



Ziekte van Parkinson: Papaverine

Afkortingen:

DAT: dopamine transporter

MPP: 1-methyl-4-phenylpyridine;

MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine;

Datum literatuursearch: 24-08-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er is onvoldoende bewijs dat papaverine zou leiden tot verergering van de ziekte van Parkinson.

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan PICO en aantoonde dat papaverine zorgt voor verergering van de ziekte van Parkinson. In de klinische trial van Montastruc et al (1987) werd er geen associatie tussen het gebruik van papaverine en parkinsonisme.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme achter papaverine-geïnduceerd is niet bekend. Duvoisin et al (1975) stelt enkele principes waarop het mechanisme zou kunnen berusten. Mogelijk blokkeert papaverine de dopaminereceptoren in het striatum. Een in-vivo (niet-humaan) doet vermoeden dat papaverine schadelijk is en door neurotoxiciteit parkinsonisme kan veroorzaken (1). Twee in-vitro studies doen vermoeden dat papaverine neurotoxisch is voor dopaminerge cellen en zo betrokken kunnen zijn in de ziekte van Parkinson (2, 3)

In de dubbelblind, parallelgroep, placebo gecontroleerde studie van Branconnier et. al (4) werd aangetoond dat Papaverine geen significant effect op prolactine concentraties heeft. Deze data doet vermoeden dat papaverine geen invloed op de dopaminerge activiteit heeft.

- (1) Shehab-Eldeen N., Salama M., Lotfy A., Elgamal M., Sheashaa H., Sobh M., Elsherbeeney M., Elmetwally H. Effect of papaverine on neurospheres. Toxicon. 2015; 93 (S56) SUPPL. 1
- (2) Storch A., Ott S., Hwang Y.-I., Ortmann R., Hein A., Frenzel S., Matsubara K., Ohta S., Wolf H.-U., Schwarz J. Selective dopaminergic neurotoxicity of isoquinoline derivatives related to Parkinson's disease: Studies using heterologous expression systems of the dopamine transporter. Biochemical Pharmacology. 2002; 63:5 (909-920)
- (3) Keigo K. K Goto. Neurotoxic effects of papaverine, tetrahydropapaverine and dimethoxyphenylethylamine on dopaminergic neurons in ventral mesencephalic-striatal co-culture. Brain research. 1997; 754:1-2 (260-268)
- (4) Branconnier R. Does Papaverine Affect Brain Dopamine? Annals of Neurology Vol 12 No 1 July 1982

PICO

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

Zoektermen:

PUBMED:

((parkinson's disease[MeSH Terms]) OR (parkinsonism[MeSH Terms])) AND (papaverine[Title/Abstract])

EMBASE:

('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR parkinsonism:ab,ti) AND papaverine:ab,ti

Ontkrachtend bewijs

Montastruc JL et al. Does papaverine interact with levodopa in Parkinson's disease? Ann Neurol 1987;22:558-9. Dubbelblind, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde crossover trial	n=9	Resultaten • In deze studie werden 9 patiënten opgenomen met Parkinson (7 mannen, 2 vrouwen; gemiddelde leeftijd van 66,4+-2,6 jaren met een gemiddelde ziekte duur van 5,9+-1,5 jaren. • Bij deze patiënten was er te weinig effect van levodopa, maar geen dyskinesie, dystonie of "on-off"-effecten, zij kregen in een dubbelblinde crossoverstudie papaverinehydrochloride 150 mg/dag of placebo gedurende 3 weken. • Tijdens het onderzoek werd de antiparkinsonmedicatie niet gewijzigd. • De Columbia University Rating Scale werd gebruikt om tremor, rigiditeit en akinesie te meten. Patiënten werden voor studie en na iedere periode van 3 weken gescoord. • Papaverine veranderde de neurologische symptomen van de ziekte van Parkinson niet; de algemene scores m.b.t. parkinsonsymptomen en de scores m.b.t. tremor, rigiditeit en akinesie verschilden niet na gebruik van papaverine resp. placebo. Opmerkingen auteurs • Papaverine werkt de antiparkinsonseffecten van levodopa niet tegen en zorgt niet voor verergering van de klachten. • Volgens de auteurs kan papaverine gebruikt worden door parkinsonpatiënten zonder enig effect op de extrapiramidale symptomen. Opmerkingen KNMP • <u>In deze studie gaat het om een kleine studiepopulatie</u> • In Nederland wordt anno 2023 papaverine enkel in combinatie met fentolamine gegeven bij erectiestoornissen (intracaverneus). Dit gebeurt in een dosering van max. 45 mg. De gebruikte dosering in deze studie ligt veel hoger.
---	------------	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van papaverine op het ontstaan van parkinsonisme of andere symptomen van de ziekte van Parkinson.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-------------	--------------------------------

