

Ziekte van Parkinson: cholinesteraseremmers

Afkorting:

ADR: Adverse drug reactions; EPS: extrapyramidale symptomen; LBD: Lewy Body Disorders; NNH: Number needed to harm; OR: Odds Ratio; PD: Parkinson's Disease; PDD: Parkinson's Disease Dementia; RR: Risk ratio; SMD: Standardized mean difference; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (een internationaal gebruikte en gevalideerde schaal die ontwikkeld is om de ziekte van Parkinson in kaart te brengen); 95%-CI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

Datum literatuursearch: 19-04-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Op grond van cholinerge stimulatie is te verwachten dat een cholinesteraseremmer verergering van parkinsonisme en andere motorische symptomen kan induceren bij parkinsonpatiënten. In een aantal studies (Pagano et al, Oertel et al, Matsunaga et al, Rangseekajee et al, Clerici et al en Onofrj et al.) is een verergering van parkinsonsymptomen gezien bij de behandeling van cholinesteraseremmers bij parkinsonpatiënten, met name tremor. Echter, op basis van het UPDRS-III scoresysteem is geen significante verergering van parkinson gevonden (Pagano et al, Oertel et al, Matsunaga et al). Daarentegen laat de studie van Aarsland et al. zien dat galantamine de cognitie, hallucinaties en zelfs motorische symptomen kan verbeteren. Naast galantamine hebben rivastigmine en donepezil een gunstig effect op de cognitieve symptomen en bij hallucinaties.

Individueel zal een afweging moeten worden gemaakt of de verbetering van de cognitie en hallucinaties opweegt tegen een mogelijke verergering van parkinsonisme symptomen. Gezien het belang van deze geneesmiddelen voor de behandeling van myasthenia gravis of dementie, de lage incidentie en reversibiliteit van de verergering van de parkinsonsymptomen, wordt besloten dat bij deze contra-indicatie geen actie nodig is.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Cholinesteraseremmers zijn in twee categorieën in te delen, zie tabel 1. De centraal werkende cholinesteraseremmers donepezil, galantamine en rivastigmine worden met enige regelmaat ingezet bij patiënten met parkinson (PD) als er sprake is van parkinson dementie (PDD) of Lewy Body Dementie (LBD).

Fysostigmine is een cholinesteraseremmer die niet in onderstaande tabel is opgenomen. Het is niet in Nederland geregistreerd maar wordt regelmatig gebruikt voor de behandeling van patiënten die een acuut centraal cholinerg syndroom ontwikkelen na anesthesie. De kwaternaire ammoniumbasen worden niet specifiek in PD patiënten ingezet maar kunnen door een patiënt met PD gebruikt worden. Ze worden onder meer ingezet voor myasthenia gravis. Pyridostigmine wordt off-label ingezet voor orthostatische hypotensie.

Tabel 1. Kwaternaire ammoniumbasen als cholinesteraseremmers en centraal werkende cholinesteraseremmers op de Nederlandse markt. (1)

Kwaternaire ammoniumbasen	Centraal werkend
distigmine	donepezil
neostigmine(/glycopyrronium)	galantamine

pyridostigmine	rivastigmine
----------------	--------------

Bij PD speelt de balans tussen het dopaminerge en het cholinerge neurocircuit een rol. Cholinesteraseremmers kunnen hier invloed op uitoefenen en mogelijk negatieve effecten induceren.

Een neuroloog bij het Punt voor Parkinson geeft aan dat cholinesteraseremmers een negatief effect op motorische symptomen kunnen uitoefenen. Hij zegt dat dit vaak adaptief is. Hij benoemt dat een klein deel juist meer verwarring of een verslechtering van de cognitie ervaart met een cholinesteraseremmer en dat goed gemonitord wordt hoe PD patiënten reageren op dergelijke medicatie. Hij zegt dat de ernst van de klachten dosisafhankelijk is. Een apotheker bij het Punt voor Parkinson zegt dat naast de centraalwerkende cholinesteraseremmers ook wel eens kwaternaire ammoniumbasen worden gebruikt in PD patiënten. Dit is voor andere indicaties dan voor PD. Deze hebben minder invloed op het centraal zenuwstelsel. Pyridostigmine wordt off-label gebruikt om orthostatische hypotensie te verbeteren, een symptoom dat in PD regelmatig optreedt.

