

# geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

**Redactieraad:** Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Rotterdam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr 23

6 december 1968.

## ANTIPARKINSONPREPARATEN VANDAAG EN MORGEN\*

De farmacotherapeutische behandeling van zowel morbus Parkinson (ideopatische paralysis agitans) als van het met dit ziektebeeld overeenkomende symptomencomplex, dat door bepaalde oorzaken zoals encefalitis, arteriosclerose, tumor cerebri of geneesmiddelen wordt opgewekt (Parkinsonisme), heeft vaak onbevredigende resultaten.

Bij morbus Parkinson kan in vele gevallen met stereotactische methoden (veelal thalamotomie) operatief verbetering van de tremoren en de stijfheid worden bereikt, doch de resultaten zijn vaak van voorbijgaande aard. Andere symptomen van de ziekte van Parkinson, zoals akinesie, pro- en retropulsie, evenwichtsverlies, houdingsafwijkingen en moeilijkheden met de spraak kunnen langs operatieve weg niet merkbaar worden gewijzigd.

*Geneesmiddelen die thans in gebruik zijn.*

Tot de meest gebruikte geneesmiddelen behoren stoffen met centrale anticholinergische werking; ook antidepressiva worden toegepast.

*Anticholinergica.* De geneesmiddelen met centrale anticholinergische werking zijn bij de meeste patiënten weinig effectief.

De synthetische anticholinergica hebben boven de natuurlijke alcaloïden het voordeel, dat zij overwegend een centrale anticholinergische werking vertonen en in mindere mate een perifere.

Algemeen gebruikte geneesmiddelen uit de groep der anticholinergica zijn o.a. biperideen en de piperidines, zoals trihexyfenidylhydrochloride en de daarvan afgeleide verbindingen, bijv. procyclidine. Deze stoffen vertonen niet alleen in farmacologische en klinische werking, maar ook in chemische structuur, veel overeenkomst. De belladonna-alcaloïden atropine en scopolamine worden nog wel gebruikt, maar het synthetische benzatropine-methaansulfonaat, dat dezelfde werking vertoont, wordt vaker toegepast. Ter behandeling van morbus Parkinson en Parkinsonisme worden ook andere stoffen, die een min of meer anticholinergische werking hebben, toegepast (1) zoals het antihistaminicum difenhydramine. Tot de stoffen met zowel een antihistaminewerking als een anticholinergische werking behoort orfenadrine. Van de fenothiazinederivaten worden profenammine en di-ethazine gebruikt. Genoemde stoffen worden of enkelvoudig of in combinatie toegepast.

\*Ontleend aan: The Medical Letter, 10, (1968), 70.

-91-

In het algemeen is er geen reden één van deze preparaten bij een initiële behandeling te prefereren; het kan evenwel blijken, dat sommige patiënten op enkele van deze stoffen duidelijk beter reageren dan op andere. Gewoonlijk kan men een therapeutisch effect door de toediening van antiparkinsongeneesmiddelen niet bereiken zonder daarbij tevens enige onaangename fysieke en psychische reacties te aanvaarden. Anticholinergica moeten zeer zorgvuldig worden gedoseerd, ten einde verstoringen van de psyche binnen aanvaardbare grenzen te houden. Patiënten vertonen onderling grote verschillen in gevoeligheid voor het optreden van psychische bijwerkingen; bij oudere patiënten treden vaak reeds bij niet hoge doses hinderlijke verschijnselen op. Bij het zoeken naar een doeltreffende behandeling zal men een keuze uit de diverse geneesmiddelen (enkelvoudige of gecombineerde) moeten maken en de dosis empirisch moeten bepalen. In vele gevallen zal het redelijk evenwicht tussen therapeutische werking en niet te vermijden bijwerkingen worden bereikt met de door de fabrikant aanbevolen doses; in sommige gevallen kunnen hogere doses evenwel noodzakelijk zijn of kan met lagere worden volstaan.

