

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337, telex 32362

Jaargang 11, nr 5

8 juli 1977

FARMACA BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON*

De ziekte van Parkinson is een voortschrijdende aandoening die wordt toegeschreven aan een afwijking van dopaminevormende zenuwcellen in de substantia nigra. De symptomen zouden voortkomen uit de afgenomen dopamine-activiteit waardoor een evenwicht tussen de remmende invloed van dopamine en de activerende invloed van acetylcholine is verstoord.

Sommige stoffen kunnen verschijnselen teweegbrengen, die gelijken op die bij morbus Parkinson ('parkinsonisme'); hierbij is eveneens de dopamine-activiteit afgenomen.

Zulke stoffen zijn reserpine, dat aan de zenuwuiteinden dopaminedepletie teweegbrengt en neuroleptica zoals fenothiazinen en butyrofenonen, die dopaminereceptoren in het corpus striatum blokkeren.

Stoffen die de vorming en daarmee ook de werking van acetylcholine versterken, zoals fysostigmine, bevorderen het optreden van parkinsonisme.

De behandeling van de ziekte van Parkinson is op deze bevindingen gebaseerd; de behandeling beoogt het herstel van het evenwicht in de basale ganglia, door de invloed van acetylcholine te verzwakken en die van dopamine te versterken. Hiertoe worden anticholinergische, dan wel dopaminergische farmaca gebruikt.

anticholinergische farmaca

Atropine is langer dan een eeuw als anticholinergicum bij de ziekte van

* Bewerking van: Treatment of Parkinsonism, Hunter, K.R. Prescribers' J. 16 (1976) 101.

Parkinson in gebruik geweest. Thans worden synthetische verbindingen toegepast, zoals trihexyfenidyl, orfenadrine en dexetimide; deze hebben een overwegend centrale anticholinergische werking. Hinderlijke verschijnselen van de perifere werking zijn onder meer de accommodatiezwakte en retentio urinae.

Deze geneesmiddelen doen de tremor, rigiditeit en in geringere mate ook de hypokinesie afnemen; de speekselvloed wordt weinig beïnvloed.

dopaminergische farmaca

LEVODOPA

Levodopa kan, in tegenstelling tot dopamine, doordringen in de hersenen; daar vindt omzetting in dopamine plaats.

Levodopa (sinds 1970 in Nederland in de handel)**brengt een veel verder gaande verbetering teweeg dan de anticholinergische farmaca. Het meest opvallende resultaat van de eerste onderzoeken was wel de bevinding dat het de hypokinesie aanmerkelijk kan doen afnemen; hypokinesie, een verschijnsel dat ernstige invaliditeit meebrengt, wordt door anticholinergica slechts weinig beïnvloed.

Bij de toepassing van levodopa treedt bij gemiddeld 75% van de patiënten met de ziekte van Parkinson verbetering op. (Bij parkinsonsymptomen t.g.v. hersenischemie en bij die na encefalitis is het effect niet zo duidelijk.)

**Zie ook Geneesmiddelenbulletin, Jrg. 5, (1971) nr 1.

Wanneer de behandeling lange tijd wordt voortgezet, blijft het in de eerste periode bereikte resultaat meestal gedurende twee jaren behouden; daarna neemt het effect van levodopa vaak af. Dan kunnen ook hinderlijke schommelingen in de mate van hypo- en dyskinesie optreden (het 'on-off'-effect).

Uit de ervaring met de levodopabehandeling is wel gebleken dat de resultaten beter zijn dan die van de voordien gevolgde behandelingswijzen. Voor het welslagen van de behandeling met levodopa is van wezenlijk belang dat voor elke patiënt de dosering zorgvuldig wordt bepaald, waarbij moet worden gestreefd naar een aanvaardbare verhouding tussen therapeutisch resultaat en bijwerkingen.

