

Parkinson: Antipsychotica

1812

Afkorting: AAP: atypische antipsychotica; UPDRS-III: 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III' (een meetinstrument om motorische en gedragsmatige aspecten van de ziekte van Parkinson in kaart te brengen, deel III kijkt naar een motorisch onderzoek); BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: 'hazard ratio'; RCT: 'randomized, controlled trial'; PSYCLOPS: 'psychosis and clozapine treatment of parkinsonism'

Datum literatuursearch: 15-02-2022

CONCLUSIE

Bewaken.

Het gebruik van antipsychotica (met uitzondering van clozapine en quetiapine) bij de ziekte van Parkinson leidt tot een toename van extrapiramidale verschijnselen, door het dopamine-antagoniserende effect, en een verhoogd risico op overlijden. [Weintraub, 2016; Ali, 2021]. Bij klassieke antipsychotica is dit in grotere mate aan de orde dan bij AAPs [Weintraub, 2016]. Wanneer haloperidol vergeleken wordt met clozapine is de incidentie van parkinsonachtige verschijnselen significant verhoogd bij haloperidol [Kurz, 1995].

Ook tussen de AAPs onderling zijn grote verschillen. Zo bleek uit de studie van Chyou et al (2020) dat het risico op parkinsonisme bij olanzapine en risperidon verhoogd was ten opzichte van quetiapine. Quetiapine blijkt echter t.o.v. placebo geen significant positief effect te hebben op psychoses bij de ziekte van Parkinson, waar clozapine dit wel heeft [Schotbolt, 2010].

Uit de meta-analyses van Iketani et al (2017) en Frieling et al (2007) blijkt dat clozapine het veiligste antipsychoticum bij de ziekte van Parkinson is aangezien het leidt tot de minste verslechtering van het motore functioneren. Daarnaast is clozapine ook het best werkzame middel bij psychose bij de ziekte van Parkinson. In de meest recente richtlijn van de ziekte van Parkinson staat ook beschreven dat clozapine het eerste keuze middel is bij psychose bij de ziekte van Parkinson en dat quetiapine eventueel tweede keuze is. Uit de klinische trial van Factor et al (2001) blijkt zelfs dat clozapine helemaal niet leidt tot verslechtering van de motorfunctie wat dit middel uniek maakt binnen de groep van antipsychotica. Uit de RCT van Durif et al (2004) bleek daarnaast dat clozapine ook een positief effect heeft op de door levodopa-geïnduceerde dyskinesieën in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Meer dan de helft van de patiënten met de ziekte van Parkinson lijdt aan psychoses, wat een niet-motorisch symptoom van de ziekte is in een laat stadium. Psychoses kunnen geïnduceerd worden door de ziekte zelf of door de medicatie die essentieel is in de behandeling van de aandoening. Hiervoor wordt in eerste instantie dosisreductie geadviseerd van de Parkinson-medicatie bij deze patiënten, maar dit kan weer leiden tot verslechtering van de motorische functies [Iketani 2017].

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met verhoogde sterfte bij de ziekte van Parkinson hoewel psychoses dat zelf ook zijn. Antipsychotica-gebruik bij de ziekte van Parkinson is ingewikkeld doordat antipsychotica de D2 receptoren blokkeren wat kan leiden tot extrapiramidale bijwerkingen zoals dyskinesieën. Over het algemeen zorgen met name de klassieke antipsychotica voor bewegingsstoornissen doordat ze de D2 receptor antagoniseren. Daarnaast zorgen de klassieke antipsychotica (en risperidon) ook voor sedatie, anticholinerge bijwerkingen, orthostatische hypotensie en hyperprolactinemie. Het gebruik van AAPs zorgt in mindere mate voor extrapiramidale bijwerkingen

maar ook van deze middelen is het veiligheidsprofiel niet optimaal bij de ziekte van Parkinson en deze verschillen per middel [1].

In Nederland zijn de volgende antipsychotica op de markt [2]:

Klassieke antipsychotica	AAPs
Bromperidol	Amisulpride
Chloorprotixeen	Aripiprazol
Flupentixol	Brexipiprazol
Fluspirileen	Cariprazine
Haloperidol	Clozapine
Penfluridol	Lurasidon
Pimozide	Olanzapine
Pipamperon	Paliperidon
Zuclopentixol	Quetiapine
	Risperidon
	Sertindol
	Sulpiride

Sommige antipsychotica zijn minder schadelijk bij de ziekte van Parkinson dan anderen, afhankelijk van de bindingsaffiniteit aan de D2 receptor. Clozapine was het eerste antipsychoticum wat als veilig en effectief gezien werd bij psychoses bij patiënten met de ziekte van Parkinson [1]. Clozapine blokkeert naast de D1 en D2 receptor ook de D4 receptor en heeft antiserotonerge, antimuscarinerge, antiadrenerge en antihistaminerge effecten [Durif, 2004]. Daarnaast wordt ook quetiapine hiervoor ingezet omdat dit middel ook relatief veilig is, al is de effectiviteit minder. Quetiapine lijkt qua structuur op clozapine en heeft een sterk 5HT2 en een zwak D2 antagonerend effect [Schotbolt, 2010].

