



Ziekte van Parkinson: Urologische spasmolytica

8315

Afkorting: QTcF: QT-gecorrigeerd voor hartfrequentie volgens Fridericia's correctie; OAB: overactieve blaas; NDO: neurogene detrusor overactiviteit

Datum literatuursearch: 16-05-2023

CONCLUSIE

Bewaken op de anticholinerge urologische spasmolytica (darifenacine, fesoterodine, oxybutinine, solifenacine en tolterodine). Niet bewaken op mirabegron.

Hoewel uit de literatuur blijkt dat de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen positief is bij de Parkinsonpopulatie voor zowel de anticholinergica als mirabegron, hebben de deskundigen van het Punt voor Parkinson een uitgesproken voorkeur voor mirabegron vanwege het bijwerkingenprofiel. In de praktijk zien zij dat patiënten die een anticholinergicum voorgeschreven krijgen cognitief achteruitgaan, zelfs als ze aanvankelijk geen cognitieve problemen hadden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het gebruik van urologische spasmolytica brengt mogelijk risico's met zich mee, voornamelijk vanwege de anticholinerge werking van deze middelen. Anticholinerge bijwerkingen omvatten: concentratieproblemen, sedatie, verwardheid, agitatie, hallucinaties, delier en cognitieve achteruitgang. Naast urologische spasmolytica kunnen patiënten met de ziekte van Parkinson ook andere middelen gebruiken met anticholinerge werking. De anticholinerge belasting is hoog in patiënten met de ziekte van Parkinson. [1] Daarnaast is er bij de ziekte van Parkinson sprake van degeneratie van de cholinerge basale forebrain. Anticholinergica kunnen mogelijk onderliggende cholinerge deficiëntie verergeren.

Mirabegron, een β_3 -agonist, heeft een ander aangrijpingspunt dan de anticholinerge spasmolytica. Het bijwerkingenprofiel van mirabegron verschilt daarmee met de anticholinerge middelen. Het is een theoretische reden om te kiezen voor mirabegron. Het grootste risico bij mirabegron zijn de cardiovasculaire bijwerkingen. De review van Bapir et al. (2022) concludeerde dat alle behandelingen effectief zijn en dat geen behandeling superieur is boven de ander bij patiënten met neurologische aandoeningen.

Uit de literatuur blijkt dat de anticholinerge middelen, solifenacine, fesoterodine en tolterodine, en de β_3 -agonist, mirabegron, effectief zijn bij patiënten met de ziekte van Parkinson en dat de bijwerkingen mild zijn en goed verdragen werden. Hiermee hebben deze middelen een goede balans tussen effectiviteit en bijwerkingen volgens de literatuur. De belangrijkste bijwerkingen van de anticholinerge middelen zijn xerostomie, obstipatie en urineretentie. Voor fesoterodine, solifenacine en mirabegron zijn geen cognitieve veranderingen gemeld (Yonguc et al. 2020, Chen et al. 2022). Mirabegron is niet-anticholinerg en daarmee is het risico op verwarring en hallucinaties lager. De belangrijkste bijwerking van mirabegron zijn cardiovasculaire bijwerkingen, zoals tachycardie, palpities en hypertensie, door β -adrenerge stimulatie. Mirabegron had minder potentiële bijwerkingen en werd beter getolereerd dan anticholinergica.

Middelen voor de blaas zouden mogelijk kunnen leiden tot verwardheid, hallucinaties en andere symptomen. [2] Er zijn een aantal case-reports waarin delier of verwardheid optrad na gebruik solifenacine, tolterodine en fesoterodine (Stuhec et al. 2013, Salvatore et al. 2007, Charbonneau et al. 2016). Ook is er hitteberoerte gemeld bij het gebruik van oxybutynine bij een patiënt met de ziekte van Parkinson (Ahmad et al. 2021). Daarnaast is er een case-report bekend waarbij het gebruik van een mirabegron leidde tot kortademigheid bij een patiënt met de ziekte van Parkinson (Malsin et al. 2019).