Bij het begin van de behandeling komt als dosering tweemaal daags 125 mg in aanmerking; de dosering kan om de dag trapsgewijs worden verhoogd tot viermaal daags 125 mg. Daarna kan de dagelijkse dosis elke twee dagen - soms langzamer, bij voorbeeld elke week - worden verhoogd met 25%. De dosering wordt op deze wijze opgevoerd, totdat het optreden van voor de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen een verder verhogen van de dosis belet.

Ten einde het resultaat te behouden, is het van belang de behandeling zo lang mogelijk voort te zetten met de hoogste doses die nog worden verdragen. Omdat het gunstige effect langzaam tot stand komt en de top zelden binnen drie maanden wordt bereikt, moet de patiënt (en zijn verwanten!) tijdens de eerste periode, waarbij de bijwerkingen overheersen, vaak worden aangemoedigd voort te gaan. Wanneer eenmaal verbetering intreedt, worden de naalden van de behandeling gemakkelijker aanvaard; soms zijn ogenschijnlijk onbeduidende verbeteringen voor de patiënt van uitzonderlijk groot belang.

Het optreden van *bijwerkingen* hangt nauw samen met de hoogte van de dosis; het meest komen voor onwillekeurige bewegingen (dyskinesie), hypotensie en misselijkheid en braken. Ook worden nogal eens psychische stoornissen gezien. De misselijkheid is geringer als levodopa na de maaltijd wordt gegeven. Bij de toepassing van levodopapreparaten met 'vertraagde afgifte' komen de gastro-intestinale klachten minder vaak voor.

Zowel misselijkheid als hypotensie nemen in de loop van de behandeling af; de onwillekeurige bewegingen kunnen daarentegen juist toenemen.

Patiënten bij wie voorheen psychische stoornissen zijn voorgekomen vereisen bijzondere aandacht, omdat de toepassing van levodopa het optreden van zulke stoornissen in de hand kan werken.

Bij patiënten met ischemische hartaandoeningen kan angina pectoris optreden, wanneer door de toepassing van levodopa de mogelijkheid tot bewegen is toegenomen. Het optreden van hartritme-stoornissen wordt toegeschreven zowel aan verhoogde catecholaminespiegels in het bloed, als aan andere factoren, zoals een tijdens de behandeling optredende bloeddrukdaling.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het effect van levodopa verzwakken of neutraliseren zijn: pyridoxine dat de omzetting van levodopa in dopamine in de periferie bevordert (dus voordat levodopa de hersenen bereikt) en fenothiazinen die dopamine in het centrale zenuwstelsel zouden antagoneren. α -Methyl-dopa heeft eveneens een ongunstige invloed op het effect van de levodopa-behandeling.

Benzodiazepinen hebben een wisselende en onvoorspelbare invloed op de uitwerking van levodopa.

LEVODOPA TE ZAMEN MET DECARBOXYLASE-REMMERS

De omzetting van levodopa in dopamine komt tot stand onder invloed van het enzym levodopa-decarboxylase.

Voor zover de omzetting plaatsvindt in het hersenweefsel, leidt deze tot het therapeutische effect; een groot deel van de bijwerkingen wordt veroorzaakt door dopamine dat wordt gevormd buiten het hersenweefsel. Ten einde de hoeveelheid dopamine die wordt gevormd in de periferie te verlagen, worden naast levodopa decarboxylaseremmers toegevend. Deze stoffen bleken - waarschijnlijk doordat zij moeilijk doordringen in de hersenen - de gewenste vorming van dopamine uit levodopa in cerebro niet te beletten.

Een behandeling met levodopa gecombineerd met een perifere aangrijpende levodopa-decarboxylaseremmer heeft voordelen boven die met uitsluitend levodopa. Bijwerkingen als gevolg van

de in het bloed aanwezige dopamine (en hieruit gevormde catecholaminen) nemen af: geringere hypotensie, minder frequent hartritmestoornissen, en minder vaak ongewenste interacties met andere geneesmiddelen. Dat ook de mis-selijkheid geringer is, wordt onder meer verklaard uit het afnemen van afbraakprodukten van dopamine.

