

## MEDICAMENTEUZE AANPAK VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

- Reeds in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson hebben patiënten omwille van functionele beperkingen een symptomatische behandeling nodig. Hiervoor worden levodopa (op de eerste plaats bij oudere patiënten of patiënten met meer ernstige symptomen), dopamine-agonisten, MAO-B-inhibitoren of anticholinergica gebruikt. Ook wanneer gestart wordt met een ander geneesmiddel dan levodopa, zal in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten worden toegevoegd.
- In een gevorderd stadium hebben patiënten motorische complicaties ten gevolge van de chronische levodopabehandeling. Men tracht deze in eerste instantie tegen te gaan door de dagdosis levodopa in meer frequente giften toe te dienen, of door aan levodopa, een dopamine-agonist of eventueel een MAO-B-inhibitor, een COMT-inhibitor of een anticholinergicum te associëren.
- In de loop van de ziekte treden bij vele parkinsonpatiënten psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen, depressie en dementie. Om dit te bestrijden tracht men in de eerste plaats eventuele uitlokkende factoren aan te pakken, en de dosis van de antiparkinsonmedicatie te verlagen. De plaats van antipsychotica, antidepressiva en cholinesterase-inhibitoren is beperkt.

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening, veroorzaakt door een geleidelijke vermindering van de dopaminerge transmissie in de basale ganglia. De *motorische symptomen*, op basis waarvan de diagnose wordt gesteld, zijn het meest karakteristiek: bewegingsarmoede/traagheid (akinesie/hypokinesie), tremor, rigiditeit en gestoorde houdingsreflexen. *Niet-motorische symptomen* zoals autonome stoornissen (o.a. orthostatische hypotensie, obstipatie) en psychische problemen (vooral depressie, psychotische verschijnselen, cognitieve stoornissen) kunnen zich evenwel gedurende het hele verloop ontwikkelen. Voor geen enkel geneesmiddel is een neuroprotectief effect vastgesteld. De behandeling is dan ook gericht op de symptoomcontrole en het verbeteren van de levenskwaliteit.

In de Folia van mei 2003 werd een stand van zaken over de medicamenteuze behan-

deling van de ziekte van Parkinson gegeven. Het artikel in dit nummer is een update. De volgende indeling wordt hier gebruikt.

- Behandeling in een *vroeg stadium*: patiënten met functionele beperkingen bij wie symptomatische behandeling noodzakelijk is.
- Behandeling in een *gevorderd stadium*: patiënten die ten gevolge van de chronische levodopabehandeling motorische complicaties hebben ontwikkeld.

Er wordt ook aandacht besteed aan de aanpak van de psychische problemen.

Voor meer details over de antiparkinsonmiddelen, o.a. i.v.m. ongewenste effecten en interacties, verwijzen we naar het Gemecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 10.6., editie 2012).

### Behandeling in een vroeg stadium

Als startbehandeling kan één van de volgende geneesmiddelen in monotherapie worden gebruikt: levodopa (steeds in combinatie met een perifere dopa-decarboxy-

lase-inhibitor), een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een anticholinergicum. Indien gestart wordt met een ander geneesmiddel dan levodopa, zal in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten worden toegevoegd.

- *Levodopa* wordt vooral als eerste keuze beschouwd bij patiënten boven de 60 à 70 jaar (afhankelijk van hun conditie), frêle patiënten, patiënten met comorbiditeit en patiënten met meer ernstige symptomen. De dosis levodopa dient zo laag mogelijk te worden gehouden om het risico van motorische complicaties (zie verder) te verminderen. De dosering bedraagt: 100 à 150 mg levodopa per dag in 3 giften, geleidelijk op te drijven in functie van het antwoord tot max. 2 g per dag in 3 of meer giften. Preparaten met verlengde vrijstelling zijn niet doeltreffender dan preparaten met normale vrijstelling, en vertragen het ontstaan van motorische ontwikkelingen niet; ze kunnen 's avonds worden gebruikt om nachtelijke akinesie te voorkomen.