In 'UpToDate' staat vermeld dat de medicijnen quetiapine, pimavanserine (in Nederland niet op de markt) en clozapine ingezet kunnen worden bij patiënten die last hebben van hallucinaties. Alle antipsychotica brengen een risico met zich mee door verhoogde kans op sterfte. Desondanks kan het nodig zijn om antipsychotica alsnog voor te schrijven als de voordelen opwegen tegen de risico's. Voor quetiapine is het bewijs voor effectiviteit wisselvallig. Clozapine is waarschijnlijk het meest effectieve middel in deze setting, maar een belemmering hierbij is dat het bloedbeeld gemonitord moet worden i.v.m. de kans op agranulocytose [3].

Tevens wordt er beschreven dat clozapine ingezet kan worden bij dyskinesie veroorzaakt door een hoge dosis levodopa. Clozapine kan dus overwogen worden in patiënten met refractaire dyskinesie en psychose [4].

In de SPCs van de antipsychotica staat overal vermeld dat er voorzichtigheid geboden is met het gebruik bij de ziekte van Parkinson en/of dat parkinsonisme op kan treden als bijwerking. Bij een aantal klassieke antipsychotica (haloperidol, penfluridol en pimozide) staat zelfs vermeld dat het gebruik gecontra-indiceerd is bij de ziekte van Parkinson. Alleen bij clozapine staan dergelijke waarschuwingen in de SPC niet vermeld. Hier staan psychoses bij de ziekte van Parkinson juist als indicatie vermeld.

Verschillende deskundigen (neurologen, psychiater) schrijven bij voorkeur uitsluitend clozapine voor aan patiënten met de ziekte van Parkinson en hallucinaties/waanbeelden. In de praktijk blijkt dit een heel geschikt middel om in te zetten gezien het al in lage dosering erg effectief is bij het behandelen van waanbeelden. Daarnaast blijkt dat het de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson niet verslechtert en dat het door het deels anticholinerge effect gebruikt kan worden bij ernstige tremoren of dystonieën. Er zijn ook goede ervaringen bij hogere doseringen clozapine (tot 500 mg). Hierbij is de kans op bijwerkingen wel aanzienlijk hoger, maar blijkt er nog steeds geen sprake van motorische verslechtering.

Indien clozapine niet verdragen wordt, zou quetiapine kunnen worden ingezet. De effectiviteit hiervan is echter een stuk minder en bij dit middel treden extrapyramidale bijwerkingen wel op. Om deze reden wordt dit middel bij voorkeur ook niet ingezet. De andere antipsychotica worden niet ingezet vanwege een te hoog risico.

Literatuur

1. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. Behav Neurol. 2016;2016
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Geneesmiddelengroep antipsychotica, klassiek en antipsychotica, atypisch
3. Chahine L, Tarsey D. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. Wolter Kluwer. UpToDate, 2021.
4. Liang TW, Tarsy D. Medical management of motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease. Wolters Kluwer. UpToDate, 2021.

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Antipsychotica
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van Ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: ((parkinson's disease[MeSH Terms]) OR (parkinsonism[MeSH Terms])) AND ((antipsychotics[Title/Abstract]) OR (amisulpride[Title/Abstract]) OR (aripiprazol[Title/Abstract]) OR (brexpiprazole[Title/Abstract]) OR (cariprazine[Title/Abstract]) OR (clozapine[Title/Abstract]) OR (lurasidone[Title/Abstract]) OR (olanzapine[Title/Abstract]) OR (paliperidon[Title/Abstract]) OR (quetiapine[Title/Abstract]) OR (risperidone[Title/Abstract]) OR (sertindole[Title/Abstract]) OR (sulpride[Title/Abstract]) OR (bromperidol[Title/Abstract]) OR (chlorprothixene[Title/Abstract]) OR (flupentixol[Title/Abstract]) OR (fluspirilene[Title/Abstract]) OR (haloperidol[Title/Abstract]) OR (penfluridol[Title/Abstract]) OR (pimozide[Title/Abstract]) OR (pipamperon[Title/Abstract]) OR (zuclopentixole[Title/Abstract])) AND ((humans[Filter]) AND (dutch[Filter] OR english[Filter]))