Bij de toepassing van een decarboxylaseremmer dient de dosering van levodopa te worden verlaagd; voor het verkrijgen van een even hoge dopamineconcentratie in het hersenweefsel is slechts ongeveer een kwart van de dosis vereist. Het effect van levodopa treedt eerder op; reeds binnen enkele dagen is er een duidelijke verbetering. Zowel in kwantitatief als in kwalitatief opzicht is het therapeutische resultaat uiteindelijk vrijwel gelijk. Gewoonlijk worden combinatiepreparaten toegepast die levodopa met carbidopa of levodopa met benserazide bevatten. Doorgaans worden met deze preparaten dezelfde resultaten bereikt, al reageert de patiënt wel eens beter op het ene dan op het andere preparaat. Soms blijkt het toepassen van een niet-gefixeerde combinatie gunstiger te zijn. Hoewel met combinatiepreparaten naar verhouding lagere doses levodopa worden toegepast, moet de behandeling ook dan nauwkeurig worden ingesteld, ten einde de juiste verhouding te vinden tussen het gewenste effect en niet te vermijden bijwerkingen.

AMANTADINE

De dopaminerge werking van amantadine bij de ziekte van Parkinson berust vermoedelijk op het vrijmaken van dopamine uit de zenuwuiteinden. Het therapeutische effect komt vrijwel overeen met dat van levodopa; vooral de hypokinesie en rigiditeit worden beïnvloed. Bij ongeveer de helft van het aantal patiënten met morbus Parkinson of met parkinsonisme treedt verbetering op; meestal reeds na enkele dagen. De mate van verbetering zou gemiddeld geringer zijn dan die bij de toepassing van levodopa, maar aanmerkelijk groter dan de verbetering die met anticholinergica wordt bereikt. Als de behandeling met amantadine wordt voortgezet, lopen de resultaten soms reeds na 1-3 maanden weer terug; meestal echter hield de verbetering ongeveer acht maanden aan. Het teloor

gaan van het resultaat kon niet worden voorkomen door het verhogen van de dosis amantadine.

De behandeling wordt begonnen met één- of tweemaal daags 100 mg; soms blijkt bij hogere doseringen (tot 300 mg/dag) het effect nog toe te nemen. Een geleidelijk opvoeren van de dosering - zoals bij levodopa - is bij amantadine niet nodig.

Bij toepassing van de gebruikelijke doses treden nagenoeg geen *bijwerkingen* op; niettemin komen verschijnselen zoals beven, slapeloosheid, buikklasten en anorexie voor, zij het dat deze vooral worden gezien bij patiënten die bovendien met anticholinergica werden behandeld. Tijdens de behandeling zijn bij sommige (oudere) patiënten *decompensatio cordis* en *angina pectoris* opgetreden, waarschijnlijk als gevolg van de toegenomen activiteit. Doses die aanmerkelijk hoger waren dan de gebruikelijke, hebben onder meer aanleiding gegeven tot acute psychopathologische reacties (verwardheid, visuele hallucinaties, delier), neuro-musculaire stoornissen (hyperreflexie, convulsies) en urineretentie.

Amantadine heeft vooral toepassing gevonden in die gevallen waar het dringend gewenst is in korte tijd verbetering te bereiken; voorts waar de behandeling met alléén levodopa niet het gewenste resultaat opleverde.

combinatie van geneesmiddelen

Bij vele patiënten kan een verder gaande verbetering worden bereikt door het combineren van anticholinergische farmaca met levodopa of amantadine, dan wel amantadine toe te voegen aan levodopa. Het resultaat van een behandeling met amantadine bleek echter door het toevoegen van levodopa niet te worden begunstigd! Voor iedere patiënt moet worden uitgezocht welke combinatie het meest geschikt is.

