



Ziekte van Parkinson: centraal werkende antihypertensiva

OH: orthostatische hypotensie

ACE: angiotensine convertering enzyme

ARB: angiotensine receptor blocker

Datum literatuursearch: 21-11-2022

CONCLUSIE

Bewaken.

Er zijn geen studies gevonden waarbij de veiligheid van centraal-werkende antihypertensiva bij patiënten met de ziekte van Parkinson werd onderzocht.

Uit de studie van Bhanu et al komt echter wel naar voren dat centraal werkende antihypertensiva een verhoogd risico geven op orthostatische hypotensie. Uit de geïncorporeerde studie van Cohn et al bleek dat met name moxonidine een risico geeft op het veroorzaken van orthostatische hypotensie. Bij methyldopa en clonidine werd geen vergroot risico op orthostatische hypotensie gevonden.

Orthostatische hypotensie wordt volgens de fabrikant van clonidine echter zeer vaak gezien.

Voor methyldopa zijn er naast orthostatische hypotensie ook cases beschreven die het ontstaan van parkinsonisme beschrijven. Daarom zou methyldopa de symptomen van de Ziekte van Parkinson ook kunnen verergeren bij parkinsonpatiënten.

Het advies is om centraal werkende antihypertensiva bij de indicatie hypertensie bij de patiënten met de ziekte van Parkinson te vermijden. Het effect van centraal werkende antihypertensiva op harde eindpunten is niet bekend, terwijl het risico op orthostatische hypotensie aanwezig is.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Orthostatische hypotensie is een van de non-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. 30-60% van de patiënten met de ziekte van Parkinson ontwikkelt orthostatische hypotensie en dit kan zowel symptomatisch of asymptomatisch zijn.

Het autonome zenuwstelsel reguleert via het noradrenerge systeem de bloeddruk. Bij de ziekte van Parkinson kan het autonome zenuwstelsel de bloeddruk onvoldoende reguleren. Als het lichaam dan van een liggende/zittende naar een staande houding gaat, zakt de bloeddruk zonder dat het autonome zenuwstelsel daarop reageert. Er is dan sprake van neurogene orthostatische hypotensie. De klachten die hierbij ontstaan zijn duizeligheid, vermoeidheid, verslechterde cognitie en (flauw)vallen. Er wordt van orthostatische hypotensie gesproken als de systolische en diastolische bloeddruk na het staan na 3 minuten respectievelijk met ten minste 20 mmHg en 10 mmHg zakken.

Bij neurogene orthostatische hypotensie wordt vaak ook supiene hypertensie waargenomen. Supiene hypertensie is een vorm van hypertensie die voor komt bij liggende houding. Bij 20-70% van de patiënten met de ziekte van Parkinson is er sprake van supiene hypertensie. Deze vorm van hypertensie wordt veroorzaakt door een hoge perifere vaatweerstand in rugligging, omdat het beschadigde autonome zenuwstelsel de bloeddruk niet goed kan reguleren. Deze hypertensie zorgt 's nachts voor natriumuitscheiding en nycturie, wat leidt tot volumedepletie. Bij het opstaan verandert deze supiene hypertensie in een toegenomen orthostatische hypotensie. Het is mogelijk dat een patiënt met de ziekte van Parkinson te maken heeft met zowel orthostatische hypotensie als supiene hypertensie. [Gibbons]

Antihypertensiva hebben uit het oogpunt van hun farmacologische werking invloed op het veroorzaken of verergeren van orthostatische hypotensie.

Het risico op orthostatische hypotensie bij het gebruik van centraal-werkende antihypertensiva is in het algemeen weinig onderzocht.