- *De dopamine-agonisten* worden vooral als eerste keuze toegepast bij patiënten jonger dan 60 jaar. Ze werken minder snel in dan levodopa, en hun effect op de motorische symptomen is wat geringer. De dosis moet traag worden opgedreven. De dopamine-agonisten geven vergeleken met levodopa een lager risico van motorische complicaties, maar ze geven meer orthostatische hypotensie, oedemen en neuropsychiatrische ongewenste effecten [in verband met plotse slaapaanvallen, zie Folia februari 2003; in verband met compulsief gedrag zoals gokverslaving en hyperseksualiteit, zie Folia september 2007]. De niet-ergotderivaten pramipexol en ropinirol verdienen de voorkeur omdat er geen risico is van inflammatoire fibroti-

sche reacties (zoals hartkleplijden) zoals met de ergotderivaten bromocriptine en pergolide [Permax® (op basis van pergolide) is in België niet meer beschikbaar]. Rotigotine, een niet-ergot derivaat beschikbaar onder vorm van transdermale pleister, is geen eerste keuze: in het beginstadium van de ziekte bleek rotigotine minder doeltreffend dan ropinirol [zie Folia januari 2010; de specialiteit op basis van rotigotine wordt niet terugbetaald door het RIZIV, situatie op 01/06/2012].

- *De MAO-B-inhibitoren* selegiline en rasagiline in monotherapie maken het mogelijk het gebruik van levodopa uit te stellen (volgens de studies met 4 à 9 maanden) of de bestaande dosis levodopa te verlagen. Ze zijn echter minder werkzaam dan levodopa of de dopamine-agonisten. Vooral met selegiline kan door de vorming van amfetamine-achtige metabolieten, slaperigheid optreden, en inname 's avonds moet vermeden worden. Er zijn zeldzame rapporten van serotoninesyndroom bij gelijktijdige behandeling met serotoninerge stoffen, vooral SSRI's [zie ook "Ongewenste effecten" in de Inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium].

- *De anticholinergica* (biperideen, procyclidine, trihexyfenidyl) zijn geen eerste keuze gezien hun beperkte doeltreffendheid en het risico van cognitieve ongewenste effecten, zeker bij ouderen [zie ook "Ongewenste effecten" in de inleiding van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. Ze kunnen gebruikt worden bij jonge patiënten met ernstige tremor en om de speekselvloed die gepaard gaat met de ziekte tegen te gaan.

- Het gebruik van *amantadine* in het beginstadium van de ziekte is weinig onderbouwd, en het heeft slechts een beperkte

plaats. Amantadine is niet meer beschikbaar in België, wel nog in de ons omringende landen.

### **Behandeling in een gevorderd stadium**

- Na 2 tot 3 jaar levodopagebruik treden vaak motorische complicaties op; na 4 à 6 jaar heeft ongeveer 40% van de patiënten deze motorische complicaties; ze zijn veel minder frequent met de dopamine-agonisten.

- *Wearing-off* (“eind van dosis-verslechtering”): geleidelijk en progressief afnemen van de werkingsduur van een dosis levodopa; de symptomen van de ziekte treden opnieuw op vóór de inname van de volgende dosis, in het bijzonder 's nachts of bij het ontwakken.
  - *On-off*-fenomeen: onvoorspelbare fasen van verbeteren van motoriek (*on*-fase) en van verslechteren van motoriek, met bradykinesie en hypotonie (*off*-fase).
  - Dyskinesie: onwillekeurige bewegingen in de *on*-fase of bij de overgang van de *off*- naar de *on*-fase. Meestal treedt de dyskinesie op bij de piekplasmaspiegels, met hoge cerebrale dopamineconcentraties.
- Men tracht de motorische complicaties tegen te gaan als volgt.
- De dagdosis levodopa in meer frequente giften toedienen; bij “eind van dosis-verslechtering” kan het nodig zijn de totale dagdosis te verhogen, en deze te verdelen in 4 à 6 giften of meer.
  - Overschakelen op een preparaat op basis van levodopa met vertraagde vrijstelling, maar het bijkomend voordeel daarvan lijkt beperkt.
  - Associëren aan levodopa van een ander antiparkinsonmiddel, vooral een

*dopamine-agonist*. Toevoegen van een dopamine-agonist (bij voorkeur een niet-ergotderivaat) laat toe de *off*-fase met ongeveer 1,5 uur per dag te verkorten, maar er zijn meer ongewenste effecten zoals dyskinesieën, hypotensie en hallucinaties. Eventueel kan aan levodopa een *MAO-B-inhibitor* of een *COMT-inhibitor* (entacapon, tolcapon) worden toegevoegd. Tolcapon is hepatotoxisch, en mag slechts gebruikt worden na falen van entacapon en mits regelmatige controle van de leverfunctie. Door toevoegen van een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor wordt de *off*-fase met ongeveer 1 uur per dag verkort.

