

Parkinson en Medicatie

Parkinson dag zaterdag 16 november 2013



Dhr. Kerklaan
Functie: Neuroloog

Filmpje

Vragen

- 1. Parkinson medicatie kan de ziekte v parkinson remmen:
- Juist
- Onjuist



Vragen

- 2. Je moet zo vroeg mogelijk starten met de medicatie
- Juist
- Onjuist

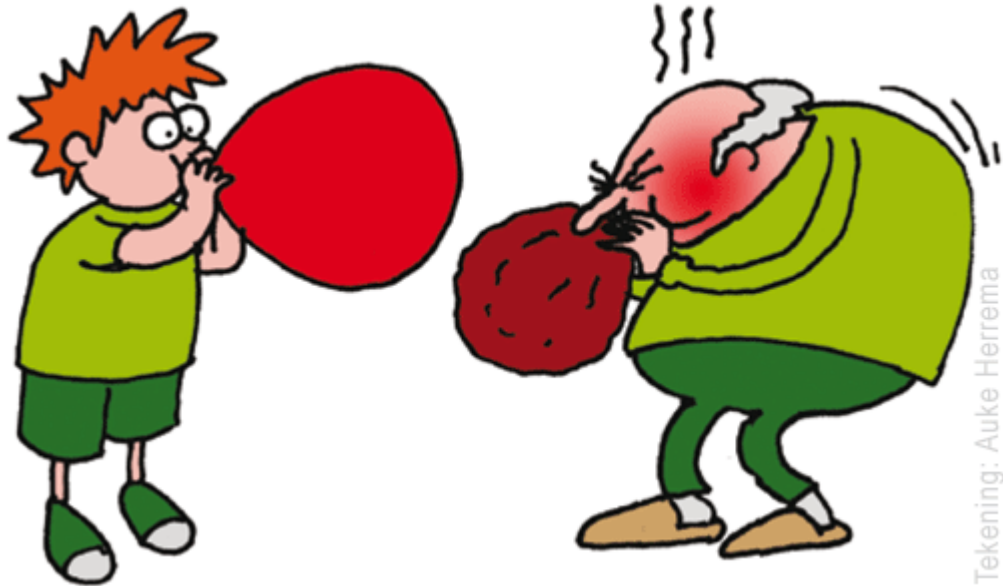


Vragen

- 3.Hoe eerder je start met medicatie hoe sneller je last van krijgt van bijwerkingen, bijvoorbeeld overbeweeglijkheid
- Juist
- Onjuist

Vragen

- 4. Leeftijd speelt een belangrijke rol bij de medicatie keuze
- Juist
- Onjuist

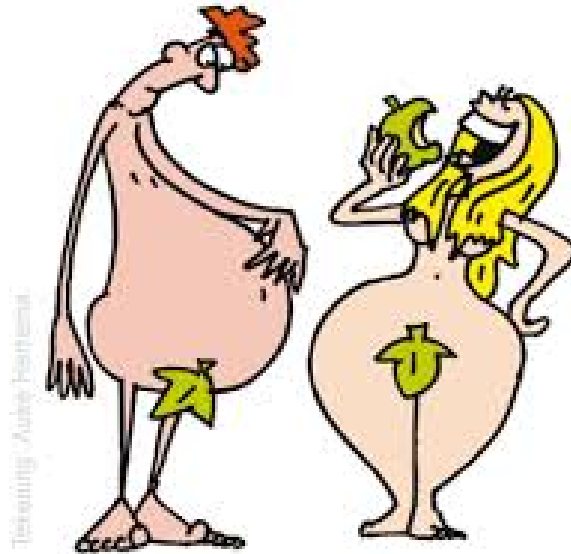


Tekening: Auke Herrema

vragen

- 5. De 2^e lijnsbehandeling als duodopa pomp en DBS moeten pas worden overwogen als 1^e keus medicatie niet meer werkt
- Juist
- Onjuist

Vragen

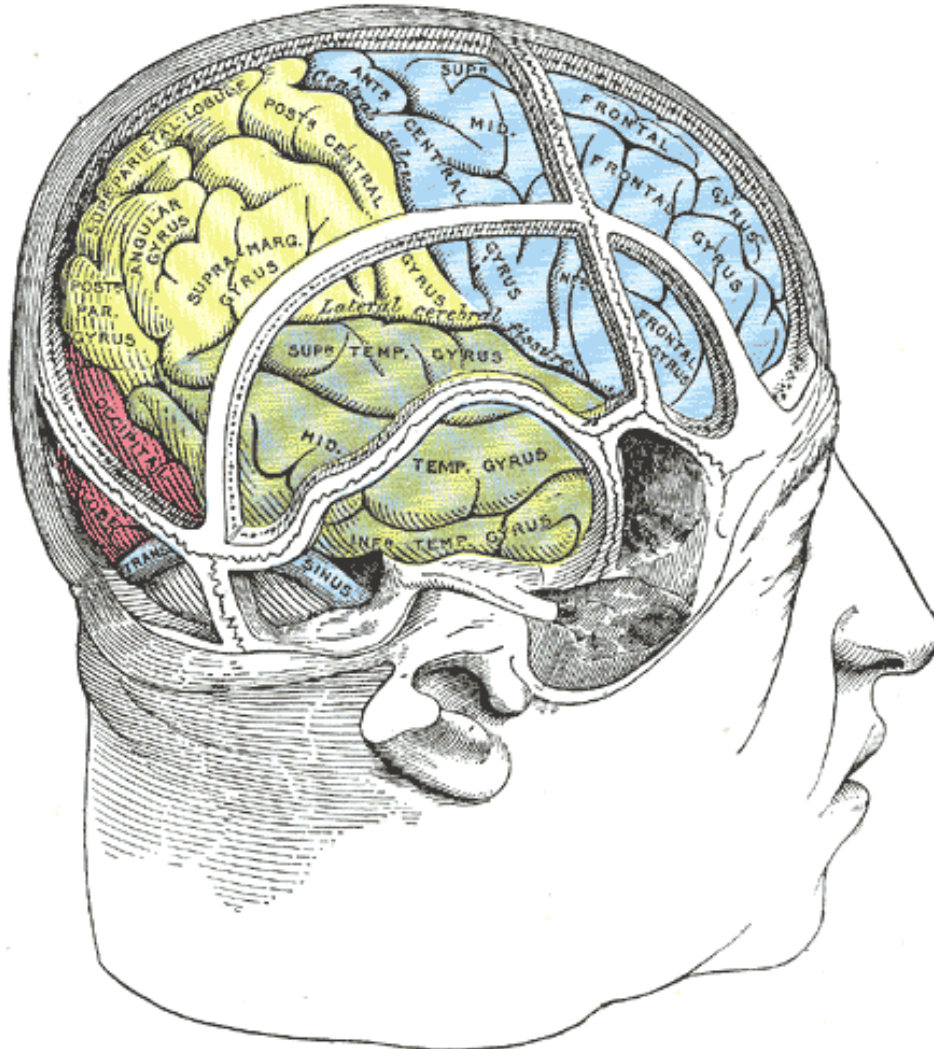


- Bij medicatie keuze moet rekening gehouden worden met het geslacht?
- Juist
- Onjuist

