



Ziekte van Parkinson: Vertigomiddelen

CATEG: Category Naming; CFL: Controlled Word Association test; CI: betrouwbaarheidsinterval; DSYM: Digit Symbol subtest of the echsler Adult Intelligence Scale-Revised; HIV: humaan immunodeficiëntievirus; IQR: interkwartielrange; mMMS: modified Mini-Mental Status Examination; SD: standaarddeviatie; SIP: SRT: Sickness Impact Profile; Selective Reminding Test; 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)

Datum literatuursearch: 26-05-2023

CONCLUSIE

Bewaken: cinnarizine en flunarizine niet afleveren.

Niet bewaken: betahistine, en piracetam.

Cinnarizine en flunarizine kunnen parkinsonisme veroorzaken en symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren. De symptomen die beschreven worden in de literatuur zijn: bradykinesie, rigiditeit en (rust-)tremor, acathisie en dystonie. Oudere patiënten zijn vatbaarder voor het ontstaan van geneesmiddel-geïnduceerd Parkinsonisme. Geneesmiddel-geïnduceerd Parkinsonisme kan bij chronisch gebruik en bij incidenteel gebruik optreden. Het gebruik van cinnarizine en flunarizine bij ouderen met de ziekte van Parkinson kan daarom extra risico's met zich meebrengen. Bovendien is de effectiviteit van vertigomiddelen niet aangetoond.

Voor betahistine en piracetam is niet aangetoond dat gebruik een risico vormt voor mensen met de ziekte van Parkinson.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Vertigomiddelen zijn middelen die worden toegepast bij draaiduizeligheid (vertigo). Tot de vertigomiddelen behoren betahistine, cinnarizine, flunarizine, piracetam en sulpiride [1]. Sulpiride is tevens een antipsychoticum en wordt niet verder meegenomen in deze bewaking.

Het mechanisme achter het ontstaan van Parkinsonismen door cinnarizine en flunarizine is dat beide geneesmiddelen het tyrosinehydroxylase kunnen remmen, waardoor de synthese van dopamine wordt geremd. Verder kunnen cinnarizine en flunarizine mogelijk een effect hebben op de serotonine receptoren. Beide middelen kunnen de serotonine heropname remmen, maar ook de serotonine afgifte verhogen. [2].

Medicamenteuze behandeling van vertigo met cinnarizine en flunarizine (en bètahistine) wordt niet aanbevolen, omdat de effectiviteit van deze geneesmiddelen niet is aangetoond [3].

- 1] "VERTIGOMIDDELEN | KNMP Kennisbank." https://kennisbank-knmp-nl.proxy-ub.rug.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G889.html (accessed May 30, 2023).
[2] J. P. Rissardo, A. Letícia, and F. Caprara, "Cinnarizine-and flunarizine-associated movement disorder: a literature review",
[3] "Duizeligheid | NHG-Richtlijnen." <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/duizeligheid#volledige-tekst> (accessed May 30, 2023).

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Vertigomiddelen (betahistine, flunarizine, piracetam, cinnarizine)

C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van Ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED:

((Betahistin*[Title/Abstract]) OR (Flunarizine*[Title/Abstract]) OR (Piracetam[Title/Abstract]) OR (Cinnarizin*[Title/Abstract]) OR) AND ((Parkinson*[Title/Abstract]) OR (Parkinsonism[Title/Abstract]))

Filters: Human, English, Dutch

EMBASE:

((Betahistin*[Title/Abstract]) OR (Flunarizine*[Title/Abstract]) OR (Piracetam[Title/Abstract]) OR (Cinnarizin*[Title/Abstract]) OR) AND ((Parkinson*[Title/Abstract]) OR (Parkinsonism[Title/Abstract]))