Moxonidine kan orthostatische hypotensie veroorzaken doordat het de activiteit van de sympaticus remt in de hersenstam. Hierdoor dalen de perifere vaatweerstand en de bloeddruk. [Moxonidine, Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank]

Clonidine verlaagt de bloeddruk via vasodilatatie door het stimuleren van de α_2 -receptoren in het centraal zenuwstelsel. Volgens wetenschappelijke literatuur heeft clonidine geen remmend effect op de baroreceptorreflex. Clonidine wordt toegepast bij patiënten met therapieresistente hypertensie, als de voorkeursmiddelen onvoldoende effect hebben. Het effect van centraal-werkende antihypertensiva op harde eindpunten is niet beschikbaar. Door het ontbreken van wetenschappelijk onderzoek naar orthostatische hypotensie door clonidine is onbekend of clonidine een risicovol geneesmiddel is bij patiënten met de ziekte van Parkinson. [Clonidine, Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank]

Methyldopa verlaagt de dopamineconcentratie door DOPA-decarboxylase te remmen. Daarnaast gaat het mogelijk competitie aan met dopamine op post-synaptische receptoren, waardoor dopaminerge effecten worden geremd. [Frost]

PICO

P(atient)	Patiënt met ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Methyldopa, moxonidine, clonidine
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder Parkinson)
O(utcome)	Ontstaan/Verergeren van orthostatische hypotensie bij de ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: (Methyldopa*[Title/Abstract] OR moxonidine*[Title/Abstract] OR clonidine*[Title/Abstract] OR alfa agonists[Title/Abstract] [Title/Abstract]) AND (Parkinson[Title/Abstract] OR Orthostatic Hypotension Parkinson[Title/Abstract] OR Fall[Title/Abstract] OR Falls[Title/Abstract] OR Falling[Title/Abstract] OR Dizziness[Title/Abstract])

EMBASE: ('methyldopa':ab,ti OR 'moxonidine':ab,ti OR 'clonidine':ab,ti OR 'alpha adrenergic receptor stimulating agent':ab,ti) AND ('parkinson':ab,ti OR 'orthostatic hypotension':ab,ti OR 'falling':ab,ti)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van centraal werkende antihypertensiva op het ontstaan van orthostatische hypotensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Bhanu, C., Nimmons, D., Petersen, I., Orlu, M., Davis, D., Hussain, H., . . . Walters, K. (2021, November). Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>The Public Library Of Science Medicine</i>, 18(11). Systematische review en meta-analyse	Resultaten: - In deze systematische review werd het verband tussen geneesmiddelen en het ontstaan van orthostatische hypotensie in gerandomiseerde placebogecontroleerde studies beschreven - Gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met geneesmiddelen, waarbij orthostatische hypotensie werd waargenomen bij deelnemers van 18 jaar of ouder, werden geïnccludeerd. Er zijn in deze studies geen patiënten met de ziekte van Parkinson meegenomen - Uit 3 geïnccludeerde trials met centraal werkende antihypertensiva met 2020 patiënten blijkt dat centraal werkende antihypertensiva significant vaker voor orthostatische hypotensie zorgen. De odds-ratio voor orthostatische hypotensie bij centraal werkende antihypertensiva was 2,40(95% CI: 1,55-3,74). De centraal werkende antihypertensiva waren moxonidine, methyldopa en clonidine. Opmerkingen auteurs: - Patiënten met polyfarmacie hebben het grootste risico op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie.