EMBASE: ('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'parkinsonism'/exp OR 'parkinsonism') AND ('antipsychotics':ab,ti OR 'amisulpride':ab,ti OR 'aripiprazole':ab,ti OR 'brexpiprazole':ab,ti OR 'cariprazine':ab,ti OR 'clozapine':ab,ti OR 'lurasidone':ab,ti OR 'olanzapine':ab,ti OR 'paliperidon':ab,ti OR 'quetiapine':ab,ti OR 'risperidone':ab,ti OR 'sertindole':ab,ti OR 'sulpride':ab,ti OR 'bromperidol':ab,ti OR 'chlorprothixene':ab,ti OR 'flupentixol':ab,ti OR 'fluspirilene':ab,ti OR 'haloperidol':ab,ti OR 'penfluridol':ab,ti OR 'pimozide':ab,ti OR 'pipamperon':ab,ti OR 'zuclopentixole':ab,ti)

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Iketani R, Kawasaki Y, Yamada H. Comparative Utility of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Biol Pharm Bull. 2017;40(11):1976-1982. Systematische review/ meta-analyse	Resultaten • In een meta-analyse zijn 10 trials geïnccludeerd waarbij gekeken is naar de effectiviteit en de veiligheid van antipsychotica bij behandeling van psychoses bij de ziekte van Parkinson. • Bij 64 personen in vier trials werd clozapine gebruikt. De gemiddelde UPDRS-III was 0,7; 95%BI -3,8 tot 4,3; p=0,29 • Bij 99 personen in drie trials werd olanzapine gebruikt. De gemiddelde UPDRS-III was 2,8; 95%BI 0,8 tot 5,1; p=0,01 • Bij 79 personen in vijf trials werd quetiapine gebruikt. De gemiddelde UPDRS-III was 3,3; 95%BI -0,7 tot 5,8; p=0,05 • Bij 5 personen in een trial werd risperidon gebruikt. De gemiddelde UPDRS-III was 4,5; 95%BI -57,7 tot 63,4; p=0,44 • Bij 156 personen in zeven trials werd placebo gebruikt. • De URDRS-III scores suggereren dat clozapine leidt tot de minste verslechtering van motorfunctie, hoewel het al minder veilig is dan placebo. • Clozapine is effectief in de behandeling voor psychoses bij de ziekte van Parkinson. Opmerkingen auteurs • Risperidon is niet direct vergeleken met placebo en is alleen onderzocht in een kleine studie.