Het Kennisdocument Urologische spasmolytica adviseert te stoppen met muscarineantagonist bij (kwetsbare) ouderen met dementie en/of delier, tekenen van verwardheid en bij duizeligheid en/of verminderde visus. Daarnaast dient het urologisch spasmolyticum gestopt te worden bij ineffectiviteit. Na 3-6 maanden dient het urologisch spasmolyticum op proef gestopt te worden. Er is geen afbouwprocedure nodig. [3]

Opmerkingen Expertpanel

Binnen het Punt voor Parkinson is er een uitgesproken voorkeur voor mirabegron ten opzichte van de anticholinergica, vanwege het optreden van verwardheid, hallucinaties en cognitieve achteruitgang. Deskundigen zien cognitieve achteruitgang, ook als patiënten nog niet cognitief zijn aangedaan. De deskundigen zijn van mening dat de anticholinerge urologische spasmolytica een relatieve contra-indicatie zijn voor patiënten met de ziekte van Parkinson. Mirabegron daarentegen is een acceptabel alternatief, vanwege het mechanisme. Bij de keuze voor mirabegron wordt de cardiale belastbaarheid meegenomen. Indien mirabegron niet effectief is of niet verdragen wordt, wordt een anticholinergicum soms voorgeschreven door de neuroloog, maar alleen na zorgvuldige afweging.

[1] U. Lertxundi et al., "Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients," Eur J Clin Pharmacol, vol. 71, no. 10, pp. 1271–1277, Oct. 2015.

[2] Parkinson's Foundation, "Parkinson's Disease Fact Sheet," 2021.

[3] Kennisdocument Urologische spasmolytica

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Urologische spasmolytica (darifenacine, fesoterodine, flavoxaat, mirabegron, oxybutynine, solifenacine en tolterodine)
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van Ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: ((parkinsonism[Title/Abstract]) OR (Parkinson*[Title/Abstract]) OR (confus*[Title/Abstract]) OR (hallucina*[Title/Abstract])) AND ((darifenacin*[Title/Abstract]) OR (fesoterodin*[Title/Abstract]) OR (flavoxa*[Title/Abstract]) OR (mirabegron*[Title/Abstract]) OR (oxybutynin*[Title/Abstract]) OR (solifenacin*[Title/Abstract]) OR (tolterodin*[Title/Abstract]) OR (antispasmodic*[Title/Abstract]) OR (spasmolytic*[Title/Abstract]) OR ((urolog*[Title/Abstract]) AND ((drug*[Title/Abstract]) OR (pharmacol*[Title/Abstract]))))

Filters: Human, English, Dutch

EMBASE:

('parkinsonism'/exp OR 'parkinsonism' OR 'parkinsons disease'/exp OR 'parkinsons disease') AND ('darifenacin'/exp OR 'darifenacin' OR 'fesoterodin' OR 'flavoxate'/exp OR 'flavoxate' OR 'mirabegron'/exp OR 'mirabegron' OR 'oxybutynin'/exp OR 'oxybutynin' OR 'solifenacin'/exp OR 'solifenacin' OR 'tolterodin')

OVERIG- voldoet wel aan PICO

Bron	Resultaten/opmerkingen
B. Cheng, S. Huang, Q. Huang, Z. Zhou, and Y. Bao, "The efficacy and safety of medication for treating overactive bladder in patients with Parkinson's	Resultaten In de meta-analyse zijn 4 RCTs geïnccludeerd waarbij er is gekeken naar de effectiviteit en de veiligheid van geneesmiddelen (solifenacine, fesoterodine en mirabegron) die gebruikt worden bij de behandeling van overactieve baas bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In de RCTs waren twee type interventie geneesmiddelen geïnccludeerd: anticholinergica (solifenacine succinaat, 5-10 mg per dag, fesoterodine fumarate 4 mg per dag) en β_3-agonist (mirabegron