niet medicamenteuze maatregelen

Met farmaca wordt bij de ziekte van Parkinson wel verlichting, maar geen genezing bereikt. De behandeling zij meer gericht op de patiënt dan op de

parkinsonverschijnselen. Daarom is het van belang zich niet te beperken tot de farmacologische (of operatieve) beïnvloeding van het extrapiramidale systeem, maar zich ook te beraden op welke wijze de patiënt en zijn gezin de moeilijkheden van de chronische, voortschrijdende ziekte gemakkelijker het hoofd kunnen bieden; bij voorbeeld fysiotherapie en spraaktherapie alsmede het aanpassen van woning, huishoudgerei en kleding.

wijkingen veroorzaakt; wel is gebleken dat de behandeling met levodopa de patiënt betere vooruitzichten geeft op een redelijk onafhankelijk bestaan. In welk stadium van het parkinsonisme met de medicamenteuze behandeling moet worden begonnen, zal van patiënt tot patiënt moeten worden uitgemaakt.

conclusies

Welke medicamenteuze behandeling van invloed is op de parkinsonverschijnselen hangt in de eerste plaats af van de oorzaak van het syndroom. Patiënten bij wie de parkinsonverschijnselen te weeg zijn gebracht door geneesmiddelen zoals fenothiazinen, vinden geen baat bij levodopa; anticholinergische farmaca en amantadine hebben dan wél effect.

Bij geen van de vormen van de ziekte van Parkinson valt te voorspellen in welke mate de behandeling verbetering zal brengen. Bij iedere patiënt, bij wie de verschijnselen, met name de hypokinesie, zo ernstig zijn dat ze hem in zijn dagelijkse bestaan belemmeren, wordt - aangenomen dat er geen contra-indicaties zijn - de behandeling bij voorkeur begonnen met levodopa in combinatie met een perifere decarboxylaseremmer.

Als er bij het toepassen van de hoogste nog aanvaardbare dosis na ongeveer drie maanden de invaliditeit nog aanzienlijk blijft, kan een anticholinergicum, of amantadine aan levodopa worden toegevoegd. Het is bij sommige patiënten nodig verschillende combinaties te beproeven, om de voor deze patiënten meest gunstige te vinden.

Over het meest geschikte tijdstip voor het beginnen van de behandeling met levodopa, heersen nog verschillende opvattingen. Omdat er geen verband is gevonden tussen de ernst en de duur van de ziekte en de mate van verbetering, wordt door velen gepleit voor het in reserve houden van levodopa, totdat met anticholinergica alléén niet meer kan worden tegengegaan dat de patiënt hulpbehoevend wordt.