Inhoud

1. Algemene inleiding en achtergrond M.Parkinson
2. Welke Parkinson medicijnen kennen we
3. Welke medicijnen schrijven we voor en waarom
4. Bijwerkingen en nadelen medicijnen
5. Als orale medicijnen onvoldoende werken wat dan?
6. Overige symptomen en behandelingen
7. Toekomst van de parkinson medicijnen
8. Discussie en gelegenheid tot het stellen van vragen

Hersensystemen



Onderwerpen

• Dopaminerge systeem

- Dopamine
- Substantia nigra
- Ziekte van Parkinson

• Cholinerge systeem

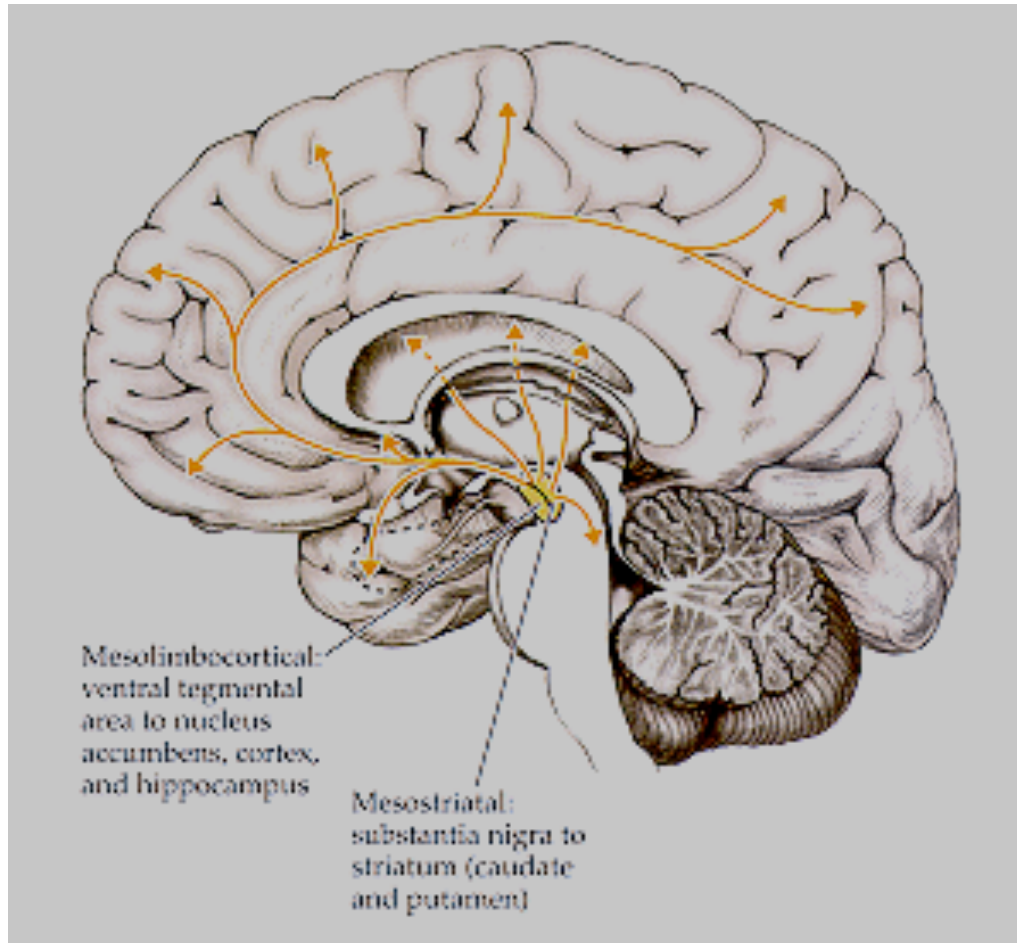
- Acetylcholine
- Leren en geheugen
- Hippocampus
- Alzheimer

• Serotonerge systeem

- Serotonine
- Depressie

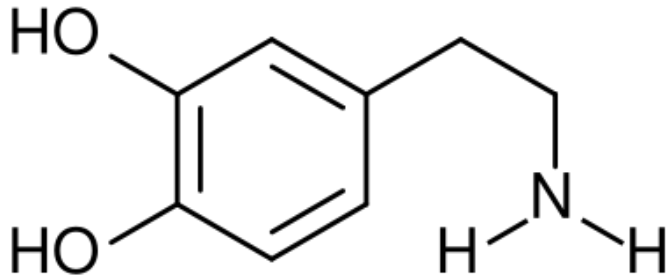
Dopaminerge systeem

Betrokken bij motivatie en regeling van beweging



- Vanuit de substantia nigra lopen axonen naar het striatum: **nigrostriatale systeem**. Deze hebben invloed op het maken van vrijwillige bewegingen.
- Vanuit de Ventral Tegmental Area lopen axonen naar de frontale cortex en delen van het limbische systeem: **mesolimbisch dopamine systeem**. Betrokken bij beloning en motivatie.

Dopamine



Dopamine wordt gemaakt uit het
aminozuur tyrosine:

tyrosine → dopa → dopamine

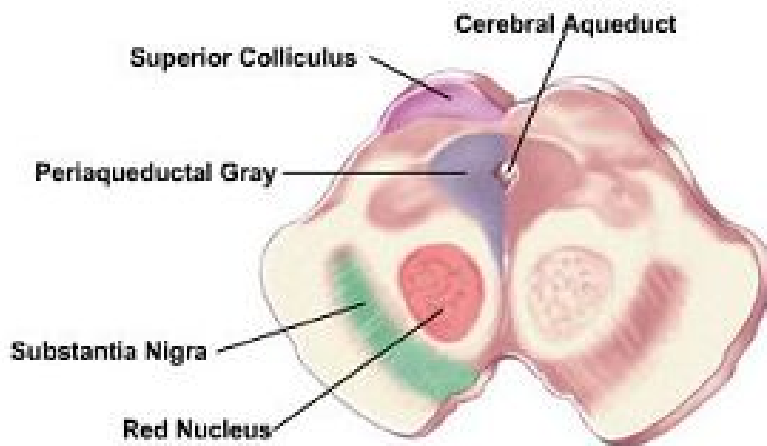
- Functioneert als neurotransmitter (en soms als hormoon) op verschillende plaatsen in het lichaam.
- De neurotransmitter speelt een belangrijke rol bij motivatie, regelen van beweging en het ervaren van genot, blijdschap en welzijn.
- Dopamine bevattende neuronen liggen o.a in de hypothalamus, substantia nigra en Ventral Tegmental Area.

Wist je dat.....