disease: a meta-analysis and systematic review of randomized double-blind placebo-controlled trials,” Int Urogynecol J, 2023. Meta-analyse	50 mg per dag). De gebruikte doseringen komen overeen met de gebruikelijke doseringen in Nederland. • In 4 RCTs met in totaal 163 patiënten in de medicatiearm en 250 patiënten in de placeboarm zijn geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen onderzocht. • Er was geen verschil in geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen tussen de medicatiearm en de placeboarm. • Subgroep analyse liet zien dat geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen van mirabegron zijn equivalent aan placebo (OR 0.83; 95% CI: 0.21 – 3.32, $p=0.79$), terwijl geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen van anticholinergica vaker voorkwamen dan bij placebo (OR 9.84; 95% CI: 1.12 – 86.43, $p=0.04$) • Farmacologische therapie met solifenacine, fesoterodine en mirabegron had geen invloed op de symptomen van cognitieve dysfunctie. Conclusie • Medicatie was effectief voor symptomen van een overactieve blaas in patiënten met de ziekte van Parkinson en patiënten verdroegen de bijwerkingen goed.
Studies uit Cheng (2023)	
M. Moussa, M. A. Chakra, B. Dabboucy, Y. Fares, A. Dellis, and A. Papatsoris, “The safety and effectiveness of mirabegron in Parkinson’s disease patients with overactive bladder: a randomized controlled trial,” Scand J Urol, vol. 56, no. 1, pp. 66–72, 2022 RCT	Materiaal en methode • Een prospectieve, dubbelblind, placebo-gecontroleerde RCT om de veiligheid en de effectiviteit van mirabegron in patiënten met de ziekte van Parkinson met een overactieve blaas (OAB). • Inclusiecriteria waren patiënten 40-70 jaar met een klinische diagnose ziekte van Parkinson volgens UK Brain Bank Criteria en gebruiken een stabiele dosis levodopa of dopamineagonist 8 weken voor deelname aan de studie. Patiënten scoren stadium 1-3 op de gemodificeerde Hoehn and Yahr schaal. • Exclusiecriteria omvatten patiënten met secundaire parkinsonismesyndromen, patiënten met polyurie, patiënten die een operatie hebben ondergaan voor diepe hersenstimulatie (DBS), patiënten die anticholinerge medicatie gebruiken voor symptomen van OAB, en patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) of strssurine-incontinentie. Ook werden patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg) en patiënten met een vorm van cognitieve beperking bij neurologische beoordeling uitgesloten. • Bij de neurologische beoordeling is gekeken naar de Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the United Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), de Hoehn and Yahr-schaal. • Om de veiligheid van mirabegron te onderzoeken, werden patiënten gevraagd om elke ochtend en avond hun bloeddruk, pulse rate (PR) te meten. De bloeddruk, PR en ECG, QT werden bepaald Resultaten • Er zijn 42 patiënten in de placeboarm en 53 patiënten in de mirabegronarm geïnccludeerd. • De meeste patiënten in beide groepen hadden de ziekte van Parkinson voor meer dan 5 jaar, Hoehn en Yahr stadium 2.5 en 3. Er waren geen verschillen tussen MDS-UPDRS in beide groepen. De meeste patiënten in beide groepen hadden OAB symptomen voor >24 maanden en gebruikten eerder anticholinerge therapie. • Er was geen toename van systolische of diastolische bloeddruk en pulse rate gemeten in de spreekkamer tussen baseline en week 12. • Het verschil van gemiddelde zelf-gemeten systolische en diastolische bloeddruk vergeleken met baseline waren $+1.1 \pm 4.5$ mm Hg en $+0.5$