Het is niet met zekerheid te zeggen of een langdurig gebruik van levodopa af-

PREPARATEN TOEGEPAST BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Stof	Preparaat	Toedieningswijze	Dosering per dag
<i>anticholinergica</i>			
benzotropine	Cogentin®	tabl. 2 mg inj.vlst. 2 ml, 1 mg/ml	1-2 mg in verdeelde doses, zonodig tot 6 mg per dag. Bij parkinsonisme door geneesmiddelen 1-2 x daags 1-4 mg
biperideen	Akineton®	tabl. 2 mg inj.vlst. 1 ml, 5 mg/ml	initieel 2 x daags 1 mg, geleidelijk verhogen tot 3-4 x daags 1-2 mg. Bij parkinsonisme door geneesmiddelen 1-3 x daags 2-6 mg, of 1-2 ampullen langzaam i.v.
dexetimide	Tremblex®	tabl. 0,5 mg inj.vlst. 2 ml, 0,125 mg/ml	oraal: 1 x daags 0,5-1 mg i.m.: elke 1-2 dagen 0,125-0,250 mg
metixeen	Tremaril®	bitabs 15 mg (= prep. met vertraagde afgifte) tabl. 5 mg	initieel 3-6 x daags 2,5 mg, geleidelijk verhogen tot max. 60 mg per dag. Eventueel overgaan op preparaten met vertraagde afgifte (2-4 x daags 15 mg)
4-methyl- difenhydramine	Neo-Benodine®	tabl. 20 mg	3 x daags 20-40 mg
orfenadrine	Disipal®	drag. 50 en 100 mg inj.vlst. 2 ml, 20 mg/ml	150-400 mg per dag
	Disipaletten®	drag. 25 mg	
pridinol	Lyseen®	tabl. 4 mg	initieel 5 mg per dag, geleidelijk verhogen tot max. 3 x daags 10 mg
	Parks 12®	drag. 5 mg	
procyclidine	Kemadrin®	tabl. 5 mg	initieel 3 x daags 2,5 mg, geleidelijk verhogen tot max. 60 mg per dag
promethazine	promethazine (vgl. FNA)	caps. 25 mg	initieel 25 mg per dag, geleidelijk verhogen tot 225 mg per dag
	Phenergan®	drag. 25 mg	
trihexyfenidyl	Artane®	sustets 5 mg (= prep. met vertraagde afgifte) tabl. 2 en 5 mg	initieel 1-2 mg per dag, geleidelijk verhogen tot 6-15 mg per dag
	Paralest®	tabl. 2 en 5 mg	
<i>levodopa</i>			
	Eldopal®	caps. 125, 250 en 500 mg	
	Eldopal retard®	tabl. met vertraagde afgifte 400 mg	1e dag 2 x daags 125 mg, geleidelijk verhogen met 125 mg per dag tot 750 mg per dag, daarna met 250 mg per 3 dagen tot max. 8 g per dag (optimale dosis 3-8 g per dag)
	Larodopa®	tabl. 500 mg	
	Levopa®	caps. 250 en 500 mg	
	Rigakin®	tabl. 500 mg	
<i>levodopa + perifere decarboxylaseremmers</i>			
levodopa + benserazide	Madopar®	caps. 100 resp. 200 mg levodopa + 25 resp. 50 mg benserazide	Indien <i>geen</i> levodopa wordt gebruikt: 2 x daags 1 caps. 100/25 wekelijks verhogen met 1 caps. Onderhoudsdos. 3-4 x daags 1 caps. 200/50. Indien <i>wel</i> levodopa wordt gebruikt: de dosis levodopa geleidelijk verminderen, dan elke 500 mg levodopa vervangen door 1 caps. Madopar® 100/25 en deze dosis geleidelijk verhogen als boven.
levodopa + carbidopa	Sinemet®	tabl. 250 mg levodopa + 25 mg carbidopa	Indien <i>geen</i> levodopa wordt gebruikt: 1-2 x daags ½ tabl., geleidelijk verhogen met ½ tabl. per 1-2 dagen tot max. 8 tabl. per dag. Indien <i>wel</i> levodopa wordt gebruikt, toediening 12 uur staken (24 uur voor prep. met vertraagde afgifte), dan dosering Sinemet® overeenkomende met ongeveer 20% van vorige levodopadosis.
<i>amantadine</i>	Symmetrel®	caps. 100 mg stroop 10 mg/ml	2 x daags 100 mg, soms 300 mg per dag

correctie

In nrs 3, 4 van 10 juni 1977, ANTIDIARRHOICA, dient in de tabel op blz. 17 onder dosering loperamide te worden gelezen:

acute diarree:

kind. < 8 jr 1-2 dr./kg lich.gewicht

chronische diarree:

kind. < 8 jr 1-2 dr./kg lich.gewicht

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
R. Drion, Leidschendam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
J.F.A. Idema, de Wijk (Drenthe)
Dr. W. de Jong, Utrecht
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
L. Kuenen, Leiden
Dr. H. Mattie, Leiden

Dr. Jan van der Meer, Rotterdam
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiestaf: Dr. M.N.G. Dukes, H.H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis, Dr. N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschiјnt eenmaal per veertien dagen