	• Hoewel clozapine effectief zou zijn bij de behandeling van psychoses in Parkinsonpatiënten, wordt het zelden toegepast in de praktijk door ernstige bijwerkingen. • Al met al geven de uitkomsten aan dat er mogelijk geen klinisch veilige AAP's zijn voor de behandeling van psychoses die niet reageren op dosisverlagingen van Parkinson-medicatie. Opmerkingen SHB (JJ) • Overlap drie trials met Frieling et al 2007]. • In Nederlands wordt clozapine wel veel ingezet bij patiënten met de ziekte van Parkinson.
Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopamimetic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2007 Feb;17(3):165-71. Meta-analyse	Resultaten • 7 trials zijn geselecteerd voor een meta-analyse waarbij is gekeken wat het effect en de veiligheid van neuroleptische medicijnen is op geneesmiddel-geïnduceerde psychose bij Parkinsonpatiënten. • Twee trials vergeleken clozapine (in een lage dosering) met placebo waarbij de clozapine-groep een significante betere uitkomst liet zien met betrekking tot werkzaamheid en motorisch functioneren. • In één trial is clozapine vergeleken met quetiapine waarbij de effectiviteit en tolereerbaarheid gelijk waren. • In twee trials is quetiapine vergeleken met placebo, waarbij quetiapine niet aangetoond effectief was. • In twee trials is olanzapine vergeleken met placebo. Olanzapine verbeterde de psychotische symptomen niet en veroorzaakte significant meer extrapyramidale bijwerkingen. • Clozapine kan aangeraden worden voor de behandeling van geneesmiddel-geïnduceerde psychose bij Parkinsonpatiënten. • Olanzapine zou niet gebruikt moeten worden bij geneesmiddel-geïnduceerde psychoses bij Parkinsonpatiënten. Opmerkingen SHB (JJ) Overlap drie trials met Iketani et al (2017)
Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K; Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. Mov Disord. 2001 Jan;16(1):135-9. Klinische trial	Resultaten • 53 patiënten namen deel aan de dubbelblinde klinische trial van PSYCLOPS. De eerste 4 weken kreeg de ene helft clozapine en de andere helft placebo. Vervolgens (na week 4) werd iedereen op clozapine gezet (open-label). • De gemiddelde dosis clozapine was 28,78 mg/dag. • Bij de groep die in eerste instantie startte met placebo verbeterde de ernst van psychoses tot hetzelfde niveau als van de groep die startte met clozapine. • Er was geen verslechtering van motorfunctie gedurende de studie in beide groepen. Opmerkingen auteurs • 6 patiënten van de originele 60 zijn overleden en 12 zijn opgenomen in het ziekenhuis. Clozapine was hiervoor niet de oorzaak. Opmerkingen SHB (JJ) • Relatief grote studiegroep.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Naast bovenstaande studies zijn er een aantal interessante artikelen gevonden die niet voldeden aan de PICO. Hierbij is gekeken naar het effect van antipsychotica op het ontstaan van parkinsonisme of andere invloeden van antipsychotica op symptomen van de ziekte van Parkinson.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ali T, Sisay M, Tariku M, Mekuria AN, Desalew A. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2021 Sep 10;16(9). Systematische review/ meta-analyse	Resultaten • 15 artikelen zijn geïnccludeerd in een meta-analyse waarbij is gekeken naar het optreden van extrapyramidale bijwerkingen bij gebruik van antipsychotica. • Er is gekeken naar de volgende middelen: olanzapine, risperidon, ziprasidon, clozapine, haloperidol, zuclopentixol, flupenthixol, chloorpromazine en ongespecificeerde antipsychotica. • De gebundelde prevalentie van door antipsychotica geïnduceerde extrapyramidale bijwerkingen bij patiënten die antipsychotica gebruiken was 37%; 95%BI 18-55%. Na de 'leave-one-out' gevoeligheidsanalyse werd de gepoolde schatting 31%; 95%BI 19-44%. • De prevalentie van antipsychotica-geïnduceerde parkinsonisme, acathisie en tardieve dyskinesie was 20% (95%BI 11-28%), 11% (95%BI 6-17%) en 7% (95%BI 4-9%) respectievelijk. Opmerkingen auteurs • Er is sprake van publicatie bias in de studies die acathisie en tardieve dyskinesie rapporteren. • Er is veel heterogeniteit in diagnose en medicatiegebruik.
Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, Thobois S, Broussolle E, Rascol O. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology. 2004 Feb 10;62(3):381-8. RCT	Resultaten • 50 patiënten zijn geïnccludeerd in de klinische trial waarbij 24 placebo toegediend kregen en 26 clozapine. • Na 10 weken werd de mate van levodopa-geïnduceerde dyskinesie beoordeeld. Aan het begin en het einde van de studie werd een acute levodopa-provocatie uitgevoerd. • In de placebogroep was de "aan" periode met levodopa-geïnduceerde dyskinesie op dag 0: $4,54 \pm 0,53$ uur en aan het einde van de studie: $5,28 \pm 0,70$ uur. • In de clozapine-groep was de "aan" periode met levodopa-geïnduceerde dyskinesie op dag 0: $5,68 \pm 0,66$ uur en aan het einde van de studie $3,98 \pm 0,57$ uur. • Het verschil in reductie tussen beide groepen was significant ($p = 0,003$). • De maximale levodopa-geïnduceerde dyskinesie score bij rust tijdens levodopa-provocatie was significant verlaagd na clozapine behandeling ($p < 0,05$). • Clozapine is effectief in de behandeling van levodopa-geïnduceerde dyskinesie in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson. Opmerkingen auteurs • De resultaten komen overeen met vorige studies waarbij een verbetering was van levodopa-geïnduceerde dyskinesie van 50% bij patiënten met de ziekte van Parkinson die dagelijks 50 – 100 mg clozapine innamen. • Clozapine daarentegen verminderde niet de ernst van de LID toen deze werd beoordeeld na een activeringstaak tijdens een acute levodopa-uitdaging. Dit kan verklaard worden door sterke dopaminerge stimulatie geïnduceerd door levodopa wat het vermogen van clozapine om de dyskinesie te reduceren overruled. • In de clozapine-groep werd de bijwerkingen "verslechtering van parkinsonisme" vaker benoemd. Alleen de mate van slaperigheid