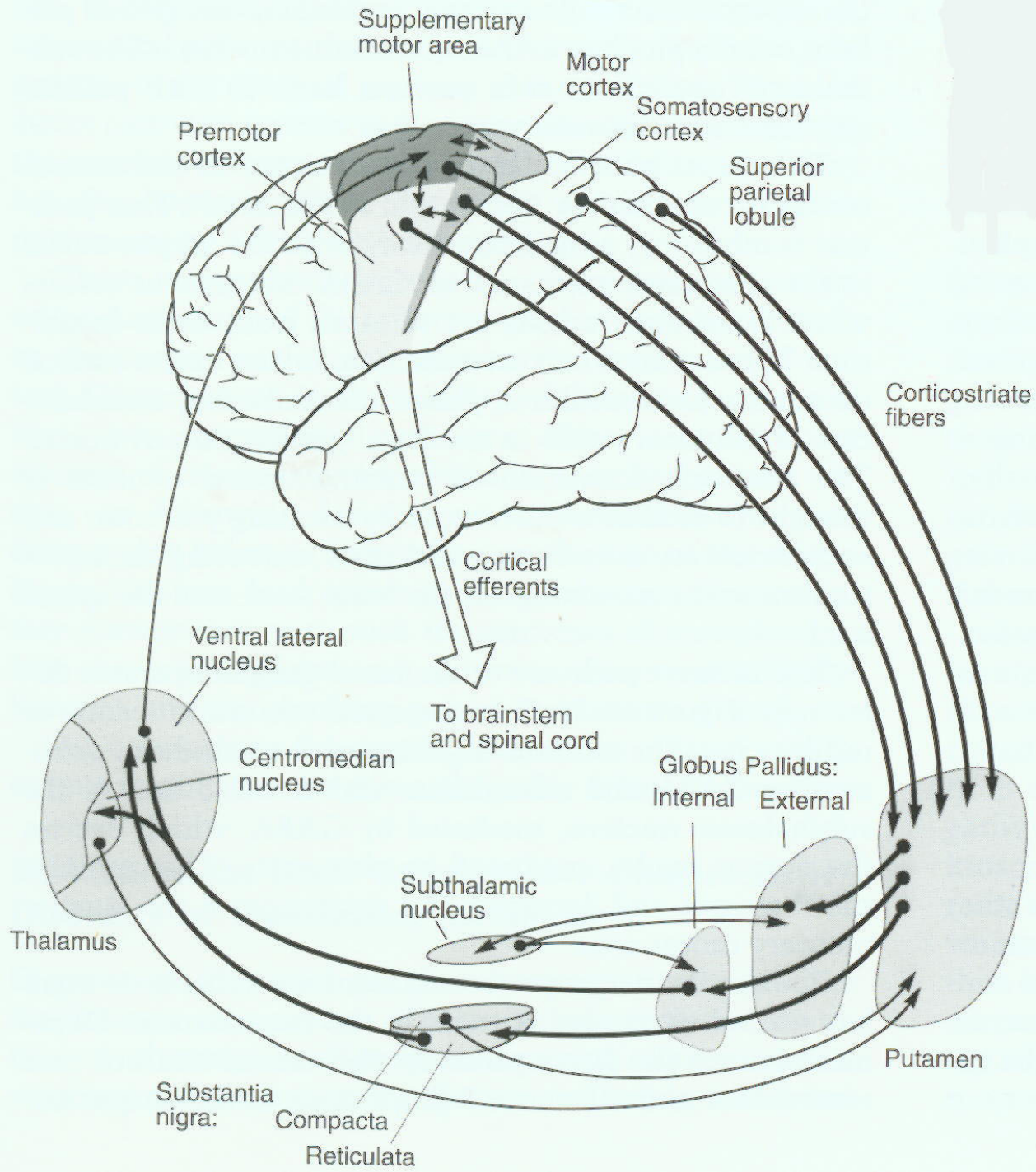
Dopamine ook een rol speelt bij schizofrenie, ADHD en verslaving.

Sommige drugs, zoals cocaïne en medicatie de heropname van dopamine vertragen.

Substantia nigra



- Substantia nigra wordt ook wel ‘zwarte stof’ genoemd, naar de kleur van de neuronen.
- Bij mensen met de ziekte van Parkinson verkleurt de substantia nigra van zwart naar wit.



Ziekte van Parkinson

Gevolg van sterke degeneratie van de dopamineneuronen in de substantia nigra

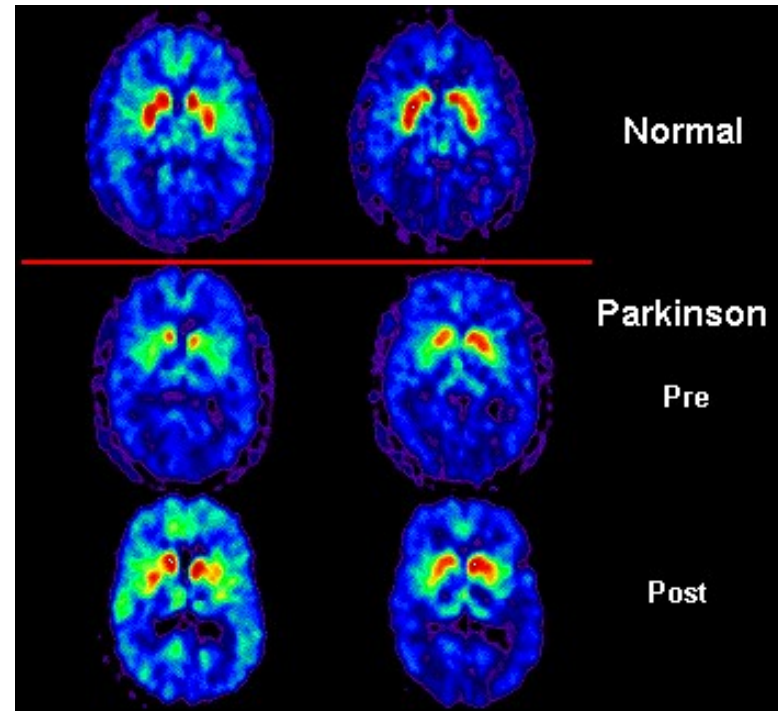
Degeneratie substantia nigra is te zien door ontkleuring van de zwarte stof.



Parkinson

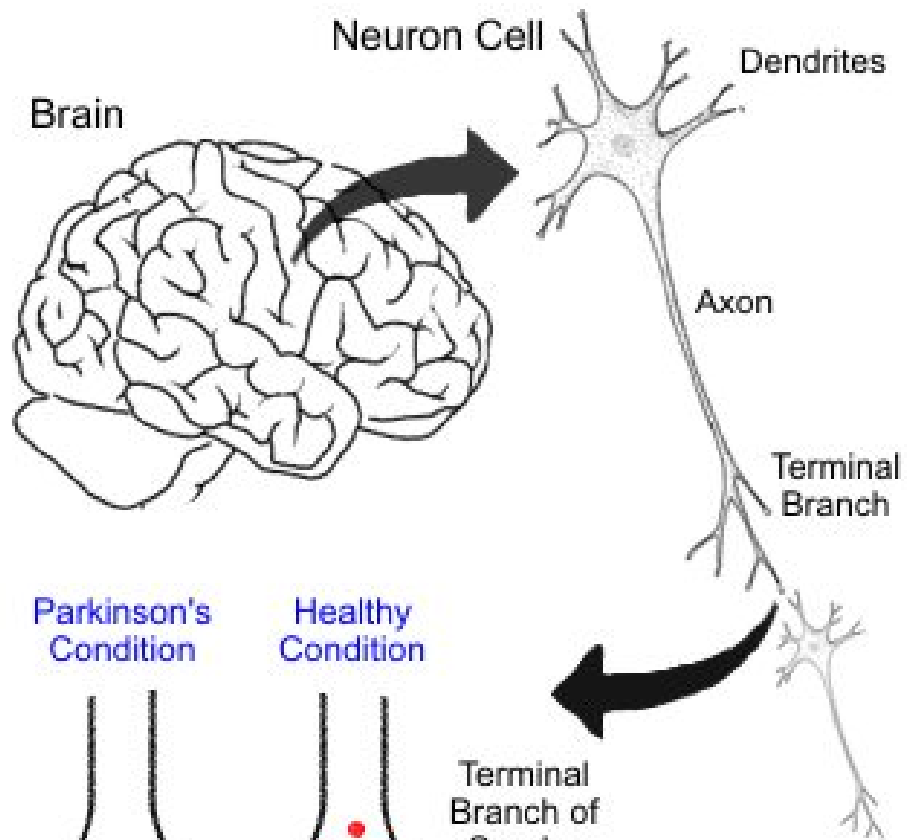
Gezond

Bij Parkinsonpatiënten komt er geen dopamine in de structuren die betrokken zijn bij vrijwillige bewegingen; nucleus caudatus en putamen van de basale ganglia.



