

Medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson

Dr. Frederik Clement

H. Hart Ziekenhuis Roeselare-Menen

20 april 2007

MECHANISMES NEURONALE DOOD

Omgevingsfactoren

Genetische afwijkingen (alfa 1 synucleine, ubiquitine, susceptibiliteitsgenen...)

Oxydatieve stress (vrije radicalen, verlaagde activiteit mitochondriale complex)

Excitotoxiciteit

Apoptose van dopamine producerende cellen in het mesencefalon, de substantia nigra en het ventrale tegmentum

HOOFDSYMPTOMEN

Tremor:

vooral in rust, unilateraal, nadien bilateraal,
traag 4-6 Hz

meer bij emotie en intellectuele inspanning,
minder bij beweging

BL/OL, mond

Akinesie:

Traagheid van beweging, uni/bilateraal, bij
automatische of vrijwillige bewegingen

Rigiditeit: tandrad

Gangmoeilijkheden en posturale stoornissen:

Voorovergebogen, kleine pasjes, evenwichtsmoeilijkheden

ANDERE SYMPTOMEN

Dysarthrie, dysfagie

Pijn

Depressie, slaapstoornissen

Autonome dysfuncties:

Obstipatie, mictie/potentie/incontinentie problemen, orthostatisme, transpireren

Intellectuele dysfunctie:

Subcorticale dementie met verlies aandacht, geheugen, tevens motivatieverlies, visuospatiële problemen, frontale kenmerken

Geen fatische stoornissen, geen stoornissen van de praxis

Confusie, hallucinaties

VORMEN VAN BEHANDELING

*symptomatisch:

compensatie van het tekort aan dopamine in vooral het nigrostriatale systeem (farmacologisch of chirurgisch)

*restoratief:

celtransplantatie

*neuroprotectief:

bescherming van neuronen tegen celdood en dus vertragen of stoppen van het ziekteproces

THERAPEUTISCH ARSENAAL

Motorische symptomen:

Levodopa

Dopamine-agonisten

Enzyme-inhibitoren (MAO-B, COMT)

Amantadine

Anticholinergica

Geassocieerde symptomen:

Antidepressiva, acetylcholinesteraseremmers

WANNEER EN WELKE BEHANDELING ?

Te overwegen:

functionele handicap + leeftijd

levodopa-geïnduceerde responsfluctuaties

cognitieve toestand

nevenwerkingen

WEINIG OF GEEN FUNCTIONEEL VERLIES

SELEGILINE (ELDEPRYL)

MAO-B remmer

Actuele dopaminespiegel + 10%

Al dan niet + levodopa

5-10mg/d

Soms psychose, slaapstoornissen (wekamine)

Bescheiden symptomatisch effect

RASAGILINE (AZILECT)

MAO-B remmer

Krachtiger dan selegiline

Geen amfetaminederivaten

1 à 2 mg/dag

AMANTADINE (AMANTAN)

Virostaticum

Antiglutamaat-effect

Matig effect op parkinsonisme

Ook effectief bij on-dyskinesieën

100 à 300 mg/dag

Aanpassen bij nierinsufficiëntie

Slapeloosheid, hallucinaties, livedo reticularis, enkeloedeem, anticholinerge nevenwerkingen

ANTICHOLINERGICA

Langste geschiedenis

Trihexyphenidyl (Artane)

Alleen effectief bij tremor

Geheugenstoornissen, verwardheid

Droge mond en ogen, wazig zicht, obstipatie, urineretentie, tachycardie

Dus: enkel bij jonge patiënten met moeilijk te behandelen tremor

MATIG/DUIDELIJK FUNCTIONEEL VERLIES

Levodopa of agonisten?

Langetermijneffecten: Dopamine-agonisten
geven minder dyskinesieën dan levodopa

Klasse-effect?

Halfwaardetijd?

Meer dyskinesieën bij pulsatiele dan bij
continue stimulatie

LEVODOPA

In monotherapie doorgaans bij patiënten ouder dan 70 jaar of met cognitieve stoornissen

levodopa/carbidopa (Sinemet)

levodopa/benserazide (Prolopa)

*standaardvorm

*immediate release vorm (Prolopa dispersible)

*slow release vorm (Prolopa HBS, Sinemet CR)

Acute nevenwerkingen: misselijkheid,
braken, orthostatische hypotensie

Psychose (oudere patiënten,
dementerenden)

Dyskinesieën

DOPAMINE-AGONISTEN

In monotherapie bij patiënten onder 60 jaar

Wat minder effectief dan levodopa

Toch gedurende jaren effectief genoeg als monotherapie

Minder snel motorische complicaties

Acute nevenwerkingen zoals voor levodopa

Psychische nevenwerkingen meer frequent

Sleep-attacks

Ergotderivaten:

Bromocriptine (Parlodel): 12,5-40 mg

Pergolide (Permax): 1,5-5 mg

Non-ergotderivaten:

Ropinirole (Requip): 6-24mg

Pramipexole (Mirapexine)

Substitutie: 10 mg bromocriptine = 6 mg ropinirole = 1 mg pergolide

APOMORFINE

Injecteerbare dopamine-agonist

Penject systeem, subcutaan

2 à 8 mg/injectie, 1 à 4 injecties/dag

Indicatie: responsfluctuaties met ernstige off-episodes

Ook continue subcutane infusie (pomp)

Neveneffecten: GI, orthostatisme, somnolentie, cutane noduli

COMT-INHIBITOR

Entacapone: voorkomt de perifere omzetting van levodopa naar 3-O-methyldopa waardoor meer levodopa naar de hersenen

Werkingsduur van de levodopapreparaten wordt dus verlengd, dus meer stabielere bloedspiegels

Vroeger Comtan (=entacapone) 200 mg met elke inname van levodopa

Nu levodopa/carbidopa/entacapone = Stalevo 50 - 100 - 150 mg.

WANNEER EN WELKE BEHANDELING ?

Te overwegen:

functionele handicap + leeftijd

levodopa-geïnduceerde responsfluctuaties

cognitieve toestand

nevenwerkingen

Geen functionele handicap:

*geen behandeling

*selegiline/rasagiline

Geringe functionele handicap:

*amantadine

(*anticholinergica)

*ouder dan 70 jaar: levodopa

Duidelijke handicap:

Rekening houden met leeftijd: 60-70 jaar,
biologisch/cognitie

*voor 60 jaar:

eerst dopamine-agonisten

bij onvoldoende effect:

dosisverhoging, andere agonist
lage dosis levodopa (+entacapone)
associëren

*na 70 jaar:

eerst levodopa (+entacapone)

bij onvoldoende effect:

agonist associëren