*Antidepressiva.* De tricyclische antidepressiva (zoals imipramine, desipramine, nor-, ami- en protriptyline) zouden - waarschijnlijk door hun centrale anticholinergische en sympathicomimetische werking (2) - gunstig op tremoren en depressie bij morbus Parkinson werken. Deze stoffen worden, hoewel de genoemde werking niet met zekerheid is vastgesteld, klinisch in doses van ongeveer 3 x 25 mg per dag voor de behandeling van morbus Parkinson gebruikt.

Depressie en apathie kunnen soms door het gebruik van MAO-remmers, zoals nialamide en isocarboxacide, verminderen. MAO-remmers kunnen echter met vele geneesmiddelen en voedingsmiddelen wisselwerkingen veroorzaken. Er ontstaan veranderingen in de reacties van het lichaam op de toegevoegde stoffen; de wijze, waarop deze reacties tot stand komen is slechts ten dele bekend (3). Er kan in deze gevallen een levensbedreigende hypertensie optreden. Het gebruik van MAO-remmers is dan ook af te raden.

De extrapyramidale verschijnselen van Parkinsonisme, die door de toediening van geneesmiddelen (zoals de fenothiazinederivaten en de rauwolfia-alcaloïden) zijn veroorzaakt, verdwijnen meestal geheel indien de medicatie kort na het optreden wordt gestaakt. Indien deze verschijnselen niet verdwijnen, of wanneer de toediening van zulke geneesmiddelen ondanks de extrapyramidale bijwerkingen moet worden voortgezet, kan deze vorm van Parkinsonisme door het gebruik van bijv. benzatropine, biperideen, difenhydramine of orfenadrine worden bestreden. De extrapyramidale verschijnselen door het gebruik van geneesmiddelen die reeds geruime tijd hebben bestaan, kunnen inmiddels irreversibel zijn geworden en dan hebben anticholinergica meestal geen effect.

*Te verwachten ontwikkeling.*

Onderzoekingen over de rol van biogene aminen in de hersenen hebben, naar het zich laat aanzien, bijgedragen tot een vooruitgang in de behandeling van morbus Parkinson en Parkinsonisme.

Dopamine (=dihydroxy-fenethylamine = hydroxytyramine), een catecholamine, bleek voornamelijk in de basale ganglia te zijn geconcentreerd; in de basale ganglia van patiënten met de ziekte van Parkinson bleek een opvallend tekort aan dopamine te bestaan (4). Een logische stap was het toedienen van dopamine aan zulke patiënten. Deze stof als zodanig kan vanuit het bloed de hersenen niet binnendringen; dopa - waaruit in de hersenen dopamine ontstaat - is daartoe echter wel in staat. Klinische onderzoekingen, die reeds meer dan twee jaar in Amerikaanse centra aan de gang zijn tonen aan, dat het gebruik van het aminozuur L-dopa (levo-dihydroxyfenylalanine)

vele klachten bij de ziekte van Parkinson, waaronder akinesie, stijfheid en tremor kan verlichten. De meeste patiënten hebben het geneesmiddel gedurende vele maanden, enkele gedurende twee jaar, gebruikt.

Bij de eerste klinische onderzoeken werd L-dopa (de farmacologische actieve component van DL-dopa) intraveneus toegediend (5). Bij andere onderzoeken met L-dopa, waarbij de stof in kleine doses eveneens voornamelijk intraveneus werd toegediend, werden gunstige, maar geen opmerkelijke of blijvende werkingen geconstateerd.

Cotzias en medewerkers (6) toonden aan, dat L-dopa in hoge doses, oraal toegediend, bij Parkinsonisme duidelijk therapeutisch werkzaam is. De verbetering van 26 patiënten, aan wie L-dopa was toegediend in doseringen van 4 - 8 gram per dag, varieerde van matig tot opmerkelijk goed. De bijwerkingen, die tijdens dit onderzoek werden opgemerkt, betroffen hoofdzakelijk misselijkheid en braken; soms trad orthostatische hypotensie en een enkele maal voorbijgaande granulocytopenie op. Tien van de zesentwintig patiënten vertoonden reversibele (dosis-afhankelijke) abnormale hoofdbewegingen.