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Cholinesteraseremmer (Distigmine, Donepezil, Galantamine, Neostigmine(/glycopyrronium), pyridostigmine, rivastigmine)
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van Ziekte van Parkinson

PUBMED:

((parkinson's disease[MeSH Terms]) OR (parkinsonism[MeSH Terms])) AND ((cholinesterase inhibitor[Title/Abstract]) OR (distigmine[Title/Abstract]) OR (neostigmine[Title/Abstract]) OR (pyridostigmine[Title/Abstract]) OR (donepezil[Title/Abstract]) OR (galantamine[Title/Abstract]) OR (rivastigmine[Title/Abstract]) OR (physostigmine[Title/Abstract])) AND ((hallucination[Title/Abstract]) OR (delirium[Title/Abstract]) OR (rigidity[Title/Abstract]) OR (tremor[Title/Abstract]) OR (bradykinesia[Title/Abstract]) OR (orthostatic hypotension[Title/Abstract]))

EMBASE:

('parkinson disease':ti OR parkinsonism:ti) AND ('cholinesterase inhibitor':ab,ti,kw OR 'distigmine':ab,ti OR 'neostigmine':ab,ti OR 'pyridostigmine':ab,ti OR 'donepezil':ab,ti OR 'galantamine':ab,ti OR 'rivastigmine':ab,ti OR 'physostigmine':ab,ti) AND 'human'/de

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Pagano G. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;0:1-7 Systematische review en meta-analyse	Resultaten • Systematische review en meta-analyse van prospectieve, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde trials die de effectiviteit en veiligheid van cholinesteraseremmers in patiënten met parkinson (PD) onderzoeken. • Studies werden geselecteerd bij inclusie van minimaal 20 PD patiënten die minimaal 4 weken behandeld zijn met rivastigmine, donepezil of galantamine. • 4 studies werden opgenomen in de meta-analyse; 1 studie vergeleek rivastigmine met placebo, de andere studies vergeleken donepezil met placebo. • Uitkomstmaten primair: ◦ Frequentie tremor, valfrequentie en adverse drug reactions/bijwerkingen (ADR). • Uitkomstmaten secundair: ◦ Motorisch functioneren: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III). ◦ Frequentie van overlijden. • Resultaten:

	○ Er is geen verhoogd valrisico gevonden. ○ Tremor (OR = 2.850, 95% CI 1.513-5.578; P = 0,001) en ADR (OR = 1.860, 95% CI 1.330-2.601; P < 0.001) waren significant toegenomen in patiënten met cholinesteraseremmers vergeleken met placebo. ○ Er is geen significant verschil in UPDRS-III score tussen beide groepen (p=0.805) ○ Overlijden verbeterde in de behandelde groep ten opzichte van placebo (OR=0.295, 95% CI 0.108-0.806; p=0.017) Opmerkingen auteurs ● ADR waren significant verhoogd in de behandelde groep ten opzichte van de placebo groep. Dit lijkt alleen bij rivastigmine het geval te zijn. ● Van de vier studies heeft één studie (donepezil) naar het valrisico gekeken.
Matsunaga S. Cholinesterase Inhibitors for Lewy Body Disorders: A Meta-Analysis. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015, 1–15 Meta-analyse	Resultaten ● In 17 RCT's is de veiligheid van cholinesteraseremmers bij patiënten met lewy body stoornissen (LBS) zoals PD en Parkinson dementie (PDD) onderzocht. ● Van de 17 studies (n =1798) vergeleken 10 trials donepezil met placebo, 5 trials rivastigmine met placebo, 1 trial galantamine met placebo en 1 trial galantamine met standaardzorg. ● Gemiddelde studieduur was 13 weken (4-26 weken). ● Veiligheidsuitkomstmaten waren verschillen in cognitie, gedrag en motoriek. Motoriek is gemeten middels de UPDRS-III scores. ● In UPDRS-III zijn tussen de behandel- en placebogroepen geen significante verschillen gevonden (Gestandaardiseerd gemiddeld verschil, SMD = -0.02, 95% CI = -0.14 – 0.10 P = 0.076) ● In de behandelgroepen was het uitvalpercentage door bijwerkingen significant hoger dan in de placebogroepen, onder andere door tremor (cholinesteraseremmers gepooled: risk ratio, RR =2.3; Number needed to harm, NNH=20; 95% CI = 1.41-3.75) en parkinsonsymptomen (cholinesteraseremmers gepooled: RR = 1.43; 95% CI = 0.97-2.09) Opmerkingen auteurs ● Patiënten met dementie zijn slecht therapietrouw. ● Niet alle studies droegen bij aan effectiviteit en veiligheid maar slechts aan één van deze onderdelen. ● 12 van de 17 studies zijn gesponsord door farmaceutische bedrijven.
Oertel W. Effects of Rivastigmine on Tremor and Other Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease Dementia. Drug Safety 2008; 31 (1): 79-94 Retrospectieve analyse van een dubbelblinde studie gevolgd door een open-label extensie trial	Resultaten ● In deze studie zijn de effecten van rivastigmine op tremor en andere motorsymptomen in patiënten met PDD onderzocht. ● In de eerste fase van de studie (dubbelblinde RCT) kregen 541 patiënten (waarvan 108 voortijdig stopten met deelname), gedurende 24 weken rivastigmine (n=362) of placebo (n=179). ● Rivastigmine werd vanaf een startdosis van 3 mg/dag in stappen van vier weken opgehoogd tot een maximum dosis van 12 mg/dag. ● 334 patiënten namen vervolgens deel aan de tweede fase (waarvan 61 voortijdig stopten met deelname), een 24 weken durende open label trial waarin iedere patiënt rivastigmine kreeg. De startdosis was 3 mg/dag en werd vervolgens verhoogd tot de hoogst tolereerbare dosis.