Filters: Human, English, Dutch

voldoet aan PICO

Bron	Score	Resultaten/opmerkingen
M. Masso, J. A. Obeso, N. Carrera, and J. M. Martinez-Laget, "Aggravation of Parkinson's disease by cinnarizine Patients and method Patients," Neurosurgery, and Psychiatry, vol. 50, pp. 804–805, 1987. RCT	N = 20	Materiaal en methode - Een dubbelblind gerandomiseerde studie om meer kennis over het effect van cinnarizine op de motorische functies bij patiënten met de ziekte van Parkinson te vergaren. 20 patiënten met vastgestelde ziekte van Parkinson in stadium I of II van de Hoehn en Yahr stadiëring werden geïnccludeerd in de studie, van wie 10 in de cinnarizine groep (75 mg) en 10 patiënten in de placebo groep gedurende 3 maanden. 19 patiënten werden behandeld met Madopar of Sinemet. 1 patiënt werd behandeld met trihexylfenidyl en amantadine. De bestaande behandeling voor de ziekte van Parkinson mocht gedurende het onderzoek niet aangepast worden. Resultaten 4 van de 10 patiënten behandeld met cinnarizine verlieten het onderzoek vanwege zeer duidelijke verslechtering van de motoriek. Dit gebeurde op dag 4, 6, 11 en 58. Geen enkele patiënt uit de placebo groep verliet de studie - De patiënten die werden behandeld met cinnarizine vertoonden een verslechtering op de Webster-schaal en draaien in bed. Dit nam toe met respectievelijk 59% en 50%. - Na het stoppen van de medicatie namen de klachten weer af. - In de placebo-groep veranderde geen enkele van de vijf uitkomstmaten significant - De auteurs concluderen dat een gemiddelde dosis van 150 mg per dag de motorische functie van patiënten met de ziekte van Parkinson kan verslechteren. - De ontstane klachten zijn reversibel, maar kunnen dagen tot weken aanhouden. - Oudere patiënten zijn vatbaarder voor het ontstaan van Parkinsonismen Opmerkingen KNMP:

		In de studie is een andere dosering gebruikt dan in Nederland gangbaar is: 25–50 mg 2–3x/dag [7]. In de studie wordt 2x/dag 75 mg gegeven. Dit kan leiden tot een hoge piekspiegel van cinnarizine, wat de kans op bijwerkingen vergroot.
--	--	---

OVERIG- Voldoet niet aan PICO

Er zijn studies gevonden die niet voldoen aan de PICO. Deze zijn wel opgenomen omdat ze het ontstaan van parkinsonisme na cinnarizine of flunarizine gebruik beschrijven.

Bron	Resultaten/opmerkingen
H. L. Lin, H. C. Lin, Y. F. Tseng, S. C. Chen, and C. Y. Hsu, "Risk of parkinsonism induced by flunarizine or cinnarizine: a population-based study," Eur J Clin Pharmacol, vol. 73, no. 3, pp. 365–371, Mar. 2017 Retrospectieve cohortstudie	Resultaten: - In deze studie wordt het risico op het ontwikkelen van Parkinsonismen door gebruik van cinnarizine en flunarizine beschreven. - Alle patiënten die tussen 2000 en 2005 langer dan 1 maand flunarizine of cinnarizine hebben gebruikt, zijn geïncludeerd in de studie. Patiënten die flunarizine, cinnarizine of een antipsychoticum langer dan een maand gebruikten in de periode 1997-1999, een neurodegeneratieve ziekte hadden of jonger dan 30 jaar waren, werden geëxcludeerd. In totaal zijn er 9830 patiënten geïncludeerd. - Elke deelnemer in de blootgestelde groep werd individueel gekoppeld aan een deelnemer uit de controlegroep. De controles werden willekeurig uit de database gehaald en gestratificeerd op basis van leeftijd, geslacht en jaar van inschrijving in de database. - De gemiddelde dagelijkse dosering van cinnarizine en flunarizine voor de patiënten met Parkinsonismen was 47 mg(23 mg-113 mg) en zonder Parkinsonismen 42 mg(30 mg-112 mg). De dosering bij de deelnemers met Parkinsonismen was hoger dan bij de deelnemers zonder Parkinsonismen. De cumulatieve dosis was wel gelijk. 280 patiënten (2,85%) ontwikkelden parkinsonismen. - De hazard ratio voor het ontwikkelen van Parkinsonismen bij het gebruik van cinnarizine en flunarizine was 5,117(95% CI: 3.758-6.967, $P < 0.001$) vergeleken met de controle groep, gecorrigeerd voor risicofactoren. De Number needed to harm was 43. - De mediane tijd tot het ontwikkelen van parkinsonisme was 1.2 jaar (IQR = 0.5-1.9) in de flunarizine of cinnarizinegroep. - Flunarizine en cinnarizine verhogen significant het risico op parkinsonisme, vooral bij ouderen en patiënten met diabetes mellitus of beroerte. Opmerkingen KNMP - Er zijn geen aparte hazard ratio voor cinnarizine of flunarizine bekend. De hazard ratio's voor de geneesmiddelen zijn gepooled. Ook de doseringen zijn gepooled. Uit de studie is niet op te maken bij welke dosering cinnarizine of flunarizine de Parkinsonismen ontstonden.

