

BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON: STAND VAN ZAKEN

- Er bestaat op dit ogenblik voor geen enkel geneesmiddel afdoende bewijs van een neuroprotectief effect dat de evolutie van de ziekte van Parkinson zou beïnvloeden.
- In het beginstadium van de ziekte gebruikt men meestal ofwel levodopa ofwel een dopamine-agonist, ofwel een associatie van beide.
 - Levodopa is het snelst werkzaam en het meest doeltreffend op de Parkinsonsymptomen, maar er is het risico van motorische complicaties (motorische fluctuaties, dyskinesieën).
 - De dopamine-agonisten zijn doeltreffend op de Parkinsonsymptomen, en vroegtijdig gebruik ervan in monotherapie, in het bijzonder bij jonge patiënten (tot ongeveer 50 jaar), laat in sommige gevallen toe een behandeling met levodopa uit te stellen.
 - De dopamine-agonisten kunnen geassocieerd worden met levodopa, ofwel van bij het begin van de behandeling wat toelaat het optreden van motorische complicaties door levodopa te vertragen, ofwel in een later stadium wanneer motorische fluctuaties door levodopa optreden.
- Selegiline wordt eveneens voorgesteld voor de behandeling van Parkinsonsymptomen [n.v.d.r.: maar zijn activiteit tegen de ziekte van Parkinson lijkt zwak].
- Entacapon, steeds in associatie met levodopa, laat toe de motorische fluctuaties door levodopa te verminderen.
- De anticholinergica zijn vooral doeltreffend tegen het beven.
- In aanwezigheid van dyskinesieën door levodopa, kan amantadine of apomorfine overwogen worden.

De behandeling van de ziekte van Parkinson werd reeds meerdere malen besproken in de Folia, in het bijzonder in de Folia van januari 2000 (“Nieuwigheden in de behandeling van de ziekte van Parkinson”) en in de Folia van april 2001 (“Hoe een behandeling van de ziekte van Parkinson starten?”).

In een systematisch overzicht dat recent werd gepubliceerd in de *Lancet*, werd op basis van de beschikbare gerandomiseerde, gecontroleerde studies de plaats van de verschillende middelen bij de ziekte van Parkinson geëvalueerd, voornamelijk in de preventie en behandeling van de ziekte van Parkinson, en in de preventie en behandeling van motorische complicaties ten gevolge van levodopa.

Preventie

Primaire preventie van de ziekte van Parkinson is niet mogelijk. Wat de secundaire preventie betreft, met als doel de evolutie van de ziekte te vertragen,

te stoppen of zelfs om te keren, is een neuroprotectief effect gesuggereerd voor bepaalde geneesmiddelen, in het bijzonder seligiline, maar de bewijzen voor een dergelijk effect zijn op dit ogenblik voor geen enkel middel afdoende.

Behandeling van de Parkinsonsymptomen

De meeste beschikbare studies naar de behandeling van de motorische Parkinsonsymptomen (beven, bradykinesie, rigiditeit, evenwichtsstoornissen en moeilijkheden bij het stappen) betreffen gerandomiseerde, gecontroleerde studies van korte duur (≤ 6 maand) waarbij twee actieve bestanddelen zijn vergeleken, of een actief bestanddeel met een placebo.

- In een *vroeg stadium van de ziekte* is levodopa (steeds geassocieerd met een inhibitor van het perifere dopadecarboxylase) doeltreffender dan de dopamine-agonisten, maar er is het risico van motorische complicaties na meerdere jaren behandeling, zoals motorische fluctuaties (“on-off fenomeen”) en dyskinesieën. De doeltreffendheid van levodopa onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling is vergelijkbaar met deze van een preparaat met normale (niet-vertraagde) vrijstelling.

De meest recente dopamine-agonisten zoals pergolide, pramipexol en ropinirol, in monotherapie, zijn doeltreffender op de Parkinsonsymptomen dan placebo. De oudere geneesmiddelen (die niet in degelijke gecontroleerde studies zijn bestudeerd) zoals lisuride, bromocriptine en amantadine zijn waarschijnlijk even doeltreffend. Selegiline, een inhibitor van het mono-amine oxidase B, wordt eveneens voorgesteld bij de behandeling van Parkinsonsymptomen. [N.v.d.r.: de activiteit van selegiline bij de ziekte van Parkinson lijkt zwak. Het vermoeden van verhoogde mortaliteit door seligiline werd niet bevestigd in een recente studie [*Neurology* **58**, 11-17 (2002)]. De anticholinergica zijn vooral doeltreffend tegen het beven.]

- Bij *patiënten die reeds worden behandeld met levodopa*, werd voor de dopamine-agonisten bromocriptine, cabergoline, pergolide, pramipexol, alsook de inhibitoren van COMT (catechol-O-methyltransferase) zoals entacapon, in meerdere placebo-gecontroleerde studies een gunstig effect op de Parkinsonsymptomen gevonden [n.v.d.r.: een andere COMT-inhibitor, tolcapon, werd van de markt teruggetrokken om reden van hepatotoxiciteit]. Apomorfine, amantadine en anticholinergica zijn waarschijnlijk doeltreffend, maar de beschikbare studies zijn van mindere kwaliteit.