	• Er kon geen subgroepanalyse gedaan worden omdat er te weinig studies waren. Opmerkingen SHB: • De odds ratio voor het risico op hypertensie wordt sterk beïnvloed door de grootte van de geïnccludeerde studie van Cohn et al. Uit deze studie blijkt dat moxonidine een significant risico geeft op OH (OR: 2,34[95% CI: 1,49-3,69]). • Uit de kleinere studies van Evans et al en Hov et al met respectievelijk methyldopa en clonidine blijken deze antihypertensiva geen verhoogd risico te geven op OH.
S. Fraser Methyldopa causing Parkinsonism in a young adult Annals of Neurology 86:S96-S97 John Wiley and Sons, Ltd 2019 0364-5134 Case-report Abstract only	Resultaten • 25-jarige vrouw met velocardiofaciale syndroom werd jarenlang behandeld met methyldopa tegen gedragsproblemen (momenteel geen geregistreerde indicatie). • De familie merkte een vertraagde gang en tremor. Na staken van methyldopa verdwenen de klachten.
A.G. Velon et al. Drug-induced parkinsonism during methyldopa treatment European Journal of Neurology 17:124 John Wiley and Sons, Ltd 2010 1351-5101 10.1111/j.1468-1331.2010.03232.x Case-report Abstract only	Resultaten Beschrijving van 2 case-reports: • Een 78-jarige man werd met 500 mg methyldopa per dag behandeld gedurende 1,5 jaar. Rigiditeit en tremor ontstond geleidelijk. Staken van methyldopa verhielp de klachten gedeeltelijk; een lichte tremor in de rechterhand bleef. Een 79-jarige man werd een jaar behandeld met methyldopa (dosering niet vermeld). Hij had rigiditeit en bradykinesie ontwikkeld. De symptomen verdwenen bij het staken van de methyldopa.
Sechi GP et al. Relationship between Meige syndrome and alphamethyldopainduced parkinsonism. Neurology 1985;35:1668- 9. Case-report	Resultaten In dit artikel worden 2 patiënten beschreven met het syndroom van Meige (syndroom van Gilles de la Tourette, dat gekenmerkt wordt door blefarospasmen en dystonische bewegingen van mond en onderkaak). • Een man kreeg op 73-jarige leeftijd 2 x daags 250 mg methyldopa gedurende 4 dagen en daarna 3 x daags 250 mg. Na 2 maanden had hij problemen met aankleden en lopen. Na 3 maanden had hij ernstige akinesie, matige rigiditeit van alle ledematen, acathisie en een maskerachtig gelaat. I.v.m. het ernstige parkinsonisme werd er gestopt met methyldopa en werd trihexyfenidyl gegeven. Binnen 30 dagen was er duidelijke verbetering van de parkinsonverschijnselen. Na 8 weken trihexyfenidylgebruik was het parkinsonisme geheel verdwenen. Een vrouw kreeg op 77-jarige leeftijd 2 x daags 250 mg methyldopa. Na 3 maanden had zij last van vertraging van bewegingen. Na 4 maanden had zij last van akinesie, rigiditeit van alle ledematen, een maskerachtig gelaat en inconsistente, milde tremor. Na vervangen van methyldopa door chloortalidon en orfenadrine was het parkinsonisme binnen 20 dagen verbeterd, en 6 weken na het starten met orfenadrine waren er geen parkinsonverschijnselen meer waarneembaar.
Gillman et al. Parkinsonism induced by methyldopa. S Afr Med J 1984;65:194. Case-report	Resultaten • Een 72-jarige vrouw kreeg 4 maanden na starten met 3 x daags 250 mg methyldopa in toenemende mate problemen met evenwicht houden en zonder hulp lopen. 3 maanden later werd bij haar bradykinesie vastgesteld, een expressieloos gezicht, een gebogen houding, verlies van lichaamsreflexen,