	● Resultaten ADR:			
	Fase 1		Fase 2	
		Rivastigmine (%)	Placebo (%)	Rivastigmine (Rivastigmine in fase 1) (%)
				Rivastigmine (placebo in fase 1) (%)
	Tremor	37 (10.2)	7 (3.9)	8 (3.8)
	Vallen	21 (5.8)	11 (6.1)	7 (3.3)
	Toename PD	12 (3.3)	2 (1.1)	7 (3.3)
	Parkinsonisme	8 (2.2)	1 (0.6)	2 (0.9)
	Bradykinesie	9 (2.5)	3 (1.7)	1 (0.5)
	● Tremor:			
	○ Fase 1: De tremor trad het meest op gedurende de titratiefase (week 8-12). 6 patiënten uit de rivastigmine groep hebben de studie verlaten vanwege tremorklachten (1.7%).			
	○ Fase 2: 3 patiënten hebben de studie verlaten vanwege tremorklachten (0.9%). Patiënten die voor het eerst blootgesteld werden aan rivastigmine ervoeren meer tremorklachten dan patiënten die in fase 1 al aan rivastigmine waren blootgesteld. De tremor lijkt dus na lange tijd af te nemen.			
	○ Bij 19 patiënten met tremorklachten herstelden 13 patiënten na dosisverlaging van rivastigmine (68%).			
	● De incidentie van verergering van parkinsonisme, zoals bradykinesie en rigiditeit, was voor beide groepen gelijk (<5%) (p = niet statistisch significant).			
	● Ondanks verschillen in ADR tussen de behandel- en placebogroep was er geen significant verschil tussen UPDRS scores (p = 0.83).			
	● Geen bewijs voor negatieve lange termijneffecten gevonden.			

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen die niet voldeden aan de PICO. Deze studies hebben gekeken naar de invloed van cholinesteraseremmers op het ontstaan of verergeren van de ziekte van Parkinson en parkinsonisme.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Emre M. Long-term Safety of Rivastigmine in Parkinson Disease Dementia: An Open-Label, Randomized Study. Clinical Neuropharmacology, volume 37, number 1, January/February 2014	Resultaten - In deze open-label studie is de lange-termijn veiligheid van rivastigmine en effecten op motorisch functioneren in patiënten met milde tot PDD en idiopathische PD onderzocht. - De trial duurde in totaal 76 weken. Patiënten kregen rivastigmine capsules 6 mg 2x per dag (n = 295) of rivastigmine pleisters 9.5 mg per 24 uur (n = 288) - Primaire uitkomstmaten: - Incidentie van vooraf gedefinieerde ADR als gevolg van verslechtering PD motorische symptomen (tremor, rigiditeit, bradykinesie en vallen) en discontinueren als gevolg van vooraf gedefinieerde mogelijke ADR .
Open-label studie	