	overdag was echter significant verhoogd in deze groep ten opzichte van de placebo.
Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Extrapyrimal side effects of clozapine and haloperidol. Psychopharmacology (Berl). 1995 Mar;118(1):52-6. Klinische trial	Resultaten • 92 patiënten zijn behandeld met clozapine en 59 met haloperidol en vervolgens is er gekeken naar het ontstaan van bijwerkingen. • De cumulatieve incidentie voor tremor was 24,4% in de clozapine-groep en 39,3% in de haloperidol-groep. Er was geen significant verschil. • In 21,8% van de patiënten die clozapine kreeg was er bradykinesie ontstaan en in de haloperidol-groep was dit 47,7% ($p=0,011$). • Akathisie ontstond bij 5,6% van de patiënten uit de clozapine-groep en bij 31,7% in de haloperidol-groep ($p=0,005$). Opmerkingen auteurs: • In deze studie is de incidentie van extrapiramidale bijwerkingen bij clozapine hoger dan in vorige studies. • Clozapine is niet vrij van extrapiramidale bijwerkingen, maar over het algemeen zijn deze minder ernstig dan bijwerkingen die ontstaan door andere antipsychotica.
Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, Mamikonyan E, Kales HC. Association of Antipsychotic Use With Mortality Risk in Patients With Parkinson Disease. JAMA Neurol. 2016 May 1;73(5):535-41. Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • Uit een database zijn patiënten verzameld met de ziekte van Parkinson en recent stabiele fysieke gezondheid. • De sterftcijfers van 180 dagen is van 7877 patiënten die therapie met antipsychotica startten vergeleken met 7877 patiënten die deze therapie niet startten. • Antipsychotica gebruik had een HR voor dood van 2,35 (96%BI 2,08-2,66, $p<0,001$) ten opzichte van geen antipsychotica gebruik. • De HR was significant hoger bij patiënten die typische antipsychotica gebruikten ten opzichte van patiënten die AAPs gebruikten (1,54; 95%BI 1,24-1,92; $p<0,01$). • Onder de AAPs waren de HRs ten opzichte van niet gebruik waren 2,79 (95%BI 1,97-3,96), 2,46 (95%BI 1,94-3,12) en 2,16 (95%BI 1,88-2,48) voor olanzapine, risperidon en quetiapine respectievelijk.
Chyou TY, Nishtala R, Nishtala PS. Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults-a propensity score matched cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020 Jun;29(6):692-700. Cohortstudie	Resultaten • In deze cohortstudie is gekeken naar het ontstaan van parkinsonisme bij ouderen die zijn gestart met olanzapine, risperidon of quetiapine. • Er zijn 598 patiënten geïnccludeerd die risperidon gebruiken, 105 die olanzapine gebruiken en 1517 die quetiapine gebruiken. • Het risico op ontstaan van parkinsonisme is verhoogd bij patiënten die olanzapine en risperidon gebruikten vergeleken met de patiënten die quetiapine gebruikten (HR 1,76; 95%BI 1,57-1,97 en HR 1,31; 95%BI 1,16-1,49 respectievelijk). • Bij olanzapine nam het risico op parkinsonisme het sterkst toe bij dosisverhoging. • Het risico op ontstaan van parkinsonisme in ouderen is 31% hoger wanneer ze risperidon gebruiken ten opzichte van quetiapine en 76% hoger als ze olanzapine gebruiken ten opzichte van quetiapine.
Al-Qassabi A, Al Sinani A. Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson Disease and Remission After Treatment With Aripiprazole. J Clin Psychopharmacol. 2022 Mar-Apr 01;42(2):209-210.	Resultaten • Een 50-jarige man kreeg de diagnose van een angststoornis. • De volgende drie jaar zijn enkele middelen als monotherapie gestart en deze periode werd gevolgd door een depressie, waarvoor olanzapine is gestart. • Hij ontwikkelde een tremor en rigiditeit waarna olanzapine is gestopt.

Case report	• Motorsymptomen bleven aanwezig en hij is gediagnostiseerd met de ziekte van Parkinson, waarvoor levodopa is gestart. • Drie jaar na de diagnose van de ziekte van Parkinson bleef hij vragen om verhoging van dosis en uiteindelijk begon hij zichzelf hoger te doseren dan voorgeschreven. Hij had op dit moment al last van levodopa-geïnduceerde dyskinesie. Daarnaast ontwikkelde hij agressief gedrag, shoppte hij dwangmatig en begon hij medicatie op te sparen. • Valproïnezuur werd gestart en dit leek even goed te gaan, totdat hij na drie maanden terugviel. • Valproïnezuur werd afgebouwd en aripiprazol werd gestart. • Het verlangende gedrag en de shoppingsdrang verdwenen, dyskinesieën verbeterden en er was geen verslechtering van bradykinesie of rigiditeit. • Hij bleef stabiel voor ten minste een jaar. Opmerkingen auteurs • Behandeling met aripiprazol is succesvol bij dopamine disregulatie in de ziekte van Parkinson. • Aripiprazol-geïnduceerde parkinsonisme is een tegenargument voor het gebruik van aripiprazol bij de ziekte van Parkinson. In deze casus was dit echter niet aan de orde.
Jackowiak EM, Chou KL. Severe parkinsonism caused by brexpiprazole: A case report. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Dec;69:138-139. Case report	Resultaten • Aripiprazol en brexpiprazol zijn atypische antipsychotica die partieel dopamine agonist zijn waardoor ze een lager risico zouden hebben op extrapiramidale bijwerkingen. Brexpiprazol heeft meer potentie voor serotonerge en adrenerge receptoren en bindt minder aan de D2 receptor. • Een 71-jarige vrouw was bekend met angst/depressie sinds haar jeugd en een essentiële tremor van de handen. • Twee jaar geleden verslechterde haar rusttremor, praatte ze in haar slaap en had ze obstipatieklachten door opiaatgebruik. Chronische medicatie op dat moment was duloxetine, alprazolam en symptomatische medicatie voor gastroesofagale reflux (geen dopamine antagonisten). • In de afgelopen twee jaar heeft ze aripiprazol gebruikt maar het is niet bekend wanneer en hoe lang. Verder zijn er geen andere antipsychotica gebruikt. • Tijdens het onderzoek bleek sprake van milde parkinsonisme waarvoor levodopa is gestart. Symptomen bleven echter verslechteren. • Later bleek dat rond de tijd van het onderzoek door de psychiater brexpiprazol was gestart. Verhoging van de dosering gaf verdere verslechtering van parkinsonisme. • Zeven maanden nadat brexpiprazol gestaakt is liet verbetering zien van haar houding, lopen en mobiliteit. Er was nog steeds sprake van een milde tremor. Opmerkingen auteurs • Lastig onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson en geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme. Gezien de rusttremor aanwezig bleef meer dan zes maanden nadat brexpiprazol is gestopt, duidt dit op onderliggende ziekte. • Behandeling met aripiprazol zou ook een rol kunnen spelen. • Brexpiprazol draagt hoe dan ook bij aan parkinsonisme gezien de start, de ernst, de verslechtering en het verdwijnen van symptomen door gebruik van het geneesmiddel.
Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the	Resultaten