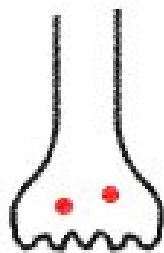
PET scan toont verminderde dopamineactiviteit in de basale ganglia van Parkinsonpatiënten.





Parkinson's Condition

Healthy Condition



Terminal Branch of Sender

Dopamine



Dendrite of Receiver

Weak

Strong

Signal

Ziekte van Parkinson



- Door de afwezigheid van dopamine in de nucleus caudatus en putamen raken vrijwillige bewegingen verstoord.
- Medicatie: L-dopa wordt toegediend. Dit stimuleert de synthese van dopamine. Het effect is tijdelijk; de degeneratie in de substantia nigra stopt niet.



Karakteristieke houding Parkinsonpatiënt: voorover lopen, schuifelpas, maskergelaat, zacht praten etc. Gevolg van verhoogde spieronus en stijfheid.

Ziekte van parkinson

- Motore symptomen
 - Reageren goed op medicatie
- Non- motore symptomen
 - Lastig behandelbaar



Welke medicijnen kennen we?

Aangrijping op Dopamine systeem

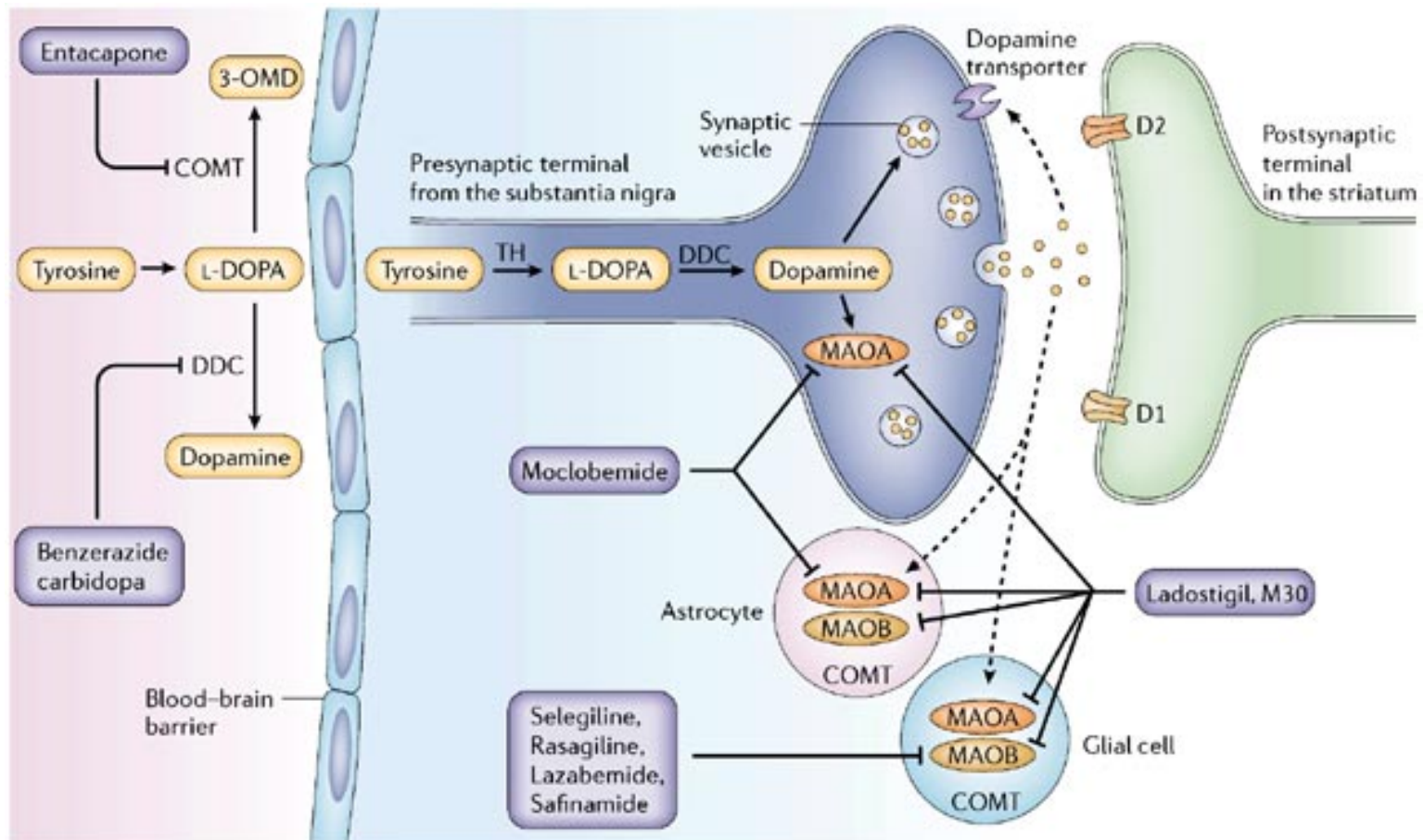
- Dopamine precursor: (Sinemet, Madopar)
 - Sinds 1970 gebruik
 - Zorgt dat meer dopamine vrij komt in de hersenen
- Dopamine receptor agonist: (Requip, Sifrol)
 - Stimuleren rechtstreeks receptoren in het striatum
- COMT remmers:
 - Remmen afbraak van L-Dopa naar 3-O-methyldopa
 - Meer Dopamine beschikbaar in het brein
- MAO B remmers
 - Remmen afbraak van toegediende dopamine