	• Secundaire uitkomstmaten: ◦ UPDRS-III (motorische symptomen) • Resultaten (capsule versus pleister): ◦ Incidentie ADR: 36.1% (95% CI 30.6-41.8) versus 31.9% (95% CI 26.6-37.7) ◦ Incidentie discontinueren door ADR: 4,4% (95% CI 2.4-7.4) versus 2,4% (95% CI 1.0-4.9). ◦ De UPDRS-III score verslechterde in beide groepen met 2.1 punten. Opmerkingen auteurs De verslechtering van PD motorische symptomen zijn te wijten aan de reguliere achteruitgang als gevolg van het ziektebeloop.
Aarsland D. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 937-941 Open-label studie	Resultaten • In deze open-label studie zijn de effecten van galantamine op tremor en andere motorsymptomen in PDD patiënten onderzocht. • 16 PDD patiënten namen deel aan de 8 weken durende trial. De startdosis van galantamine was 2x per dag 4 mg en werd na 4 weken opgehoogd naar 2x per dag 8 mg. • Metingen vonden plaats op baseline en in week 8: ◦ Fysieke beoordeling, inclusief labonderzoek en scan van het brein (CT en MRI). ◦ Parkinsonisme aan de hand van de Hoehn and Yahr stage. • Resultaten (week 0 versus week 8): ◦ Motorische vooruitgang werd in 40% van de gevallen waargenomen. ◦ Bij 6 (46%) patiënten nam parkinsonisme af; in 3 (23%) gevallen werd een milde verergering van parkinsonisme waargenomen, voornamelijk tremor; 4 (31%) patiënten merkten geen verschil in parkinsonisme. Opmerkingen auteurs • Bevindingen doen vermoeden dat galantamine de cognitie, hallucinaties en zelfs motorische symptomen kunnen verbeteren. Klinisch relevante vooruitgang werd geboekt in 64% van de gevallen. • 3 patiënten stopten voortijdig met deelname aan de studie, waarvan 1 patiënt door tremorklachten.
Rangseekajee P. Severe medication-induced parkinsonism from a higher dose of donepezil (23 mg/day) in early-onset Alzheimer's disease. Dementia and neurological Disorders. 2016. P5.c. S646 Case report	Resultaten • 59-jarige vrouw wordt gediagnosticeerd met een ernstige cognitieve stoornis, waarschijnlijk door Alzheimer's disease. • Zij slikte al 2 jaren donepezil 10 mg/dag zonder bijwerkingen. • Haar cognitie verslechterde gedurende het 3^e jaar op donepezil waardoor werd besloten donepezil te titreren naar 15 mg/dag. Dit gebeurde zonder bijwerkingen. Vervolgens werd na 3 maanden de dosering verhoogd naar 23 mg/dag waarna na 2-3 weken een tremor optrad. • Echtgenoot bracht haar naar de kliniek omdat er ernstig beven en rigiditeit optrad (UPDRS-III: 36 (ernstig parkinsonisme)). • Voortzetting van donepezil op 10 mg/dag verbeterde de motoriek gedurende 8 weken (UPDRS-III: 27). • Staken van donepezil zorgde voor een afname van UPDRS-III van 36 naar 15 gedurende 12 weken. Er bleef dus licht parkinsonisme over. Opmerkingen auteurs