treatment of psychosis in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord. 2010 Nov;3(6):339-50.

Review

- Om de effectiviteit van quetiapine te beoordelen bij de behandeling van psychoses in de ziekte van Parkinson zijn 8 open-label studies geanalyseerd, 2 'single-blind' gerandomiseerde studies die quetiapine en clozapine vergeleken en 5 RCT's.
- In de open label studies zijn in totaal 191 patiënten en bij 152 (80%) trad verbetering op van de psychoses.
- Uit de studies die quetiapine en clozapine vergeleken, bleek de effectiviteit tegen psychoses van beide middelen gelijkwaardig.
- Van de RCTs had slechts 1 studie een positieve uitslag, maar deze excludeerde patiënten met waanideeën, wat lastiger de behandelen lijkt dan hallucinaties. Bij de overige 4 RCTs was de uitkomst negatief.
- Samenvattend: uit 4 van de 5 RCTs bleek dat quetiapine niet effectiever was in de behandeling van psychoses dan placebo, waar dit effect in de open-label studies wel te zien was.

Opmerkingen auteurs

- De RCTs waren aanzienlijk korter (10 – 12 weken) dan de open-label studies en de vergelijkende studies met clozapine (6 – 12 maanden). Het zou kunnen dat een langere behandelduur nodig is voordat quetiapine effectief is.
- In de studies die clozapine en quetiapine vergeleken waren er geen significante verschillen maar was quetiapine minder effectief. De placebo-component in deze studies ontbrak. Tevens hadden de patiënten in deze studies een ernstigere vorm van psychoses aangezien deze patiënten in placebo-gecontroleerde studies zouden zijn geëxcludeerd. Het zou kunnen dat patiënten met ernstige psychoses beter reageren op behandeling.
- Er is geen algemeen geaccepteerde gevalideerde schaal van psychoses bij de ziekte van Parkinson.
- Clozapine zou overwogen moeten worden bij patiënten met de ziekte van Parkinson zolang de bloedmonitoring kunnen tolereren.

Opmerkingen SHB (JJ)

- Een van de studies die quetiapine en clozapine vergelijkt is opgenomen in de reviews van Itekani et al (2017) en Frieling et al (2007)
- Een van de RCTs is opgenomen in de review van Frieling et al (2007) 3 in in de review van Itekani et al (2017)