	± 5.6 mm Hg respectievelijk. Er waren geen verschillen in zelf-gemeten pulse rate. De gemiddelde verandering in QTcF interval van baseline vergeleken met het eind van de trial was 0.9 ± 1.3 ms. In de placeboarm waren de verschillen minimaal en onopvallend. De incidentie en type DRAEs waren vergelijkbaar in de mirabegronarm en de placeboarm, met uitzondering van obstipatie, artralgie en hoge post void residual volume (PVR). Er waren geen ernstige bijwerkingen of overlijdens gerapporteerd. Conclusie Mirabegron is een veilige en effectieve therapie voor OAB symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson met minimale bijwerkingen.
S. Y. Cho et al., “Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson’s disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson’s Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study),” Neurourol Urodyn, vol. 40, no. 1, pp. 286–294, Jan. 2021 RCT	Materiaal en methode - Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde trial naar de effectiviteit en veiligheid van mirabegron 50 mg voor patiënten met parkinsonisme patiënten met OAB symptomen. - Inclusiecriteria waren OAB symptomen voor meer dan 4 weken. Patiënten waren niet bedlegerig of afhankelijk van een rolstoel. - Exclusiecriteria omvatten een voorgeschiedenis van urologische chirurgie dat mogelijk de blaasfunctie beïnvloed minder dan 6 maanden voor de studie; een urethrale Foley-verblijfskatheter; voortdurende intermitterende katheterisatie; voortdurende urineweginfecties; anatomische abnormaliteiten; meer dan 3 L urine per dag; PVR >200 mL; significante lever- en nierdysfunctie; ECG abnormaliteiten; hypertensie; orthostatische hypotensie; hypokalemie; obstructie glaucoom; gebruik α-blokker of desmopressine 1 maand voor de studie of 5α-reductase remmer 3 maanden voor de studie, gebruik β2-agonist, lisdiuretica; CYP3A4 inductoren, CYP2D6 substraten met een nauw therapeutisch venster, gebruik antischimmelmiddelen, antiaritmica, zwangerschap of andere redenen. Resultaten 117 patiënten zijn gerandomiseerd, van wie 92 patiënten de studie volbrachten. - PVR liet geen significante verschillen tussen mirabegron en placebo zien. - Bijwerkingen traden 33 keer op in 27 patiënten (23.1%): 19 keer in de placeboarm ($19/59 = 32.2\%$) en 14 keer ($14/58 = 24.1\%$) in de mirabegronarm ($p = 0.412$). - De mate van bijwerking was mild in 26 gevallen (78.8%), matig in vijf (15.2%) en ernstig in twee gevallen (6.1%). Twee-derde van de events met bijwerkingen continueerden de medicatie en 12 cases (36.4%), inclusief matige en ernstige bijwerkingen, verdwenen na stoppen van de medicatie. Slechts 13 events (39.4%) waren medicatie-afhankelijke bijwerkingen. Acute urineretentie kwam één keer voor en werd behandeld door intermitterende katheterisatie. - Dyskinesie kwam één keer voor in de placebogroep. Conclusie Mirabegron was effectief in de behandeling van OAB symptomen bij patiënten met Parkinsonisme met acceptabele bijwerkingen. Een groot deel van de patiënten is bereid mirabegron therapie te continueren, ondanks lage tevredenheid. Opmerkingen De studie is gesponsord door Astellas Pharma Korea, Inc (Zuid Korea)
T. Yonguc et al., “Randomized, controlled trial of fesoterodine	Materiaal en methode Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerde klinische trial waarin de korte-termijn effectiviteit en tolerabiliteit van fesoterodine

fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease," vol. 38, pp. 2013–2019, 2020 RCT	fumaraat (4 mg eenmaal daags) bij patiënten met de ziekte van Parkinson met OAB symptomen wordt onderzocht. • Deelnamecriteria waren leeftijd ≥ 40 jaar met stabiele, constante dosis antiparkinsonmedicatie, Modified Hoehn and Yahr-schaal van 1.0-4.0. • Exclusiecriteria waren: voorgeschiedenis van prostaatkanker, ernstige nierziekte, leveraandoeningen, voorgeschiedenis van acute urineretentie, posturine residu ≥ 150 mL, actieve medicatie welke anti-muscarine en cognitieve dysfunctie als bijwerking. Patiënten met ernstige obstipatie of onbehandelde nauwe kamerhoekglaucoom. Patiënten hadden een stabiele dosis medicatie voor Parkinsonsymptomen voor 90 dagen. Resultaten • 63 deelnemers zijn gerandomiseerd, van wie 32 in de fesoterodine fumaraat arm en 31 in de placeboarm. Er waren geen verschillen tussen de groepen bij baseline. • De gemiddelde MMSE was 25.8 ± 2.2 in de placeboarm en 25.7 ± 2.4 in de fesoterodinearm bij baseline. Het verschil in MMSE aan het einde van de dubbelblinde fase was -0.4 ± 0.6 voor de placeboarm en -0.7 ± 1.6 voor de fesoterodinearm. De cognitieve functies waren stabiel na 4 weken behandeling met fesoterodine. • Het aantal micturie episodes, urgency en urgency incontinentie episodes waren significant verbeterd. • Bijwerkingen van fesoterodine waren xerostomie ($n = 1/32$ fesoterodine, $0/31$ placebo) en obstipatie ($n = 1/32$ fesoterodine, $0/31$ placebo), welke verdwenen na het stoppen met fesoterodine. Er is geen urineretentie waargenomen. Er waren geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Fesoterodine werd over het algemeen goed verdragen. Conclusie OAB symptomen zijn significant verbeterd bij ouderen met de ziekte van Parkinson met fesoterodine fumaraat. De cognitieve functies waren niet aangedaan door fesoterodine behandeling vergeleken met placebo.
T. A. Zesiewicz et al., "Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease," Parkinsonism Relat Disord, vol. 21, no. 5, pp. 514–520, May 2015 RCT	Materiaal en methode • Dubbel-blind, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, 3-site studie met open label extensie fase om de effectiviteit van solifenacin succinaat in idiopathische Parkinson patiënten met OAB te bepalen. • Patiënten kregen 5-10 mg solifenacin succinaat per dag of placebo voor 12 weken, gevolgd door een 8-weekse open label extensie. • Deelnamecriteria waren patiënten 40-80 jaar met een stabiele dosis antiparkinsonmedicatie in de 4 weken voor de studie. Een Modified Hoehn and Yahr score 1.0-3.0, bewijs van prostaatspecifiek antigeen van ≤ 4 in de afgelopen 12 maanden, een post-urineresidu van 200 mL of minder bij de blaasscan. Inclusiecriteria waren patiënten met de diagnose ziekte van Parkinson volgens de UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. • Exclusiecriteria waren: voorgeschiedenis van prostaatkanker of transurethrale resectie van de prostaat, ernstige nierziekte, bloedureumstikstof 50% hoger dan normaal, ernstige leveraandoening, niet-alcoholische steatohepatitis, de ziekte van Wilson of hemochromatose, een voorgeschiedenis van blaasuitstroombelemmering of obstructieve aandoeningen van het maagdarmkanaal, een voorgeschiedenis van nauw kamerhoekglaucoom, bekkenbestraling, actieve urineweginfectie of voorgeschiedenis van chronische ernstige obstipatie. Overige exclusiecriteria waren: behandeling met ketoconazol, CYP3A4-remmers, flecaïnide, digoxine, antipsychotica, tricyclische antidepressiva, psychotropica, anticholinergica/antispasmodica, arylalkylaminen, anti-androgenen, antihypertensiva. Patiënten die

