of neuromelanin (the form of melanin in the substantia nigra). Melanin thus plays a role in both illnesses, but the exact connection between both diseases is still unknown.

OBJECTIVE

To define the risk of developing malignant melanoma as a possible side effect of levodopa use in patients with Parkinson's disease.

DESIGN AND METHODS

Literature review using PubMed.

RESULTS

We found no evidence of a significantly increased risk of developing melanoma due to levodopa use. However, there is a bi-directional relationship between Parkinson's disease and malignant melanoma.

CONCLUSION

Based on this literature study we suggest to alert Parkinson patients to the increased risk of melanoma.

de ziekte van Parkinson aan een neuroloog in het Martini Ziekenhuis te Groningen. Omdat het antwoord niet goed kon worden geformuleerd met behulp van bijsluiters van verschillende levodopa-fabrikanten, werd de vraag door- gespeeld aan een van de ziekenhuisapothekers. In de apo- theek bleek er ook geen eenduidig antwoord te zijn, mede door de tegenstrijdige informatie op informatieve websites als de KNMP Kennisbank en het Farmacotherapeutisch Kompas. Wij startten daarom een literatuuronderzoek om opheldering te krijgen over het mogelijk verhoogde risico op het ontstaan van een maligne melanoom bij gebruik van levodopa. We verzamelden artikelen uit de database PubMed met de zoektermen ‘levodopa’, ‘antiparkinson agents’, ‘Parkinson disease’, ‘melanoma’ en ‘skin cancer’. Daarnaast vonden we een aantal artikelen via verwijzingen in eerder gevonden artikelen.

Levodopa en melanomen

In 1972 hebben Skibba e.a. voor het eerst een relatie gesuggereerd tussen het gebruik van levodopa bij de

ziekte van Parkinson en het ontstaan van een melanoom [3]. Hierna verschenen meer publicaties over levodopa als mogelijke risicofactor voor het ontstaan van melanomen en het stimuleren van hun groei [4-7]. Ook het Farmacotherapeutisch Kompas suggereert een verband tussen het gebruik van levodopa en het ontstaan van melanomen. Daarnaast adviseert deze informatieve website een regelmatige controle op melanoom tijdens de behandeling van de ziekte van Parkinson [8].

De verklaring voor het verband tussen het gebruik van levodopa en het ontstaan van een melanoom staat niet vast. Uit onderzoek blijkt dat het enzym tyrosinehydroxylase, naast dopamine, ook melanine vormt uit levodopa [9]. Veranderingen in de melanineconcentratie in de melanocyten van de huid spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van huidkanker, terwijl bij de ziekte van Parkinson een vermindering optreedt van het neuromelaninegehalte, de vorm van melanine die voorkomt in de substantia nigra. Melanine speelt dus een belangrijke rol bij het ontstaan van beide ziekten, maar de manier waarop is nog onbekend [10].

De genoemde studies zijn terughoudend met het leggen van een causaal verband tussen levodopagebruik en maligne melanoom. Deze terughoudendheid komt voornamelijk voort uit de grote variatie tussen de casus die besproken worden in de artikelen. De periode tussen de initiatie van de behandeling met levodopa en de diagnose van een maligne melanoom loopt uiteen van drie weken tot zeventien jaar in de review van Pfützner en Przybilla [7]. Daarnaast zijn de doseringen van levodopa zeer verschillend en wordt het geneesmiddel al dan niet gecombineerd met decarboxylaseremmers als carbidopa en benserazide, waardoor een goede vergelijking tussen de casus moeilijk is. Recentere reviews rapporteren eerder een co-incidentele relatie dan een causaal verband [11,12]. Daarnaast beschrijven Olsen e.a. in een *nested case-control study* met een follow-upperiode van 1977 tot 2002 geen effect van levodopa op het risico op het ontstaan van maligne melanomen met een *odds ratio* van 1,0 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 0,8-1,3) [13].