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 2020	In het hoofdstuk “Medische symptoombehandeling in de stervensfase bij de ziekte van Parkinson” staat bij de behandeling van terminaal delier/verwardheid/agitatie clozapine vermeld als eerste keuze en quetiapine als tweede keuze. Tevens staat hier vermeld dat klassieke antipsychotica als haloperidol zijn gecontra-indiceerd doordat ze de werking van dopamine remmen en daarmee stijfheid veroorzaken. In het hoofdstuk “Behandeling van wanen en hallucinaties bij de ziekte van Parkinson” wordt geadviseerd eerst de niet noodzakelijke anti-Parkinson- en overige medicatie aan te passen en vervolgens te starten met clozapine, of als hiervoor een contra-indicatie bestaat, quetiapine. Klassieke neuroleptica (bijvoorbeeld haloperidol), risperidon en olanzapine zijn gecontra-indiceerd vanwege de kans op verergering van de motorische verschijnselen. Een voor de klinische praktijk relevante bijwerking van AAPs is het optreden van orthostatische hypotensie en daarmee het verhoogde valrisico. Op basis van literatuur zijn er in de richtlijn de volgende conclusies getrokken: - Clozapine leidt mogelijk tot een vermindering van psychotische symptomen ten opzichte van placebo bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Quetiapine leidt mogelijk niet tot vermindering in psychotische symptomen ten opzichte van placebo bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Olanzapine leidt mogelijk niet tot vermindering in psychotische symptomen, inclusief hallucinaties en wanen ten opzichte van placebo bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Clozapine is mogelijk effectiever dan olanzapine ten aanzien van de verbetering van psychotische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Er is mogelijk geen verschil in effectiviteit tussen risperidon en clozapine in de verbetering van psychische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Er is mogelijk geen verschil in effectiviteit tussen quetiapine en clozapine in de verbetering van psychotische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC EMC Amisulpride 200 mg Tablets (Zentiva) 23-04-2021	In sectie 4.4 wordt vermeld dat bij het voorschrijven van amisulpiride bij patiënten met de ziekte van Parkinson voorzichtigheid is geboden gezien het verslechteren van de ziekte kan veroorzaken. Het zou alleen gebruikt mogen worden als behandeling van een neuroleptica niet vermeden kan worden.
SPC EMC Aripiprazole 30 mg tablets (Aurobindo Pharma) 21-07-2021	In sectie 4.4 worden acathisie en parkinsonisme genoemd. Indien deze symptomen of andere extrapiramidale bijwerkingen optreden wanneer een patiënt aripiprazol gebruikt moet de dosering verlaagd worden en moet de patiënt klinisch gemonitord worden. Ook in sectie 4.8 worden extrapiramidale bijwerkingen waaronder parkinsonisme benoemd.
SPC geneesmiddelen informatiebank Rxulti filmomhulde tabletten (brexpiprazol) (Lundbeck) <i>Datum onbekend</i>	In sectie 4.8 wordt parkinsonisme als zeldzame bijwerking genoemd.

SPC EMC Reagila 6 mg hard capsules (cariprazine) (Recordati Pharmaceuticals Limited) 11-01-2022	In sectie 4.4 wordt de ziekte van Parkinson benoemd. Antipsychotica kunnen het onderliggende ziektebeeld verslechteren. Behandelaars moeten waardoor het risico afwegen tegen het voordeel wanneer ze cariprazine voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson. Ook worden in sectie 4.8 parkinsonisme en andere extrapiramidale bijwerkingen benoemd.
SPC EMC Clozaril 100 mg Tablets (clozapine) (Mylan) 12-05-2020	Een van de indicaties voor clozapine is psychose bij de ziekte van Parkinson (sectie 4.1). Een van de bijwerkingen van clozapine is orthostatische hypotensie. Dit is iets wat gemonitord dient te worden in de eerste week van de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson (sectie 4.4). In sectie 5.1 staat beschreven dat clozapine minder extrapiramidale bijwerkingen geeft dan klassieke antipsychotica.
SPC EMC Latuda 37 mg film-coated tablets (lurasidon) (CNX Therapeutics Ltd) 18-01-2022	In sectie 4.4 wordt de ziekte van Parkinson benoemd. Antipsychotica kunnen het onderliggende ziektebeeld verslechteren. Behandelaars moeten waardoor het risico afwegen tegen het voordeel wanneer ze lurasidon voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson. Ook worden in sectie 4.8 parkinsonisme en andere extrapiramidale bijwerkingen benoemd.
SPC EMC Olanzapine 10 mg Film-coated Tablets (Accord Healthcare Limited) 13-05-2021	Het gebruik van olanzapine in de behandeling van dopamine agonist-geassocieerde psychoses in patiënten met de ziekte van Parkinson wordt niet aanbevolen (sectie 4.4). In klinische trials is vergeleken met placebo bij gebruik van olanzapine vaker verslechtering van symptomen van de ziekte van Parkinson beschreven. In sectie 4.5 wordt het gelijktijdig gebruik van olanzapine en anti-Parkinson medicatie afgeraden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In sectie 4.8 wordt parkinsonisme als bijwerking genoemd.
SPC EMC Invega 6 mg prolonged release tablets (paliperidone) (Janssen-Cilag Ltd) 06-10-2021	In sectie 4.4 wordt het risico van het gebruik van paliperidon bij patiënten met de ziekte van Parkinson benoemd. Het zou er namelijk voor kunnen zorgen dat de patiënt gevoeliger wordt voor antipsychotica wat zich kan uiten in verwarring, verandering in bewustzijn, houdingsinstabiliteit en andere extrapiramidale symptomen. Paliperidon zou het effect van levodopa en dopamine agonisten kunnen antagoneren. Om deze reden zou de laagst effectieve dosis gegeven moeten worden in elke behandeling (sectie 4.5). In sectie 4.8 wordt parkinsonisme als bijwerking genoemd.
SPC EMC Quetiapine 200 mg film-coated tablets (Aurobindo Pharma) 31-08-2021	In sectie 4.4 worden ouderen met de ziekte van Parkinson genoemd als risicogroep voor het gebruik van quetiapine. Het risico op overleiden is verhoogd.
SPC EMC Risperidone 2 mg Film-Coated Tablets (Dexcel Pharma Ltd) 24-02-2021	In sectie 4.4 wordt de ziekte van Parkinson benoemd. Antipsychotica kunnen het onderliggende ziektebeeld verslechteren. Behandelaars moeten waardoor het risico afwegen tegen het voordeel wanneer ze risperidon voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson. Risperidon zou het effect van levodopa en dopamine agonisten kunnen antagoneren. Om deze reden zou de laagst effectieve dosis gegeven moeten worden in elke behandeling (sectie 4.5). In sectie 4.8 wordt parkinsonisme als bijwerking genoemd.
SPC geneesmiddelen informatiebank Serdolect (setindol) (Lundbeck) 23-04-2021	In sectie 4.4 wordt vermeld dat antipsychotica de werking van dopamine-agonisten verminderen. Om deze reden dient sertindol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