	SSRI/SNRI's, oestrogenen of cholinesteraseremmers gebruikten moesten gedurende 90 dagen een stabiele dosis hebben. - De meeste patiënten scoorden 2.5 op de Modified Hoehn and Yahr-schaal. Resultaten - Er waren 10 patiënten in de solifenacinearm en 13 patiënten in de placeboarm. Er waren geen baseline verschillen tussen de twee groepen. Dubbelblinde analyse op 21 patiënten, omdat twee patiënten geen blaasdagboek hadden bij de follow up bezoeken. - In de dubbelblinde fase is het aantal micturaties per 24 uur niet significant verbeterd in de solifenacine groep. Het aantal incontinentie episodes nam wel significant af in de solifenacinearm. - In de open label fase van de studie, significante verbeteringen ten opzichte van de baseline in aantal urine incontinentie episodes, aantal nycturie episodes, patiënten perceptie van de aandoening en de motorcomponent van UPDRS waren significant verbeterd. - Solifenacine succinaat werd over het algemeen goed verdragen. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen tijdens de dubbelblinde periode omvatten obstipatie (n = 1/9 solifenacine, 0/12 placebo), xerostomie (n= 2/9 solifenacine, 0/12 placebo) en urineretentie (n = 1/9 solifenacine, 0/12 placebo), welke allemaal verdwenen na stoppen van de behandeling. Conclusie - Solifenacine succinaat leidt tot een significante verbetering van urine-incontinentie in patiënten met de ziekte van Parkinson. Opmerkingen - Studie is gesponsord door Astellas Pharma US, Inc.
Overig M. Moussa et al., "Perspectives on the urological care in Parkinson's disease patients," Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, vol. 94, no. 1, pp. 107–117, Mar. 2022 Review	Resultaten 90 papers over het management van urologische manifestaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson zijn meegenomen. - Het is onbekend of L-dopa medicatie symptomen van micturie stoornissen kan verbeteren. In de literatuur zijn tegenstrijdige resultaten gevonden. - Antimuscarinerge middelen (oxybutynine, tolterodine, solifenacine, darifenacine, fesoterodine en trospium chloride) zijn de eerste-lijn optie voor OAB bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Alleen solifenacine had klasse 1a evidence voor urinaire dysfunctie bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Mirabegron is een effectief en veilige behandeloptie voor patiënten met de ziekte van Parkinson en OAB, ook bij patiënten refractair op anticholinergica. Het veiligheidsprofiel is gunstig. Conclusie - Anticholinergica en mirabegron blijven potentiële behandelingsopties.