Deze bevindingen werden in grote lijnen bevestigd in een adequaat uitgevoerd onderzoek van Yahr en medewerkers (7). L-dopa werd aan 38 patiënten oraal in doses tot 8 gram per dag toegediend gedurende perioden van 1 - 6 maanden. Er trad bij 28 patiënten (75%) verbetering op; bij akinesie en stijfheid was de verbetering duidelijker dan bij tremoren. De gunstige reacties traden op, ongeacht de ernst van de stoornis. De optimale dosis L-dopa moest bij elke patiënt proefondervindelijk worden bepaald; gemiddeld was 6 gram per dag nodig om de gunstige werking te doen aanhouden. Bij het onderzoek van Yahr (7) werden dezelfde bijwerkingen waargenomen als bij het onderzoek van Cotzias (6). Alle onderzoeken hadden gemeen, dat slechts enkele patiënten de behandeling vanwege de bijwerkingen behoeften te staken.

Nog niet bekend is hoe lang de werkingen van L-dopa op de symptomen van Parkinsonisme kunnen worden gehandhaafd. Evenmin bestaat er enige zekerheid dat langdurig gebruik geen nieuwe en misschien ernstige bijwerkingen aan het licht zal brengen. Niettemin lijkt L-dopa een geneesmiddel, dat het leven voor vele patiënten die nu door de ziekte invalide zijn, dragelijk en redelijk normaal kan maken. In Amerika worden reeds voorbereidingen getroffen L-dopa als geneesmiddel in de handel te brengen (8). Voorlopig bevindt zich de toepassing van L-dopa als geneesmiddel nog in het stadium van onderzoek en het is dan ook nog niet verkrijgbaar.

#### LITERATUUR:

- (1) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 45, 49 en 54.
- (2) Strang, R.R. Brit.med. J., II, (1965), 33.
- (3) Geneesmiddelenbulletin, 2, (1968), 7 en 9.
- (4) Ehringer, H. en O. Hornykiewicz. Klin.Wschr., 38, (1960), 1236.
- (5) Birkmayer, W. en O. Hornykiewicz. Wien. Klin.Wschr., 73, (1961), 787.
- (6) Cotzias, G.C. e.a. New Engl. J. Med., 276, (1967), 374.
- (7) Yahr, M.D. e.a. mededeling Juni 1968 aan de American Neurological Association, Washington D.C.
- (8) The Medical Letter, 10, (1968), 70.

ENKELE ANTIPARKINSONPREPARATEN, GERANGSCHIKT NAAR DE VOLGORDE  
WAARIN DE WERKZAME STOFFEN IN HET ARTIKEL WORDEN GENOEMD

Stofnaam	preparaat	doserings- eenheden in mg	initiële dosering in mg	onderhouds- dosering in mg	hoogste dosering in mg
biperideen	Akineton	tab. 2	2 - 6	3 - 20	
trihexyfenidyl	Paralest	tab. 2 en 5	1	6 - 10	30
	Artane	tab. 2 en 5	1	6 - 10	30
procyclidine	Kemadrin	tab. 5	7.5	15	60
benzatropine	Cogentin	tab. 2	4		6
difenhydramine	Benadryl	caps. 25 en 50	25		200
	Benodine	drag. 25	25		200
	Neo Benodine	tab. 20	25		200
orfenadrine	Disipal	drag. 25 en 50	150	100 - 150	400
profenamine	Parsidol	tab. 50	50 - 200	150 - 500	500
di-ethazine	Diparcol	drag. 50 en 250	500		2000
imipramine	Tofranil	drag. 10 en 25	25 - 75	50 - 100	300
desipramine	Pertofran	drag. 25	25 - 75	75 - 100	200
nortriptyline	Aventyl	caps. 10 en 25			
	Sensaval	drag. 10 en 25	25		100
	Nortriptylin	drag. 10 en 25			
amitriptyline	Sarotex	drag. 10 en 25	25 - 75	50 - 100	225
	Tryptizol	tab. 10 en 25	25 - 75	150	
protriptyline	Concordin	tab. 5 en 10	15 - 30	30 - 60	
nialamide	Niamid	tab. 25 en 100	100		200
isocarboxacide	Marplan	tab. 10	30	10 - 20	30