Posner DM. Antagonism of levodopa by papaverine. JAMA 1975;233:768. Case series	Resultaten • De auteur is ongeveer één patiënt per jaar tegengekomen bij wie de therapeutische effecten van levodopa door papaverine te niet gedaan werden. • De auteur heeft 2 patiënten gehad, die langdurig de ziekte van Parkinson hadden en goed reageerden op levodopa. Toen deze vrouwen papaverine kregen, verdween de respons op levodopa en kregen zij onwillekeurige bewegingen; zij hadden duidelijk toegenomen problemen met lopen, rigiditeit, bradykinesie, schrijven en spreken. • Ongeveer 5 tot 6 dagen na stoppen met papaverine kwamen de therapeutische effecten van de levodopatherapie terug. Opmerkingen auteur • De auteur vindt dat papaverine niet toegediend moet worden aan patiënten met parkinsonisme. Opmerkingen KNMP • In Nederland wordt anno 2023 papaverine enkel in combinatie met fentolamine gegeven bij erectiestoornissen (intracaverneus). Dit gebeurt in een dosering van max. 45 mg. De gebruikte dosering hier is onbekend
Duvoisin RC. Antagonism of levodopa by papaverine. JAMA. 1975 Feb; 24;231(8):845-6 Case report	Resultaten • Een 71-jarige vrouw met de ziekte van Parkinson (sinds 20 jaar) reageert goed op levodopa met milde dyskinesie tot plotseling moeite met concentratie, moeheid, hoofdpijn en evenwichtsproblemen bij het lopen optreden. • Als gevolg hiervan werd gestart met papaverine, voor arteriosclerotisch parkinsonisme. • Vanaf 1 t/m 4 weken na de start van papaverine verergerde haar parkinsonisme en de symptomen van de ziekte van Parkinson, terwijl chorea juist verdween. • Na stop papaverine duurde het een week totdat zij hersteld was tot het normale niveau van voorheen. • Vergelijkbare respons, verlies van therapeutische werking van levodopa, werd in vier andere cases gezien. Opmerkingen auteurs • De resultaten doen vermoeden dat papaverine dopamine-receptoren blokkeert in het striatum. • Papaverine en aanverwante stoffen lijken te interacteren met catecholaminerge neuronen en geven een rationele basis voor de observatie dat papaverine ongewenste effecten in patiënten met Parkinson kan hebben. • Papaverine moet niet toegediend worden bij patiënten met parkinsonisme, in het bijzonder niet bij patiënten die levodopa-therapie ondergaan. Opmerkingen KNMP • Dit artikel beschrijft het werkingsmechanisme meer als een antagonistisch effect op levodopa-suppletie. Het lijkt ook een direct effect op dopaminerge neuronen te hebben, en daarmee ook betrokken in verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson. • In Nederland wordt anno 2023 papaverine enkel in combinatie met fentolamine gegeven bij erectiestoornissen (intracaverneus). Dit

	gebeurt in een dosering van max. 45 mg. De toepassing en dosering die hier gebruikt zijn, komen niet overeen met het gebruik in Nederland.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 14-10-2020	Geen relevante informatie.

SmPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Androskat, oplossing voor injectie voor intracaverneuze toediening 26-09-2018	Geen informatie.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	27-10-2023