	schuifelend lopen en een positieve glabella- reflextest. 2 weken na stoppen met methyldopa was haar conditie verbeterd en 2 maanden later kon zij zonder hulp lopen. Een 74-jarige man kreeg 1 maand nadat hij was gestart met 2 x daags 500 mg methyldopa last van trillen en problemen met bewegen. Na 3 maanden had hij last van lichte slaperigheid, duidelijke bradykinesie, schuifelend lopen, lichte resttremor en kwijlen. Na stoppen met methyldopa verbeterde zijn conditie sterk in 3 weken. 3 maanden later kon hij zonder hulp lopen, hoewel er enige bradykinesie en tremor overgebleven waren. Opmerking auteurs De auteurs concluderen dat methyldopa parkinsonisme kan induceren of verergeren bij oudere gepredisponeerde patiënten.
Rosenblum AM et al. Exacerbation of parkinsonism by methyldopa. JAMA 1980;244:2727- 8	Resultaten In dit artikel worden 2 patiënten beschreven met parkinsonsymptomen, die verergeren door methyldopa. - Een 74-jarige vrouw die gestart was met 2 x daags 500 mg methyldopa, kreeg na 3 maanden problemen met evenwicht houden en lopen. 6 maanden later had zij last van bradykinesie, een gebogen houding en schuifelend lopen. Zij kon niet zonder hulp uit de rolstoel komen. Een maand na stoppen met methyldopa was haar conditie sterk verbeterd; zij kon uit een stoel opstaan en zonder hulp lopen. - Een 69-jarige vrouw werd 2 dagen nadat zij gestart was met 3 x daags 1 mg prazosine en 2 x daags 250 mg methyldopa opgenomen in het ziekenhuis omdat zij gevonden was op de vloer en niet op kon staan. Zij was gedesoriënteerd, had last van ernstige bradykinesie met rigiditeit, zij kon alleen met hulp opstaan, niet lopen en was niet in staat zelf te eten. 48 uur na stoppen met de methyldopa kon zij zelf eten en zonder hulp rechtop gaan zitten. Door hersenonderzoek na haar dood werd de ziekte van Parkinson gediagnosticeerd. Opmerking auteurs De auteurs concluderen dat methyldopa parkinsonisme kan induceren of verergeren.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 2020	Orthostatische hypotensie Uit diverse onderzoeken blijkt dat symptomatische orthostatische hypotensie (OH) frequent voorkomt bij patienten met de ziekte van Parkinson. OH is in dit geval een uiting van autonoom falen. Het komt meestal in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson voor. Vaak is sprake van polyfarmacie, zowel voor de ziekte van Parkinson zelf als voor aanwezige comorbiditeit. OH kan gepaard gaan met aspecifiek geformuleerde vermoeidheid, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd. Specifieker is pijn in de schouders en nek in staande houding (coathanger pain). Het meest specifiek is syncope (flauwvallen) dat tot vallen kan leiden. Deze klachten treden op in staande houding of bij staken van inspanning (stoppen met lopen, boven aan de trap) en reageren op vlot gaan liggen. OH kan ook andere oorzaken hebben, vooral medicatie zoals antihypertensiva. Behandeling van klinisch relevante OH:

	- instructies over wat OH is en de daaraan gekoppeld leefmaatregelen: - het bed schuin zetten, met het hoofdeinde omhoog; - instructies in bloeddrukverhogende manoeuvres; 397 - waarborg een hoge inname van zout en vocht; - bij enkel of pretibiaal oedeem steunkousen overwegen; - stop of verminder eventuele medicatie tegen hypertensie;
--	--

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC methyldopa, 8-6-2021	4.5: interacties Levodopa: Gelijktijdig gebruik van levodopa voor de behandeling van Parkinson met methyldopa kan een beschadiging van het centraal zenuwstelsel (inhibitie van perifere levodopa decarboxylering) tot gevolg hebben en Parkinson-gelijkende symptomen opwekken (mechanisme niet duidelijk). Het bloeddrukverlagende effect wordt versterkt. 4.8: bijwerkingen Zelden: parkinsonisme
SPC moxonidine Sandoz 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, filmomhulde tabletten. Februari 2020	In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) orthostatische hypotensie genoemd. Het is niet bekend hoe vaak dit voor komt.
SPC Clonidine CF 0,025 mg filmomhulde tabletten Juni 2021	In sectie 4.3 'Contra-indicaties' staat vermeld dat hypotensie een contra-indicatie is. In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt zeer vaak ($\geq 1/10$) orthostatische hypotensie genoemd.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	12 april 2024