K. M. Jhang <i>et al.</i>, “Extrapyramidal symptoms after exposure to calcium channel blocker-flunarizine or cinnarizine,” <i>Eur J Clin Pharmacol</i>, vol. 73, no. 7, pp. 911–916, Jul. 2017 Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • In deze studie werd de incidentie en het moment van optreden van extrapyramidale bijwerkingen bij cinnarizine of flunarizine gebruik geëvalueerd. • Patiënten die tussen 2002 en 2011 langer dan 1 maand flunarizine of cinnarizine hebben gebruikt, werden geïnccludeerd in de studie. Patiënten die flunarizine en cinnarizine tegelijkertijd gebruikten, werden niet meegenomen in de studie. • Deelnemers met dementie, neurodegeneratieve ziekten, hydrocephalus, hersenbloedingen, hersentumoren, HIV, hypoparathyreoïdie, neurosyfilis, leuko-encefalopathie, toxoplasmose en infarcten werden geëxcludeerd. Ook deelnemers die parkinsonismen vertoonden voor de indexdatum werden niet meegenomen in de studie • Elke deelnemer in de blootgestelde groep werd individueel gekoppeld aan een deelnemer uit de controlegroep, op basis van geslacht, leeftijd, inkomen, woongebied en antipsychotica-gebruik. • De hazard ratio voor het ontwikkelen van Parkinsonismen bij het gebruik van cinnarizine was 3,41(95% CI: 2,50-4,63). De hazard ratio voor het ontwikkelen van Parkinsonismen bij het gebruik van flunarizine was 8,03(95% CI: 6,55-9,84). Deze hazard ratio's waren gecorrigeerd voor het gelijktijdig gebruik van antipsychotica, reserpine en metoclopramide. De incidentie van Parkinsonismen bij cinnarizine en flunarizine was respectievelijk 10,3 en 21,03 per 10000 persoonsmaanden. Dit was significant hoger dan bij de controlegroep. Opmerkingen auteurs: • Er bestaat een kans dat patiënten niet herstellen van de bijwerkingen of zelfs idiopathische Parkinson ontwikkelen. • Cinnarizine en flunarizine verhoogde significant het risico op extrapyramidale symptomen. Potentiële risico's moeten afgewogen worden bij langdurig gebruik. Opmerkingen KNMP • Dosering van cinnarizine of flunarizine onbekend.
Rissardo, A. Letícia, and F. Caprara, “Cinnarizine-and flunarizine-associated movement disorder: a literature review”, Review	Materiaal en methode: • Het doel van deze review was het beschrijven van geneesmiddel-geïnduceerd Parkinsonisme door cinnarizine en flunarizine. In deze studie zijn case reports, case series en artikelen meegenomen. • Artikelen waar de Parkinsonismen niet gerelateerd waren aan het gebruik van cinnarizine en flunarizine werden niet meegenomen in de review. Resultaten • Er zijn 117 artikelen meegenomen met en in totaal 1251 meldingen van Parkinsonismen. • Parkinsonisme kwam vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De gemiddelde leeftijd was 75 jaar(SD 7,88) De gemiddelde dosering voor cinnarizine en flunarizine was 148 mg(SD 42,5) en 11,22 mg(SD 5,39), respectievelijk. De gemiddelde tijd tot het ontstaan van de bijwerkingen en verdwijnen van de bijwerkingen was 1,83 jaar(SD 1,35) en 3,71 maanden(SD 1,26), respectievelijk. Volledig herstel werd gezien bij 99% van de patiënten na 6 maanden. • In de review wordt genoemd dat de data uit klinische trials een incidentie Parkinsonismen van 0,07%-6,52% beschrijven. • Het ontstaan van Parkinsonismen door het gebruik van cinnarizine en flunarizine is goed gedocumenteerd. Opmerkingen KNMP:

	- De studie geeft aan dat meer dan 60% van de bijwerkingen veroorzaakt werd door Flunarizine. - In de review wordt niet genoemd of deze patiënten in de studies gezond waren of een comorbiditeit hadden. Het was niet duidelijk of er studies met deelnemers met de ziekte van Parkinson geïnccludeerd waren in deze review. - De gebruikte dosering cinnarizine in deze studie ligt hoger dan de gebruikelijke dosering cinnarizine in Nederland (25-50 mg)
Negrotti and S. Calzetti, "A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism," <i>Mov Disord</i>, vol. 12, no. 1, pp. 107–110, 1997, Follow-up studie	Resultaten: - In deze studie werden 13 oudere vrouwelijke patiënten met geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme gevolgd. Deze Parkinsonismen werden veroorzaakt door cinnarizine 75-200 mg/dag (n = 4), flunarizine 5-10 mg/dag (n = 8) of cinnarizine/flunarizine 75/10 mg/dag (n = 1) - Restsymptomen werden na 5 jaar na het staken bepaald - Deelnemers die Parkinsonismen ontwikkelden bij het gebruik van cinnarizine, flunarizine of cinnarizine/flunarizine, waarbij Parkinsonismen tijdens het gebruik van de geneesmiddelen klinisch vastgesteld waren, werden geïnccludeerd. De deelnemers mochten niet langer dan 3 maanden gestopt zijn met de geneesmiddelen en mochten ook geen geneesmiddelen gebruiken of gebruikt hebben die Parkinsonismen konden veroorzaken. Ook mochten de deelnemers geen bewegingsstoornissen in de medische voorgeschiedenis hebben. - De deelnemers werden onderzocht op basis van de UPDRS-III - De deelnemers hadden Parkinsonismen ontwikkeld na gemiddeld 7 maanden(range: 3-63) chronisch gebruik. Na gemiddeld 12 maanden(range: 2-48) werd het geneesmiddel gestaakt. - Aan het begin van de studie vertoonden 8 deelnemers de volledige triade van motorische stoornissen. De deelnemers hadden een UPDRS-part III score van gemiddeld 17(range: 9-28). 5 deelnemers vertoonden twee van de motorische stoornissen met een gemiddelde UPDRS score van 8(range:6-18) - Geen enkele deelnemer was na 5 jaar volledig hersteld van de Parkinsonismen - Bij 6 deelnemers nam de Parkinsonismen af, bij 4 deelnemers veranderden de Parkinsonismen niet en bij 2 deelnemers verdwenen de Parkinsonismen, maar resteerde de bradykinesie. Opmerkingen auteurs: - Mogelijk kan blootstelling aan cinnarizine of flunarizine idiopathische Parkinsonismen bij patiënten blootleggen. Een langere follow-up tijd is nodig om vast te stellen of deze patiënten meer kans hadden op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson.
H. A. G. Teive, A. R. Troiano, F. M. B. Germiniani, and L. C. Werneck, "Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: A historical and clinical analysis," <i>Parkinsonism Relat Disord</i>, vol. 10, no. 4, pp. 243–245, 2004	Resultaten - Review van literatuur tussen 1984 en 2001. - De Melo-Souza (1984) beschrijft voor het eerst flunarizine-geïnduceerd parkinsonisme. 5 oudere vrouwelijke patiënten ontwikkelden parkinsonisme en depressie na gebruik van flunarizine. In 1989 presenteerde hij 28 patiënten (25 vrouwen, 3 mannen) van wie er 27 parkinsonisme ontwikkelden na gebruik van flunarizine 10 mg/dag gedurende ten minste 20 dagen (gemiddeld 6 maanden). - Marti-Masso (1985) beschrijft een casus, vermoedelijk cinnarizine-geïnduceerd parkinsonisme. - Chouza (1986) beschrijft 12 patiënten met flunarizine geïnduceerd parkinsonisme en tardieve dyskinesie (n = 4), acathisie (n = 1) en depressie (n = 11).