Ziekte van Parkinson en melanomen

De studie van Olsen e.a. is onderdeel van een grote Deense cohortstudie waaraan 14.088 parkinsonpatiënten deelnamen, die tussen 1977 en 1998 werden gediagnosticeerd met de ziekte. De follow-up liep van de dag van diagnose tot de overlijdensdatum of 31 december 1999. Alhoewel het verband tussen levodopa en het ontstaan van een melanoom werd ontkracht, vonden de auteurs wel een positieve associatie tussen de ziekte van Parkinson en maligne melanoom, met een gestandaardiseerde incidentieratio van 1,95 (BI95 1,4-2,6) [13]. Dit betekent dat parkinsonpatiënten een bijna twee keer zo groot risico hebben op het krijgen van een maligne melanoom als de algemene populatie. Inzelberg e.a. ontdekten een hogere melanoomprevalentie bij parkinsonpatiënten dan bij de algemene Israëlische populatie [14]. Een grootschalige Amerikaanse prospectieve

klinisch-pathologische studie vond een tweevoudig verhoogde prevalentie van invasieve melanomen bij Amerikaanse parkinsonpatiënten ten opzichte van de algemene Amerikaanse populatie [15]. Deze studie vond geen statistisch significant verschil in levodopagebruik tussen melanoom- en niet-melanoompatiënten. Daarnaast bevestigen de reviews van Inzelberg e.a. en van Ferreira e.a. de relatie tussen de ziekte van Parkinson en het ontstaan en/of het stimuleren van een melanoom [16,17]. Ook de Engelse cohortstudie van Ong e.a. en de NET-PD-studie van Constantinescu e.a. vonden een verhoogde kans op het ontstaan van een melanoom bij parkinsonpatiënten [18,19]. Het verband wordt bevestigd door Bajaj e.a. die in een subanalyse van acht artikelen over het verband tussen het optreden van een maligne melanoom en de ziekte van Parkinson een relatief risico vonden van 1,56 (BI95 1,27-1,91) [20].

Het bewijs voor een verband tussen de twee aandoeningen betekent niet dat de behandeling van de ziekte van Parkinson het risico op een melanoom vergroot. De ziekte van Parkinson komt relatief vaak voor, maar in veel artikelen zijn niet meer dan tien patiënten met de combinatie van de ziekte van Parkinson en melanoom geïncludeerd. Liu e.a. voegden in een meta-analyse de gegevens van meerdere artikelen samen om de bewijskracht van de mogelijke associatie te versterken. In deze analyse zijn de benoemde bovenstaande studies niet meegenomen. Ze vonden een bi-directionele associatie tussen de ziekte van Parkinson en het maligne melanoom met een gepoolde *odds ratio* van 1,80 (BI95 1,50-2,16) [21]. Dit houdt in dat er een significant verhoogd risico is op het ontstaan van een melanoom nadat de ziekte van Parkinson is gediagnosticeerd en dat patiënten met een maligne melanoom een significant verhoogde kans hebben op het krijgen van de ziekte van Parkinson.

Herrero Hernández suggereert een mogelijk biologisch verband tussen de twee ziektebeelden en impliceert dat er een verband bestaat tussen de genen die de pigmentatie reguleren en de twee aandoeningen [22]. Dong e.a. en Meng e.a. ontkrachten deze genetische associatie die Herrero Hernández beschrijft [22-24]. Meng e.a. vonden geen significant verhoogd risico op het krijgen van een melanoom bij parkinsonpatiënten die verschillende met de ziekte van Parkinson geassocieerde *single nucleotide polymorphisms* in hun genetisch profiel hadden [24]. Dong e.a. onderzochten ook het verband tussen de twee ziektebeelden in twee grote onafhankelijke databases en vonden geen genetische relatie tussen de ziekte van Parkinson en het ontstaan van een melanoom [23]. In een andere studie wordt een rol verondersteld voor het eiwit alfa-synucleïne bij het ontstaan van zowel een melanoom als de ziekte van Parkinson [25].

Recent onderzoek legt de focus op het Parkin-gen (PARK). Dit tumorsuppressorgen, dat frequent gemuteerd is bij patiënten met de ziekte van Parkinson, speelt mogelijk een rol bij de relatie tussen de twee ziektebeelden [26-28]. Uit deze studies blijkt dat onderzoek naar de genetische

relatie zeer actueel is. Desalniettemin is meer onderzoek noodzakelijk om harde conclusies te kunnen trekken over de gezamenlijke risicofactoren.

Conclusie en aanbevelingen

We vinden geen significant verhoogd risico op het krijgen van een melanoom als gevolg van levodopagebruik. Wel lijkt een bi-directionele relatie te bestaan tussen de ziekte van Parkinson en maligne melanoom. Op grond van deze literatuurstudie lijkt het verstandig om parkinsonpatiënten op de hoogte te stellen van het relatief verhoogde risico op het ontstaan van een melanoom.