SPC EMD Sulpiride 200 mg Tablets (Wockhardt UK Ltd) 08-11-2019	Extrapiramidale reacties worden genoemd in een aantal casus. Indien dit optreedt dient de dosering verlaagd te worden of dient anti-parkinson medicatie gestart te worden (sectie 4.4). Wanneer behandeling met neuroleptica absoluut noodzakelijk is bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan sulpiride gebruikt worden, al is er voorzichtigheid geboden. In sectie 4.8 wordt parkinsonisme als bijwerking genoemd.
SPC geneesmiddelen informatiebank Impromen decanoas 50 mg/ml, oplossing voor injectie (broomperidol) (EUMEDICA Pharmaceuticals) 08-01-2019	In sectie 4.4 wordt vermeld dat er voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van broomperidol bij patiënten met parkinsonisme, omdat antipsychotica de symptomen kunnen verergeren.
SPC geneesmiddelen informatiebank Truxal 15 en 50 mg filmomhulde tabletten (chloorprotixeen) (Lundbeck) 28-10-2020	In sectie 4.4 wordt vermeld dat er voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van chloorprotixeen bij patiënten met parkinsonisme, omdat antipsychotica de symptomen kunnen verergeren. In sectie 4.8 worden extrapiramidale reacties genoemd als bijwerking. In de meeste gevallen kunnen deze bijwerkingen onder controle worden gebracht door een verlaging van de dosis en/of met antiparkinson middelen.
SPC EMC Depixol Tablet 3 mg (flupentixol) (Lundbeck Limited) 21-04-2021	Voorzichtigheid is geboden in patiënten met de ziekte van Parkinson (sectie 4.4). In sectie 4.8 wordt parkinsonisme genoemd als zeldzame bijwerking.
SPC geneesmiddelen informatiebank Imap 2 mg/ml, suspensie voor injectie (fluspirileen) (EUMEDICA Pharmaceuticals) 08-01-2019	In sectie 4.4 staat dat bij de ziekte van Parkinson fluspirileen niet gebruikt dient te worden. In sectie 4.8 wordt parkinsonisme genoemd als bijwerking.
SPC EMC Haloperidol 1 mg/ml Oral Solution (Thame Laboratories) 09-04-2021	In sectie 4.3 staat de ziekte van Parkinson vermeld als contra-indicatie. In sectie 4.8 wordt parkinsonisme genoemd als bijwerking.
SPC geneesmiddelen informatiebank Semap tabletten 20 mg (penfluridol) (Efisciens) 09-04-2020	In sectie 4.3 staat vermeld dat penfluridol gecontra-indiceerd is bij de ziekte van Parkinson. In sectie 4.8 worden Parkinson-achtige verschijnselen genoemd als bijwerking.
SPC EMC Orap 4 mg tablets (pimozide) (Eumedica) 20-03-2018	In sectie 4.3 staat vermeld dat pimozide niet gebruikt moet worden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Pimozide kan het anti-Parkinson effect van levodopa verminderen (sectie 4.5).
SPC geneesmiddelen informatiebank Dipiperon 40 mg(/ml) tabletten of druppels (pipamperon) (Eumedica) 14-12-2018	In sectie 4.4 staat vermeld dat bij de ziekte van Parkinson voorzichtig gedoseerd moet worden.
SPC EMC Clopizol 10 mg film-coates tablets (zuclopentixol) (Lundbeck) 15-10-2020	In sectie 4.4 staat vermeld dat er voorzichtigheid geboden moet worden bij patiënten met de ziekte van parkinson en het gebruik van zuclopentixol. In sectie 4.8 wordt parkinsonisme genoemd als bijwerking.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja: antipsychotica Nee: clozapine en quetiapine	Ja: antipsychotica Nee: clozapine en quetiapine	27 oktober 2023