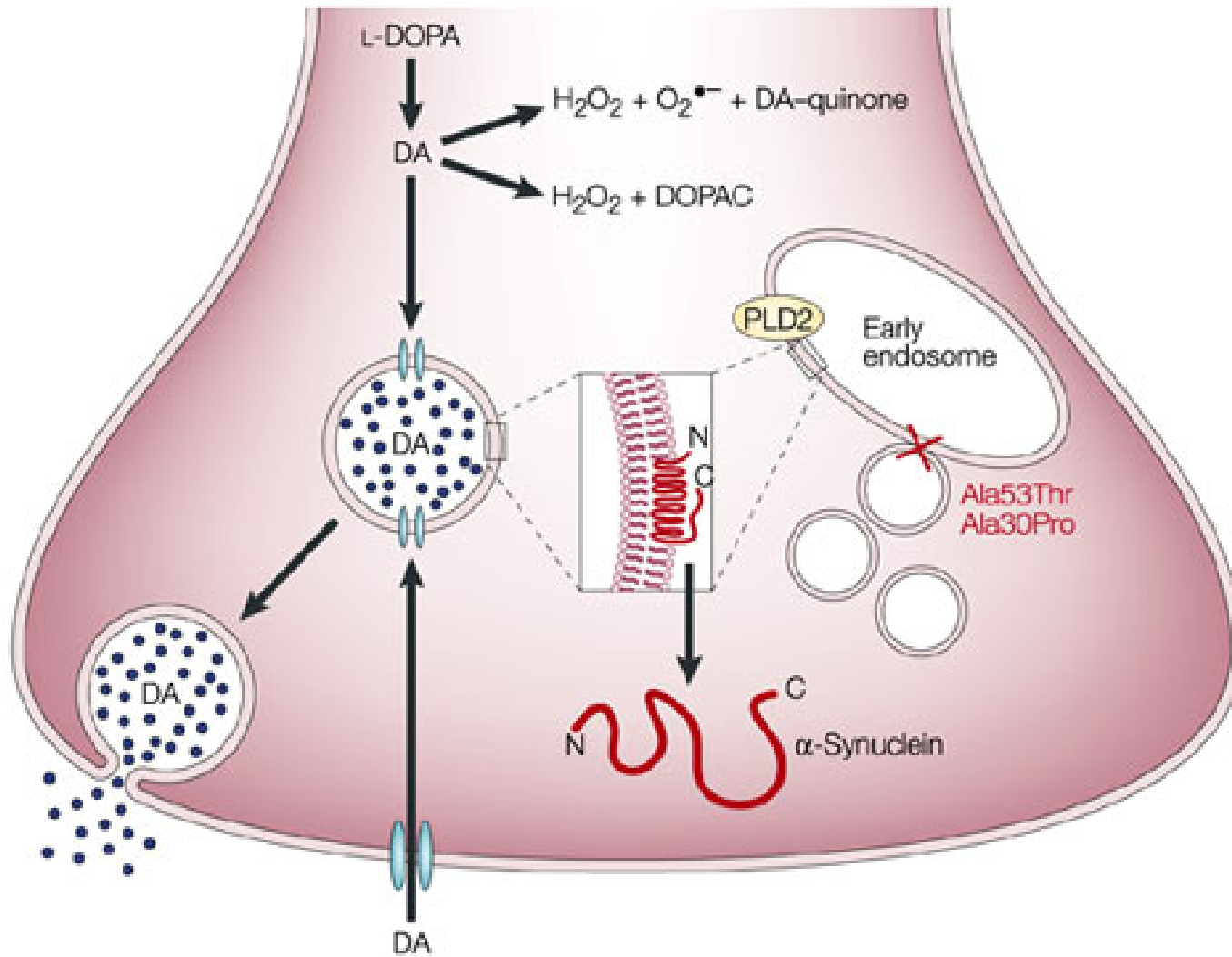
Welke medicijnen kennen we?

Aangrijping via ander systeem

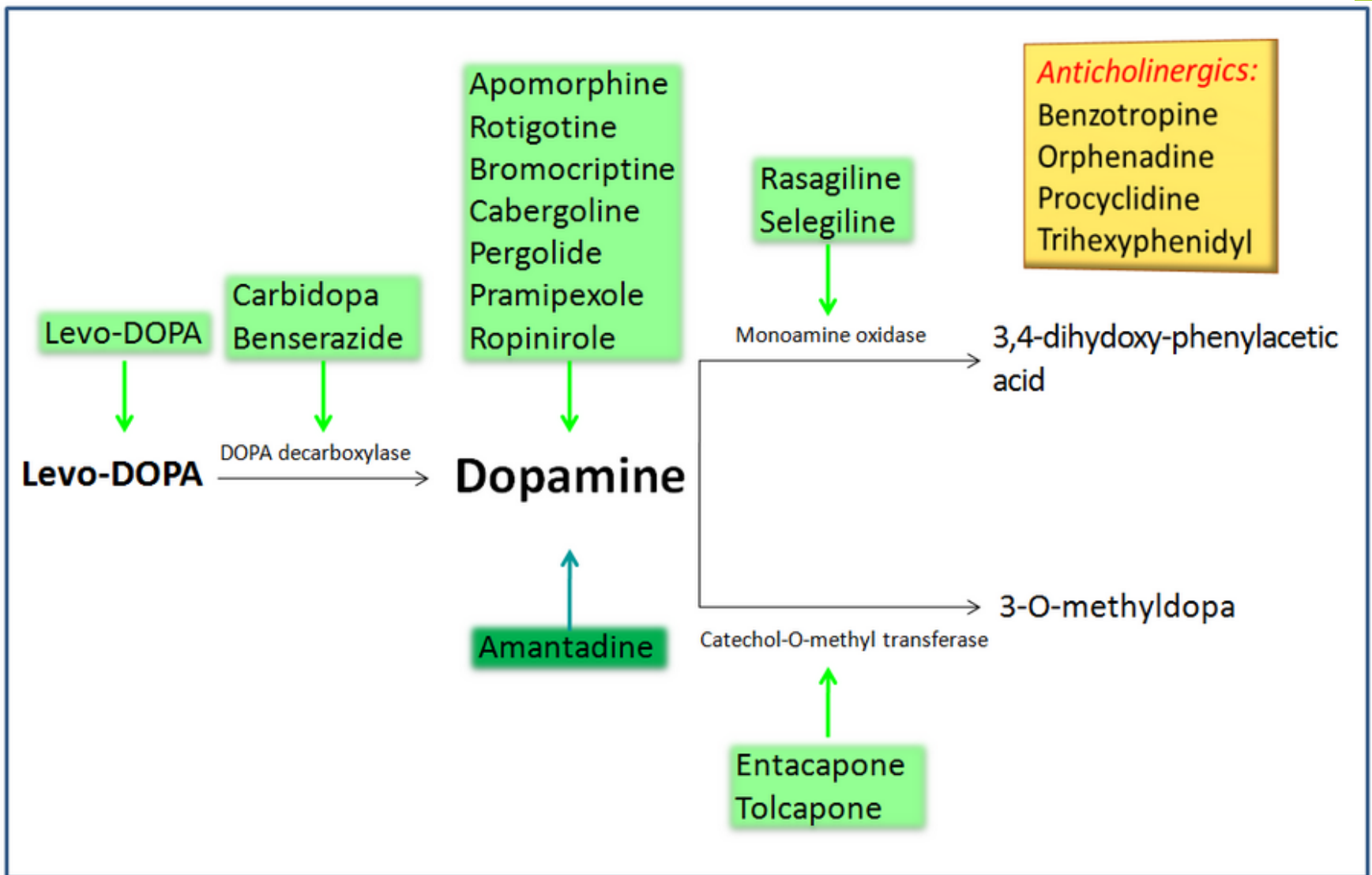
- Anticholinergica
 - Werken via de acetylcholine receptor
- Amantadine
 - Werkt via glutamaat receptor

Overzicht behandelingen M. Parkinson





Nature Reviews | Neuroscience



Two big dilemmas

- **When** start treatment?
- **With what** start treatment?



Wanneer te starten?

- Belangrijkste:
 - Altijd in overleg met de patient !
- Functionele beperkingen
 - De werksituatie
 - Uitvoeren van hobby's
 - Mobiliteit en balans
 - Activiteiten in dagelijks leven
- Subjectief hinderlijke symptomen:
 - Tremor
- Niet door responsfluctuaties laten weerhouden

Wanneer te starten?

Beschermend effect?

Middelen met beschermende werking?