Ondanks de stijgende incidentie komen invasieve melanomen nog steeds niet veelvuldig voor. Desalniettemin is het belangrijk om informatie over het herkennen van een melanoom actief beschikbaar te stellen aan parkinsonpatiënten. Daarnaast moet top-tot-teenscreening bij een dermatoloog worden overwogen voor patiënten met een verhoogd risico op een melanoom, door bijvoorbeeld een licht huidtype of zonverbranding. ■

Literatuur

- Levodopa/Carbidopa/Entacapon. In: Apotheek.nl [internet]. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2015 [geraadpleegd 2015 dec 15]. <http://www.apotheek.nl/producten/levodopa-carbidopa-entacapon>.
- Levodopa/carbidopa/entacapon. In: Farmacotherapeutisch Kompas [internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2015 [geraadpleegd 2015 dec 15]. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/l/levodopa_carbidopa_entacapon.asp.
- Skibba JL, Pinckley J, Gilbert EF, Johnson RO. Multiple primary melanoma following administration of levodopa. *Arch Pathol.* 1972 Jun;93(6):556-61.
- Kocher AS. Development of malignant melanoma after levodopa therapy for Parkinson's disease. Report of a case and review of the literature. *Am J Med.* 1985 Jul;79(1):119-21.
- Rampen FH. Levodopa and melanoma: three cases and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Jun;48(6):585-8.
- Haider SA, Thaller VT. Lid melanoma and parkinsonism. *Br J Ophthalmol.* 1992 Apr;76(4):246-7.
- Pfützner W, Przybilla B. Malignant melanoma and levodopa: is there a relationship? Two new cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Aug;37(2 Pt 2):332-6.
- Levodopa/carbidopa. In: Farmacotherapeutisch Kompas [internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2015 [geraadpleegd 2015 dec 15]. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/l/levodopa_carbidopa.
- Fiala KH, Whetteckey J, Manyam BV. Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: causality or coincidence? *Parkinsonism Relat Disord.* 2003 Aug;9(6):321-7.
- Pan T, Li X, Jankovic J. The association between Parkinson's disease and melanoma. *Int J Cancer.* 2011 May 15;128(10):2251-60.
- Zanetti R, Loria D, Rosso S. Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Res.* 2006 Jun;16(3):201-6.
- Olsen JH, Tangerud K, Wermuth L, Frederiksen K, Friis S. Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma. *Mov Disord.* 2007 Jul 15;22(9):1252-7.
- Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Møller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer.* 2005 Jan 17;92(1):201-5.
- Inzelberg R, Rabey JM, Melamed E, et al. High prevalence of malignant melanoma in Israeli patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2011 Aug;118(8):1199-207.
- Bertoni JM, Arlette JP, Fernandez HH, et al. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study. *Arch Neurol.* 2010 Mar;67(3):347-52.
- Inzelberg R, Israeli-Korn SD. The particular relationship between Parkinson's disease and malignancy: a focus on skin cancers. *J Neural Transm (Vienna).* 2009 Nov;116(11):1503-7.
- Ferreira JJ, Neutel D, Mestre T, et al. Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Jan 30;25(2):139-48.
- Ong EL, Goldacre R, Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(14):2456-62.
- Constantinescu R, Elm J, Auinger P, et al. Malignant melanoma in early-treated Parkinson's disease: the NET-PD trial. *Mov Disord.* 2014 Feb;29(2):263-5.
- Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2010 May;21(5):697-707.
- Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology.* 2011 Jun 7;76(23):2002-9.
- Herrero Hernández E. Pigmentation genes link Parkinson's disease to melanoma, opening a window on both etiologies. *Med Hypotheses.* 2009 Mar;72(3):280-4.
- Dong J, Gao J, Nalls M, et al. Susceptibility loci for pigmentation and melanoma in relation to Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2014 Jun;35(6):1512.e5-10.
- Meng S, Song F, Chen H, et al. No association between Parkinson disease alleles and the risk of melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Jan;21(1):243-5.
- Matsuo Y, Kamitani T. Parkinson's disease-related protein, α -synuclein, in malignant melanoma. *PLoS One.* 2010 May 5;5(5):e10481.
- Hu H, Kannengiesser C, Lesage S, et al. PARKIN inactivation links Parkinson's disease to melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Dec 17;108(3).
- Inzelberg R, Samuels Y, Azizi E, et al. Parkinson disease (PARK) genes are somatically mutated in cutaneous melanoma. *Neurol Genet.* 2016 Apr 13;2(3):e70.
- Levin L, Srour S, Gartner J, et al. Parkin somatic mutations link melanoma and Parkinson's disease. *J Genet Genomics.* 2016 Jun 20;43(6):369-79.