	Remissie na staken suggereert dat er een causaal verband zit tussen donepezil en het optreden van parkinsonisme. Mogelijk komt dit doordat een hogere dosis donepezil significante invloed heeft op de balans tussen acetylcholine en dopamine in het striatum met ernstige extrapyramidale symptomen (EPS) als gevolg. Opmerkingen SHB Dit betrof geen PD patiënt maar een patiënt met early-onset Alzheimer's disease.
Clerici F. Cholinergic balance in dementia with Lewy bodies: reversible worsening of Parkinsonism at rivastigmine dosage modulation. <i>Neurol Sci</i> (2007) 28:282-284 Case report	Resultaten • Patiënt met Lewy-Body Dementie bij wie parkinsonisme verergerde na toediening van rivastigmine 6 mg/dag. Staken van rivastigmine zorgde weer voor een normalisering van de symptomen. • EPS en gedragssymptomen werden geanalyseerd op baseline en gedurende follow-up d.m.v. de UPDRS-III scores. • 3 maanden na start van rivastigmine verslechterden symptomen in het gedrag terwijl parkinsonisme (Hoehn & Yahr stage 2,5) stabiel bleef. Er werd een dosisverhoging tot 7.5 mg/dag ingezet om de hallucinaties onder controle te brengen. 3 maanden na de dosisverhoging bleven gedragssymptomen onveranderd terwijl parkinsonisme (Hoehn & Yahr stage 4) verergerde: tremor, postuurstabiliteit, vallen, moeite met adequaat houden van looppatroon. • Rivastigmine werd op dit punt weer verlaagd naar 6 mg/dag. 3 maanden na deze verlaging waren bovengenoemde klachten weer verlaagd naar hetzelfde niveau als voor de dosisverhoging. Opmerkingen auteurs • De UPDRS verslechtering was 34% na de dosisverhoging ten opzichte van een verwachte 9% als gevolg van het ziekteverloop. Opmerkingen SHB • Betreft geen PD patiënt maar een patiënt met LBD.
Onofrij M. Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. <i>Neurology</i> 61. November (2 of 2) 2003 pp 1452. Case report	Resultaten • 73-jarige vrouw met LBD meldt zich met de volgende symptomen (deze ervaart zij sinds 5-6 maanden): amnesie, verwardheid, nachtelijke onrust, delirium en hallucinaties. • Tijdens opname was de UPDRS score 48, en had zij last van rusttremor in alle ledematen, bradykinesie, gait (verstijving van de ledematen). De diagnose LBD met parkinsonisme werd vastgesteld. • Na start van levodopa (5x per dag 150 mg) verbeterde de motorische symptomen en daalde de UPDRS naar 27. • Donepezil (5 mg per dag) werd gestart om de cognitie te verbeteren. Onbedoeld krijgt de patiënt 5x de gewenste dosering toegediend, waarna zich enorme parkinsonisme symptomen ontwikkelen met een stijging van UPDRS naar 96. • 5 dagen na het staken van donepezil namen parkinsonisme symptomen af. De UPDRS score daalde 9 dagen na het staken van donepezil naar 48 en één maand na ontslag was de score 36-40. Opmerkingen auteurs Door de lange halfwaardetijd zou donepezil mogelijk kunnen accumuleren. Vanwege verergering van motorische symptomen moet bewust met de inzet van cholinesteraseremmers worden omgegaan. Opmerkingen SHB Betreft geen PD patiënt maar een patiënt met LBD.