Review	• Micheli (1986) beschrijft 15 patiënten met flunarizine- of cinnarizine-geïnduceerde extrapiramidale symptomen, van wie 11 met parkinsonisme en acathisie. Dystonie en gezichtstremor bij de rest. • Bezerra (1993) bestudeerde 47 patiënten met flunarizine- of cinnarizine-geïnduceerd parkinsonisme. In vergelijking met antipsychotica-geïnduceerd parkinsonisme, vond hij een oudere leeftijd van de patiënten, een langere tijd tussen de start van medicatie en parkinsonisme, een trager herstel, vaker rust- en houdingstremor, een hogere incidentie van depressie en het ontbreken van therapeutische respons op anticholinergica of levodopa. Het syndroom trad voornamelijk op bij vrouwen en acathisie werd ook waargenomen. Het mechanisme van flunarizine- of cinnarizine-geïnduceerd parkinsonisme is niet volledig duidelijk. Enkele auteurs denken dat het wordt veroorzaakt door een combinatie van presynaptische (verlies van tyrosinehydroxylase in neuronen leidend tot dopaminedepletie) en postsynaptische factoren (blokkade van dopaminerge receptoren in het striatum). Flunarizine- of cinnarizine-geïnduceerd parkinsonisme komt vaker voor bij vrouwen (2:1 tot 3:1) en personen ouder dan 60 jaar. • Herdoiza vond in Brazilië dat 11,4% van 312 patiënten met parkinsonisme geneesmiddelgeïnduceerd parkinsonisme had. In 62,2% was flunarizine of cinnarizine het uitlokkende geneesmiddel. 67,6% van de patiënten met flunarizine of cinnarizine-geïnduceerd parkinsonisme was vrouw met een gemiddelde leeftijd van 66,7 jaar bij start van het parkinsonisme. Opmerkingen KNMP: • De gebruikte doseringen zijn niet bekend waardoor niet kan worden nagegaan of de dosering overeen komt met de in Nederland gebruikte dosering.
M. Sano, Y. Stern, K. Marder, and R. Mayeux, "A controlled trial of piracetam in intellectually impaired patients with Parkinson's disease," Movement Disorders, vol. 5, no. 3, pp. 230–234, 1990 Dubbelblind, placebo gecontroleerde studie	Resultaten • Een dubbelblind, placebo gecontroleerde studie naar de effecten van piracetam bij 20 patiënten met de ziekte van Parkinson en intellectuele beperking of dementie. • Patiënten werden gerandomiseerd en kregen 3.2 g/dag piracetam gedurende 12 weken. Daarna was er een dosisverhoging naar 4.8 g/dag gedurende 12 weken. • De volgende testen werden afgenomen bij baseline en na 24 weken: modified Mini-Mental Status Examination (mMMS), Selective Reminding Test (SRT), Digit Symbol subtest of the echsler Adult Intelligence Scale-Revised (DSYM), Controlled Word Association test (CFL), Category Naming (CATEG), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en Sickness Impact Profile (SIP). • 5 deelnemers konden de studie niet volbrengen door niet aan de medicatie gerelateerde oorzaken. • Er waren geen significante verschillen tussen piracetam en placebo in ruwe scores na 24 weken. Er was een kleine verbetering in SIP in de piracetam groep vergeleken met placebo. • Er is geen bewijs dat piracetam een effect heeft op motor of cognitieve functies bij de ziekte van Parkinson. Opmerkingen KNMP • Dosering in de studie (3.2 g/dag en daarna 4.8 g/dag) is hoger dan in Nederland gebruikelijk is (800 mg 3x per dag of 1200 mg 2x per dag gedurende 1 maand, daarna op geleide van klachten). • De auteurs merken op dat er zeer weinig verbetering is waargenomen op 1 van de testen. Dit suggereert dat er een minimale verbetering te verwachten zou kunnen zijn in een klein gebied.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 2020	Geen vermelding over medicamenteuze behandeling van vertigo. Over cinnarizine wordt gezegd dat het een antagonistische werking op de dopaminereceptoren heeft, waardoor de kans groot is dat symptomen en klachten bij de ziekte van Parkinson verergeren. De andere vertigomiddelen worden niet genoemd in de richtlijn.
Nederlands Huisartsen Genootschap Duizeligheid, 2017[13]	Behandeling met antivertigomedicatie (zoals betahistine, flunarizine of cinnarizine) wordt niet aanbevolen, omdat de effectiviteit van deze middelen bij duizeligheid niet is aangetoond.