- Een snel oplosbaar levodopa-preparaat kan gebruikt worden om bij bestaan van een *on-off*-fenomeen, de *off*-fase te onderbreken of een vertraagd aanslaan van de medicatie (*delayed on*) aan te pakken.
  - *Anticholinergica* kunnen eventueel worden geassocieerd aan levodopa bij patiënten met refractaire tremor of bradykinesie.
  - *Amantadine* wordt door sommigen voorgesteld in combinatie met levodopa om de dyskinesieën te verminderen, maar dit is weinig onderbouwd.
  - *Apomorfine* is een krachtige dopamine-agonist die subcutaan, intermitterend of continu via een infuus pompje, wordt toegepast bij ernstige en/of frequente therapieresistente *off*-fasen. Apomorfine is beschikbaar als geprefabriceerd geneesmiddel (amp. met 5 of 10 mg apomorfine / 1 ml).
  - *Levodopa* (in combinatie met carbidopa) is ook beschikbaar als intestinale gel voor continue toediening via een dunnedarmsonde, na falen van de andere behandelingen. Het gaat om een duur geneesmiddel dat het sta-tuut heeft van weesgeneesmiddel.

## Aanpak van de psychische problemen

In de loop van de ziekte treden frequent psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen (meest frequent visuele hallucinaties), depressie en cognitieve stoornissen. Deze symptomen kunnen deels te wijten zijn aan de antiparkinsonmedicatie. Naast de aanpak van eventuele uitlokkende factoren (bv. infectie, dehydratie...), moet daarom ook getracht worden de dosis van de medicatie te verlagen; men probeert eerst de anticholinergica en amantadine af te bouwen, daarna eventueel de MAO-B-inhibitoren en de dopamine-agonisten, en pas in laatste instantie levodopa. Plots stoppen van antiparkinsonmiddelen dient te worden vermeden, gezien het (geringe) risico van malign neurolepticasyndroom, vooral bij stoppen van levodopa. Wanneer desondanks de psychische problemen nog steeds hinderlijk zijn, kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden maar het effect is beperkt.

-Voor de behandeling van acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson is er enkel voor *clozapine* evidentie van doeltreffendheid zonder verergering van de parkinsonsymptomen, maar de ongewenste effecten (met name hematologische en cardiovasculaire problemen) beperken het gebruik; een behandeling met clozapine moet gestart worden in gespecialiseerd milieu en nauwgezet worden opgevolgd. Voor andere antipsychotica die zijn onderzocht (*olanzapine*, *quetiapine*, *risperidon*) is de evidentie schaars of tegenstrijdig, en werd verergering van de parkinsonsymptomen beschreven.

- Er is slechts weinig evidentie van doeltreffendheid van *antidepressiva* in het kader van depressie bij parkinsonpatiënten. Ook zijn er geen duidelijke gegevens die toelaten een keuze te maken: nadelen van de tricyclische antidepressiva zijn vooral hun anticholinerg effect en het

uitlokken van orthostatische hypotensie; nadeel van de SSRI's is de mogelijke verergering van de parkinsonsymptomen door de extrapyramidale ongewenste effecten. In verband met het risico van serotoninesyndroom in combinatie met een MAO-B-inhibitor, zie hoger.

- De doeltreffendheid van de *cholinesterase-inhibitoren* bij de behandeling van demantie bij parkinsonpatiënten lijkt beperkt, en ongewenste effecten zoals beven en verergering van de motorische symptomen beperken het gebruik.

## Enkele referenties

- Anonymous. National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE clinical guideline 35, juni 2006 (via [www.nice.org.uk/CG035](http://www.nice.org.uk/CG035))
- Anonymous. Traitement de la maladie de Parkinson.
  - Première partie. D'abord une monothérapie par lévodopa ou agoniste dopaminergique. *La Revue Prescrire* 2011;31:200-5
  - Deuxième partie. Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa. *La Revue Prescrire* 2011;31:273-9
  - Troisième partie. Troubles psychiques: optimiser le traitement antiparkinsonien en cherchant un compromis. *La Revue Prescrire* 2011;31:441-4
- Clarke CE en Moore AP. Parkinson's disease. *BMJ Clin Evid* 2007;12:1203 (zoekdatum november 2006)
- Lees AJ, Hardy J en Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet* 2009;373:2055-66