- Azilect , effect niet bewezen
 - 1 mg tablet vs 2 mg
 - Slechts 9 maanden follow up
- Levo dopa?
 - LEAP studie:
 - Wel vs niet behandelen in vroege fase
 - Na 80 weken vergelijking tussen de groepen
 - Wie ?
 - diagnose gesteld in de afgelopen 2 jaar
 - leeftijd ≥ 30 jaar
 - levensverwachting > 2 jaar
 - geen beperkingen in het dagelijks functioneren waarvoor patient Parkinsonmedicatie nodig heeft

Met welk middel te starten

- Belangrijkste is adequate dosering!
- Levodopa of dopamine agonist
 - Nooit wetenschappelijk onderzocht
- Voor beiden is wat te zeggen
 - Start levodopa: goedkoper, beter verdragen
 - Start Dopa-agonist: respons fluctuaties worden uitgesteld
- Starten met MOA-B remmer, amantidine, anti cholinergica

Bijwerkingen medicijnen

- Ernstige bijwerkingen

- Dopamine agonisten: impuls controle problemen

- Gokken, sex verslaafd

- Met name mannen van middelbare leeftijd

- Dopamine agonisten, Amantidine, MOA remmers, COMT remmers:

- **Cognitieve problemen, hallucinaties**

- Levo Dopa, COMT remmers: dyskinesieën

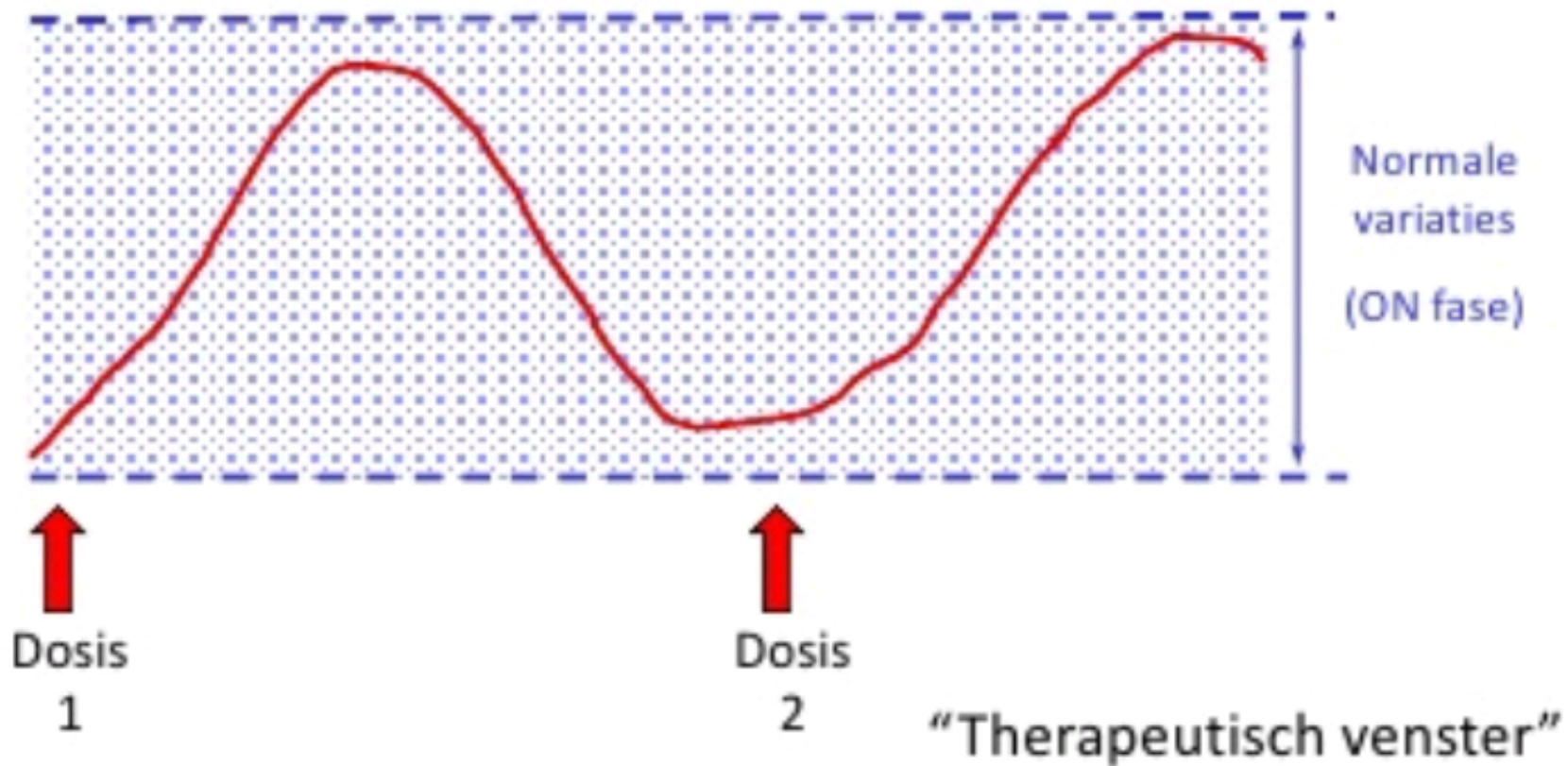
- **50-80% van patienten bij voortgezette behandeling**