SPC

Bron	Resultaten/opmerkingen
SPC Cinnarizine Tablet 25, tabletten 25 mg[15] 26-05-2023	Sectie 4.3 Contra-indicaties: ziekte van Parkinson en extrapiramidale verschijnselen in de anamnese Sectie 4.8 Bijwerkingen: zenuwstelselaandoeningen, vaak: slecht coördinatievermogen; zelden: tremor, convulsies, parkinsonisme, extrapiramidale symptomen
SPC Flunarizine Aurobindo 5 mg, capsules[16] 26-05-2023	Sectie 4.3 Contra-indicaties: pre-existerende symptomen van de ziekte van Parkinson of andere extrapiramidale stoornissen. Sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: <u>Ouderen</u>, Behandeling met flunarizine kan aanleiding geven tot extrapiramidale en depressieve symptomen en kan een onderliggende ziekte van Parkinson demaskeren, met name bij oudere patiënten. Men dient dan ook voorzichtig te zijn bij toepassing van flunarizine bij deze patiënten. Sectie 4.8 Bijwerkingen: zenuwstelselaandoeningen, zelden: ongewone coördinatie, desoriëntatie; onbekend: essentiële tremor, extrapiramidale stoornis, parkinsonisme, tremor.
SPC Dogmatil 400 mg tabletten/50 mg capsules[18] 26-05-2023	Sectie 4.3 Contra-indicaties: combinatie met levodopa en andere dopaminerge anti-Parkinsonmiddelen. Sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met parkinsonisme, daar sulpiride de symptomen kan verergeren. Tevens dient rekening te worden gehouden met het wederzijdse antagonisme tussen sulpiride en levodopa en andere dopaminerge anti-Parkinsonmiddelen. In dit geval zal een behandeling met dopaminerge anti-Parkinsonmiddelen tijdelijk moeten worden gestaakt, omdat de psychotische symptomen kunnen verergeren en omdat deze middelen niet kunnen aangrijpen op het neurolepticum geblokkeerde receptoren. Sectie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie: <u>Gecontraïndiceerde combinaties</u>: verwacht kan worden dat sulpiride de werking van dopamine-agonisten en levodopa blokkeert. Sulpiride en levodopa alsook andere dopaminerge anti-Parkinson-middelen (amantadine, bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide, pirbedil, ropinirol) antagoniseren elkaar wederzijds. Sectie 4.8 Bijwerkingen: Vaak extrapiramidale symptomen* , dosisafhankelijke Parkinsonachtige verschijnselen (hypokinetisch of hypokinetisch-rigide syndroom, speekselvloed), tremor, *Deze symptomen zijn in het algemeen reversibel na toediening van anti-Parkinson medicatie.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
cinnarizine en flunarizine	Ja	Ja	27-10-2023
betahistine en piracetam	Nee	Nee	27-10-2023