Preventie van motorische complicaties ten gevolge van levodopa

In gerandomiseerde, gecontroleerde studies werd het risico van ontwikkelen van motorische complicaties na 5 jaar bij patiënten behandeld met levodopa in associatie met een dopamine-agonist vergeleken met het risico hierop bij patiënten behandeld met levodopa alleen. De resultaten tonen dat de dopamine-agonisten (cabergoline, ropinirol, pramipexol en bromocriptine) het optreden van motorische complicaties ten gevolge van levodopa vertragen. De beschikbare gegevens laten niet toe te besluiten of bepaalde dopamine-

agonisten hierbij doeltreffender zijn dan andere; het gaat waarschijnlijk om een klasse-effect. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies over het effect van entacapon in de preventie van motorische complicaties [n.v.d.r.: maar elk therapeutisch schema dat toelaat de totale dagdosis van levodopa te verminderen, is in dit opzicht waarschijnlijk nuttig].

Vroegtijdig gebruik van levodopa onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling, vermindert niet het risico van motorische complicaties na 5 jaar ten opzichte van preparaten met niet-vertraagde vrijstelling.

Symptomatische behandeling van motorische complicaties ten gevolge van levodopa

Naast spreiden en/of verminderen van de dagdosis van levodopa, kunnen bepaalde geneesmiddelen nuttig zijn in aanwezigheid van motorische complicaties.

In gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies werd voor de dopamine-agonisten pergolide, pramipexol en ropinirol, alsook voor entacapon, een gunstig effect op de motorische fluctuaties gevonden. [N.v.d.r.: geen enkele studie laat toe te besluiten dat een bepaald geneesmiddel doeltreffender is dan een ander.]

In enkele gerandomiseerde gecontroleerde studies werd voor amantadine een gunstig effect op de dyskinesieën gevonden. De resultaten van observationele studies suggereren ook een gunstig effect voor apomorfine subcutaan.

Andere ongewenste effecten

Levodopa en de dopamine-agonisten hebben dezelfde vroegtijdige ongewenste effecten zoals nausea, braken, hypotensie, verwardheid en hallucinaties. De hallucinaties lijken evenwel frequenter met de dopamine-agonisten dan met levodopa. Abnormale slaperigheid overdag en plots optredende slaapaanvallen kunnen met alle dopamine-agonisten optreden [zie ook Folia van februari 2003]. De COMT-inhibitoren veroorzaken vaak diarree. Inflammatoire reacties, zoals pleuropulmonale en retroperitoneale fibrose, zijn beschreven met de ergotderivaten. Oedeem van de onderste ledematen kan optreden met amantadine en de dopamine-agonisten. De ongewenste effecten van de anticholinergica zijn: urineretentie, obstipatie, monddroogte, verhoging van de intraoculaire druk, verwardheid en hallucinaties.

Naar O. Rascol et al.: Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* **359**, 1589-1598 (2002)

Specialiteitsnamen

Amantadine: Amantan

Bromocriptine: Parlodel

Cabergoline: Dostinex, Sostilar (ziekte van Parkinson is niet in de Belgische bijsluiter vermeld als indicatie)

Entacapon: Comtan
Levodopa + benserazide: Prolopa
Levodopa + carbidopa: Sinemet
Lisuride: niet gecommercialiseerd in België
Pergolide: Permax
Pramipexol: Mirapexin
Ropinirol: Requip
Selegiline: Eldepryl

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

ZWANGERSCHAP TIJDENS GEBRUIK VAN EEN IMPLANTAAT VOOR ANTICONCEPTIE

Implanon is een implantaat voor anticonceptie, met als actieve stof het progestageen etonogestrel. Het is sedert eind 1999 gecommercialiseerd in België. In de bijsluiters van Implanon wordt vermeld dat de Pearl-index¹ berekend over drie jaar, 0 is; deze berekening gebeurde op basis van de resultaten in klinische studies, uitgevoerd vóór registratie, en geeft aan dat tijdens de klinische studies geen enkele zwangerschap bij vrouwen onder Implanon werd gerapporteerd. Sedert augustus 1998 (periode van eerste commercialisering in de wereld) tot en met mei 2002, werden bij vrouwen onder Implanon wereldwijd 229 zwangerschappen gerapporteerd. In 86 van de 229 gevallen kon ofwel geen staafje worden teruggevonden bij de vrouw (wijzend op een probleem bij het inbrengen: let op de correcte procedure; dadelijk controleren of staafje goed geplaatst is, en de vrouw zelf laten voelen zodat zij op elk ogenblik de aanwezigheid kan nagaan), of was de vrouw reeds zwanger op het ogenblik van plaatsen van Implanon. Bij de resterende 143 gevallen kan anticonceptief falen van Implanon niet worden uitgesloten. Er zijn geen aanwijzingen dat Implanon het risico van teratogeniteit of van masculinisatie zou verhogen.

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving sedert de commercialisering in België tot en met december 2002, 7 meldingen van zwangerschap onder Implanon, waarbij het in 2 gevallen ging om een ectopische zwangerschap

¹ De Pearl-index is een maat om de betrouwbaarheid van een anticonceptivum uit te drukken. Het is het aantal zwangerschappen dat optreedt per honderd vrouwjaren (1 vrouwjaar bedraagt 13 cycli). De Pearl-index bedraagt bijvoorbeeld voor een monofasische pil ongeveer 0,5.