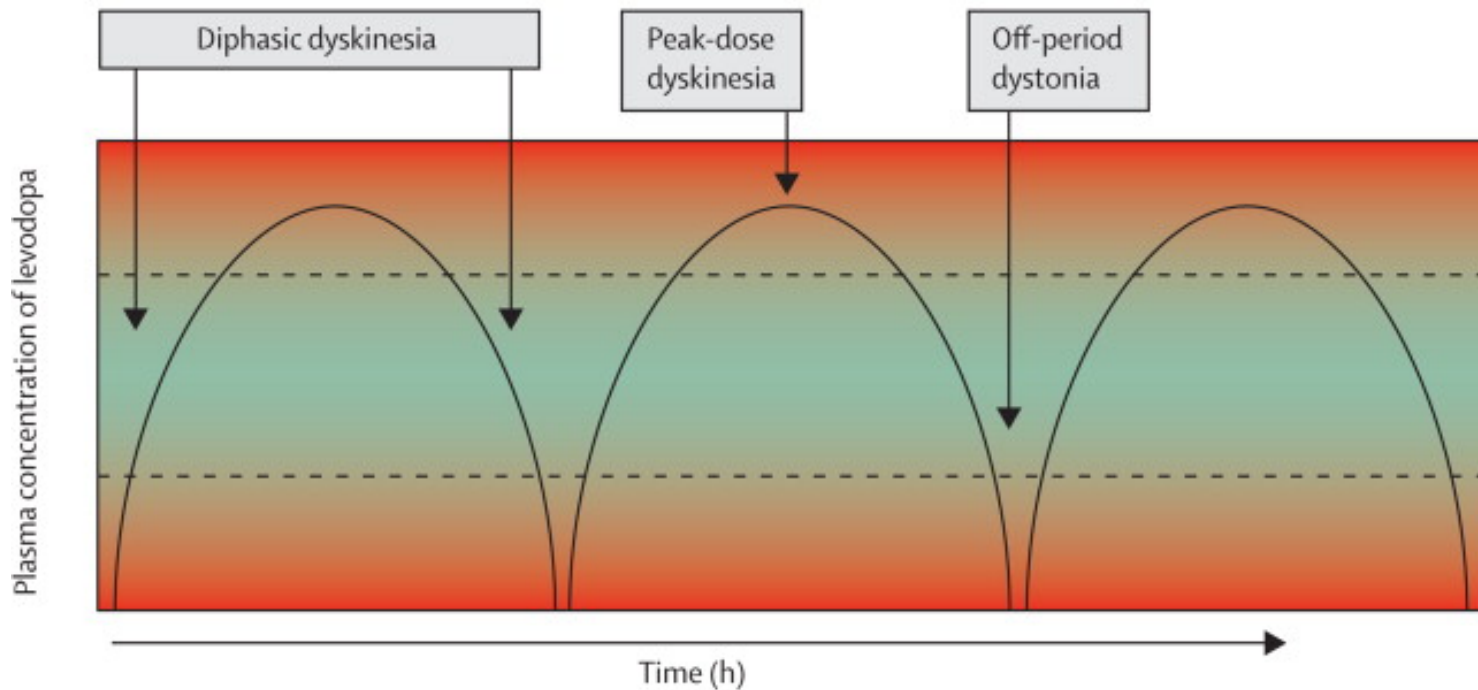
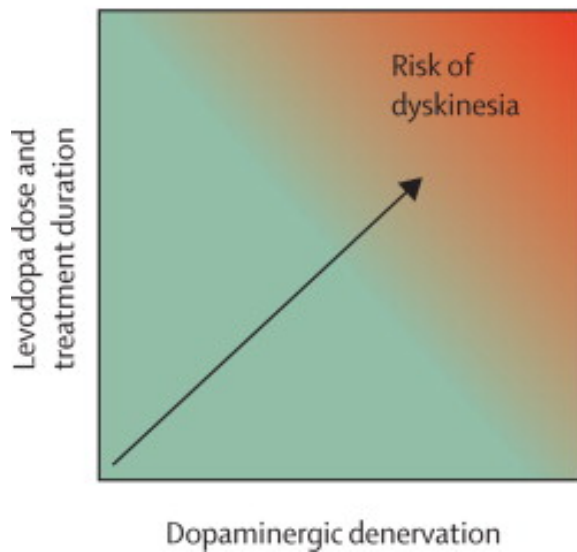
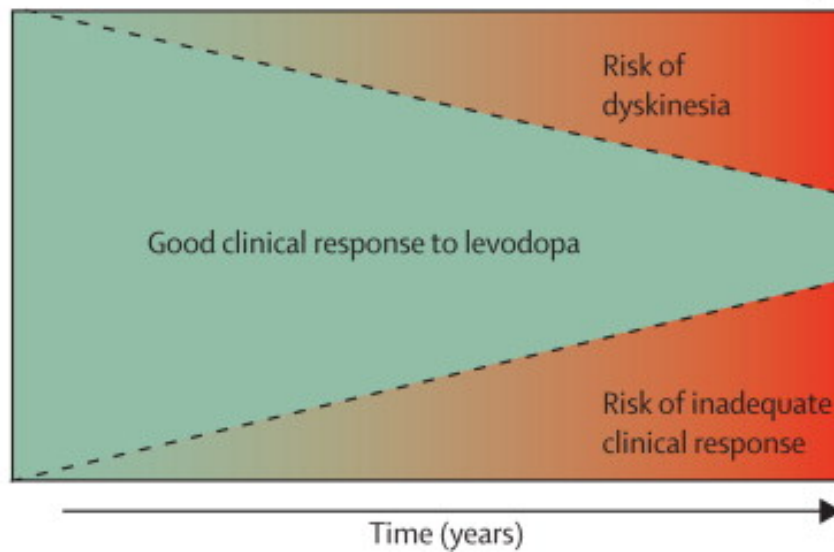
Bijwerkingen medicijnen

- “mildere” bijwerkingen:
 - Slaperigheid
 - Maag darm problemen
 - Lage bloeddruk
 - Hoofdpijn

Vroeg in het ziektebeloop

— = Parkinson symptomen



A**B****C** Levodopa treatment duration and dopaminergic denervation

Behandeling dskinesieen

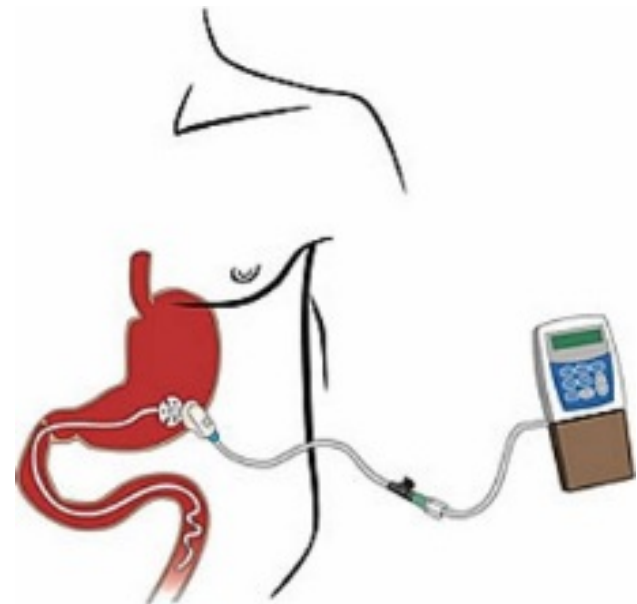
- Gelijkmatiger doseren
- Geen vertraagde afgifte tabletten
- Staken COMT remmer
- Eventueel starten amantidine
- Indien onbehandelbare dyskinesieen:

Overige behandelmogelijkheden

- Duodopa pomp
- Apomorfine pomp
- DBS

Intra duodenale levodopa

- Levodopa continue toediening via een PEG sonde
- Continue toediening verbeterd responsfluctuaties
- Voordelen:
 - Monotherapie, waarbij andere medicijnen gestopt kunnen worden
 - Therapie is omkeerbaar
 - Wordt in Woerden gegeven !
- Nadeel:
 - Duurste van de drie opties



Apomorfine

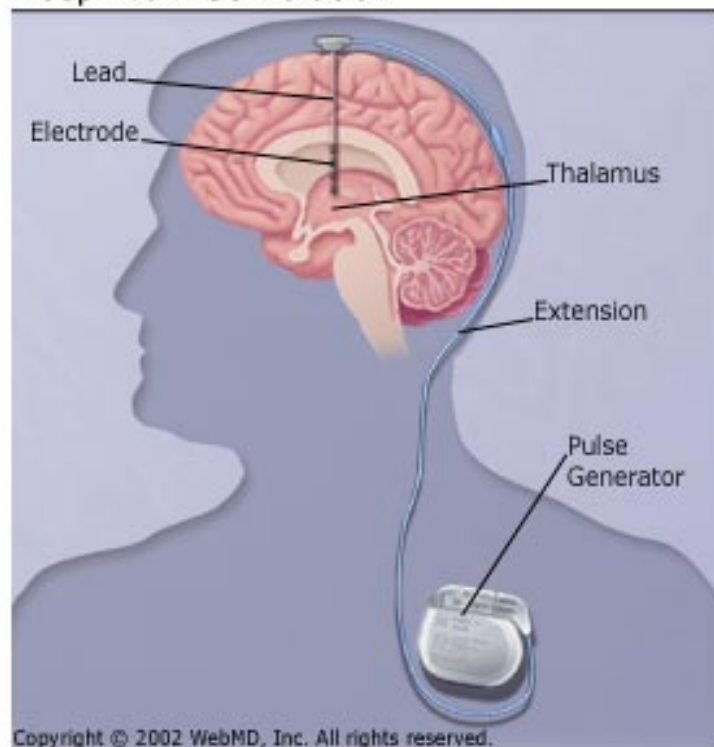
Voordelen:

- 20 jaar ervaring
 - Pomp eenvoudig te bedienen
 - Therapie is omkeerbaar
 - Weinig contra indicaties
-
- Nadelen:
 - Huidproblemen
 - Andere medicijnen blijven gebruiken



DBS

Deep Brain Stimulation



Resultaten STN stimulatie:

- 52% verbetering motoriek in off fase
- 50% verbetering functioneren
- 70% verbetering dyskinesieën

Indicaties:

- Idiopathische ziekte van Parkinson
- Duidelijke reductie van de off symptomen met levodopa
- Hinderlijke respons fluctuaties/dyskinesieën ondanks aanpassen medicatie
- Invaliderende en medicamenteuze resistente tremor

Contra indicaties:

- Dementie
- Andere parkinsonismen
- Ernstige depressie/psychose
- Balans en spraak problemen
- Leeftijd ouder dan 70
- Functioneel afhankelijk in beste on fase

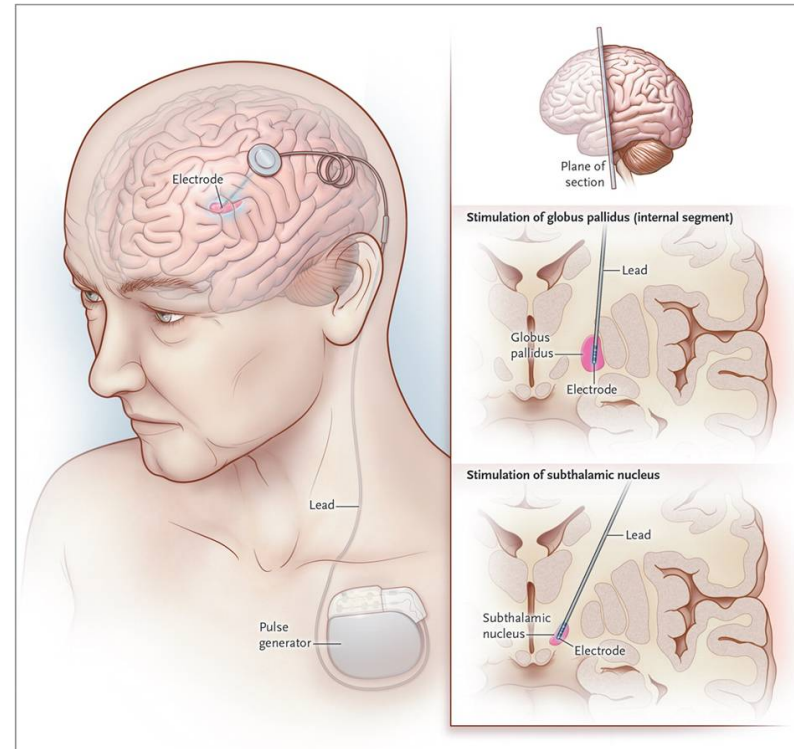
DBS vervolg

Voordelen:

- Beste effectiviteit
- Beste evidence
- Goedkoopste

Nadelen:

- Hersen operatie
- Bijwerkingen
- Bloeding 1-2%
- Infectie 1-5%
- Cognitieve stoornissen 1-2%
- Overlijden 1%



Non motore symptomen

- reukstoornis
- depressie
- problemen met plassen
- vermoeidheidsklachten
- speeksel overproductie
- sexuele disfunctie
- geheugenklachten
- verwardheid
- initiatief verlies
- slaapstoornissen
- gewichtsverlies



Geheugenklachten

- Rivastigmine is bewezen effectief
 - Remt de cognitieve achteruitgang
- Anti cholinergicum
- Wordt ook voorgeschreven bij m.alzheimer



Slaapproblemen

- Slaaphygiëne adviezen
- Kortdurend slaapmedicatie
- Verwijzing fysiotherapie
- Verwijzing slaapcentrum
- Bij onrustig gedrag tijdens de nacht
 - Rivotril



Maag darm klachten

- Gewichtsverlies:
 - Slikonderzoek
 - Andere oorzaken uitsluiten
 - Voedingssupplementen
 - Dietiste
 - Bij veel dyskinesieen medicatie aanpassen
- Constipatie
 - Meer bewegen
 - Vezelrijk voedsel
 - Laxantia
 - Domperidon

Blaasproblemen/sexuele dysfunctie

- Anticholinergica bij bepaalde vormen van incontinentie
 - Niet bij patienten met geheugenklachten
- Nachtelijk plassen: desmopressine AN
- Urine weg infectie uitsluiten/behandelen

- Verwijzing uroloog/sexuoloog

Lage bloeddruk

- Bed schuin zetten met hoofdeinde omhoog
- Voldoende vocht en zout inname
- Steunkousen
- Minder parkinson medicatie
- Medicatie
 - Oa Domperidon



Speeksel verlies

- behandeling door logopedist
- Atropine druppels onder de tong
- Speeksel klieren injecteren met Botuline toxine

Toekomst?



- Earlystim studie
 - 250 patienten
 - 2 jaar gevolgd
 - Medicatie vs DBS in de vroege fase van de ziekte
 - 5 jaar eerder behandeld dan de reguliere DBS patienten
- Conclusie: Vroege DBS effectiever dan medicatie
- Park fit studie
 - Bewegen tijdens de ziekte van parkinson
- Nieuwe medicijnen?
 - **Stamcel transplantatie**

Take home messages

- Medicatie keuze samen maken met patient
 - Afhankelijk van persoon, geslacht en leeftijd
 - Meerdere mogelijkheden (levo dopa, agonist, overigen)
- Vroeg starten met medicatie (nog) niet bewezen beter
- Dyskinesieën treden eerder op na vroeg starten echter
 - Niet per se nadelig voor patienten!
- Alternatieven behandelingen (oa DBS) eerder in ziektebeloop overwegen
- Non-motore symptomen zijn groot deel van ziekte last
 - Meerdere behandelingen mogelijk, altijd bespreken
- Behandeling in team verband belangrijk

<https://www.michaeljfox.org/foundation/where-does-your-money-go.php>

Antwoord stellingen

Vragen

- 1. Parkinson medicatie kan de ziekte v parkinson remmen:
- Juist
- Onjuist

Vragen

- 2. Je moet zo vroeg mogelijk starten met de medicatie
- Juist
- Onjuist

Vragen

- 3.Hoe eerder je start met medicatie hoe sneller je last van krijgt van bijwerkingen, bijvoorbeeld overbeweeglijkheid
- **Juist**
- Onjuist

Vragen

- 4. Leeftijd speelt een belangrijke rol bij de medicatie keuze
- **Juist**
- Onjuist

vragen

- 5. De 2^e lijnsbehandeling als duodopa pomp en DBS moeten pas worden overwogen als 1^e keus medicatie niet meer werkt
- Juist
- Onjuist

Vragen

- Bij medicatie moet rekening gehouden worden met het geslacht?
- **Juist**
- Onjuist

Vragen

- 6.Ik ben tevreden met mijn medicatie
- Juist
- Onjuist

Vragen en Discussie