Iwasaki Y. Parkinsonism induced by pyridostigmine Letter to the Editor. Acta Neurol Scand., 1988;78:236 Letter to the editor	Resultaten Een 62-jarige vrouw met myasthenia gravis kreeg pyridostigmine 360 mg/dag. Na 2 maanden kreeg zij last van tremor aan de vingers, bradykinesie en verlies van gezichtsexpressie. Pyridostigmine werd nog een maand voortgezet en haar symptomen verergerden; zij had tremor in rust, bradykinesie, rigiditeit en verlies van houdingsreflexen. Na stoppen met pyridostigmine verdween het parkinsonisme. De symptomen van myasthenia gravis keerden niet terug na stoppen van pyridostigmine. Opmerkingen auteurs De auteurs concluderen dat pyridostigmine parkinsonisme induceert of verergert.
---	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 14-10-2020	<u>Medicamenteuze behandeling</u> De belangrijkste conclusies hierbij waren: Biedt een cholinesteraseremmer aan bij lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Parkinson en overweeg een cholinesteraseremmer bij een ernstige dementie bij de ziekte van Parkinson. Cholinesteraseremmers zijn alleen effectief bevonden voor dementie bij de ziekte van Parkinson en niet voor lichte cognitieve stoornissen. Daarbij kunnen ze bijwerkingen sorteren en interfereren met de antiparkinsonmedicatie. <u>Medicamenteuze behandelingen van loop- en balansstoornissen</u> Er wordt verondersteld dat loop- en balansproblemen bij parkinson samenhangen met non-dopaminerge stoornissen en andere neurotransmittersystemen meer betrokken zijn zoals cholinerge en noradrenerge systemen. Rivastigmine is een acetylcholine-esterase remmer en om die reden onderzocht bij loop- en balansstoornissen bij parkinson. Er is maar 1 studie gevonden die een matig effect van orale behandeling met rivastigmine heeft aangetoond op balansproblematiek bij Parkinsonpatiënten met responsfluctuaties. De orale behandeling met rivastigmine kent veel bijwerkingen in de vorm van maagdarmklachten en misselijkheid. Transdermale toediening van rivastigmine heeft minder kans op bijwerkingen maar een lagere biologische beschikbaarheid en is niet onderzocht op loop- en balansstoornissen. Het routinematig voorschrijven van rivastigmine bij loop- en balansstoornissen wordt beperkt hierdoor en het voorschrijven dient daarom weloverwogen te worden. Indien er bijkomende cognitieve stoornissen zijn is het voorschrijven van rivastigmine bij loop- en balansstoornissen mogelijk van waarde omdat dit middel een gunstig effect kan hebben op aandachtsfuncties en cognitie. Vermeldingswaard is dat alleen de orale toedieningsvorm formeel is geregistreerd voor de ziekte van Parkinson. Wanneer behandeling met rivastigminepleisters wordt overwogen, moet in overleg met de patiënt een afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen (zoals een mogelijk risico op verhoogde slaperigheid, flauwte en pijnlijke dyskinesieën). Ook zou er gemeld moeten worden dat de effectiviteit nog niet duidelijk is. Patiënten die rivastigmine ontvingen rapporteerden de volgende bijwerkingen: slaperigheid, waarbij dit in twee gevallen van permanente aard was, flauwte, voorbijgaande verslechtering van pijnlijke dyskinesie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC distigmine Ubretid 08-07-2021	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Voorzichtigheid is geboden bij parkinsonisme.
SPC prostigmin 20-5-2015; SPC novistig 15-10-2020	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de ziekte van Parkinson.
SPC Mestinon 04-04-2023	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Mestinon bij patiënten met parkinsonisme. 4.8 Bijwerkingen Frequentie niet bekend: wazig zien, hypotensie, tremor, spiertrekkingen
SPC Navazil 16-12-2022	4.8 Bijwerkingen Zelden (0,01-0,1%): Extrapiramidale symptomen
SPC Masparan 22-2-2021; SPC Gaslantex 30-6-2015; SPC Bergal 28-10-2015	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Zenuwstelselaandoeningen Epileptische aanvallen zijn gerapporteerd met galantamine (zie rubriek 4.8). Epileptische activiteit kan ook een gevolg zijn van het beloop van de ziekte van Alzheimer. In zeldzame gevallen kan een verhoging van de cholinerge tonus de symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren. 4.8 Bijwerkingen Vaak (1-10%): tremor
SPC Ristidic 01-12-2014	4.1 Indicatie Symptomatische behandeling van mild tot ernstige dementie in patiënten met idiopathische parkinson. 4.8 Bijwerkingen Zeer zelden: extrapyramidale symptomen
SPC Prometax 21-5-2008	4.8 Bijwerkingen Zeer vaak (>10%): tremor Vaak (1-10%): Ziekte van parkinson (verergering)
SPC Exelon 20-5-2008	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Evenals bij andere cholinomimetica kan rivastigmine extrapyramidale symptomen verergeren of induceren. Verslechtering (inclusief bradykinesie, dyskinesie, loopstoornis) en een toename in incidentie of intensiteit van tremor is waargenomen bij patiënten met dementie geassocieerd met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.8). Deze voorvallen hebben in enkele gevallen geleid tot het beëindigen van de behandeling met rivastigmine (b.v. beëindiging als gevolg van tremor 1,7% met rivastigmine ten opzichte van 0% met placebo). Klinisch toezicht wordt aanbevolen voor deze bijwerkingen

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