OVERIG- Voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/opmerkingen
S. Hajebrاهيمi, C. R. Chapple, F. Pashazadeh, and H. Salehi-Pourmehr, "Management of neurogenic bladder	Materiaal en methode Inclusiecriteria voor studies waren alle relevante research artikelen met Parkinson patiënten met LUTS of ledigingsproblemen, wie een behandeling hiervoor zochten en gediagnostiseerd zijn door een gevalideerde enquête.

in patients with Parkinson's disease: A systematic review," *Neurourol Urodyn*, vol. 38, no. 1, pp. 31–62, Jan. 2019

Systematische review

- Exclusiecriteria waren artikelen met onvoldoende Parkinsonpatiënten ($n < 7$), alle retrospectieve studies, studies zonder full-tekst en teruggetrokken trials.
- Type interventies die zijn meegenomen: conservatief management (bekkenbodemoefeningen, blaastraining, gedragsverandering), medicamenteuze behandeling (anticholinergica, α - en/of β -adrenerg, antiparkinsontherapie (Levodopa en carbidopa, apomorfine, dopamien agonisten, MAO-remmers, COMT-remmers, Rivastigminepleisters, donepezil, galantamine, amantadine); katheterisatie, neurochirurgische technieken; elektrische of magnetische stimulatie; chemische denervatie met neurotoxische stoffen en botuline toxine A.
- De primaire outcome was het aantal Parkinsonpatiënten met symptomen van LUTS wie behandeld zijn met meetbare criteria. Bijwerkingen waren meegenomen als secundaire outcome.

Resultaten

- Systematische review waarbij 41 RCTs of quasi-RCTs en drie observationele studies geïnccludeerd zijn waarbij een behandeling voor neurogene blaas bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt vergeleken.
- Bij 14 studies is er gekeken naar medicamenteuze behandeling met 4 type middelen: antimuscarinerge middelen, NMDA-antagonisten, desmopressine en adrenerge agonisten.
- Niet-selectieve anticholinerge middelen (oxybutynine, tolterodine en trospium chloride) werden het vaakst voorgeschreven aan Parkinsonpatiënten met LUTS. Solifenacine is selectief voor M2 en M3 en geeft minder cognitieve bijwerkingen dan de niet-selectieve anticholinergica. Tolterodine was het meest effectief met weinig bijwerkingen en werd goed verdragen bij de behandeling van NDO bij patiënten met de ziekte van Parkinson.
- Dopamineagonisten inclusief amantadine in een lage dosering verbeteren LUTS symptomen en nachtelijke polyurie bij Parkinson patiënten.
- Desmopressine was effectief voor nachtelijke polyurie in Parkinson patiënten, ondanks bijwerkingen die leidden tot stoppen van het middel in 37% van de gevallen.
- Mirabegron is effectief, goed verdraagbaar en heeft minder bijwerkingen bij verbeteren van refractair OAB symptomen, ondanks de lage effectiviteit bij sommige patiënten met de ziekte van Parkinson.
- Palleschi rapporteerde 3 patiënten (4/40, 7.5%) die duizeligheid en hoofdpijn ontwikkelden na tolterodine. In de Bennet studie, patiënten rapporteerden geen nieuwe subjectieve CZS bijwerkingen na behandeling met oxybutynine. In de andere studies, de auteurs melden geen cognitieve beperking in relatie tot de medicatie.
- Misselijkheid, slaperigheid en gapen zijn gerapporteerd bij apomorfine en L-dopa therapie. Amantadine lokte CZS symptomen uit bij patiënten.
- De studies hadden een hoog risico op bias en kleine sample groottes.

Conclusie

- Niet-farmacologische interventies (gedragstherapie) is een effectieve manier bij patiënten met de ziekte van Parkinson, zonder bijwerkingen.
- Tolterodine was het meest effectieve medicament met minder bijwerkingen en goed verdragen voor de behandeling van NDO bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

	Solifenacin succinaat was effectief voor verbetering van urine incontinentie, ondanks de persistentie van andere OAB symptomen.
R. Bapir et al., “Efficacy of overactive neurogenic bladder treatment: A systematic review of randomized controlled trials,” Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, vol. 94, no. 4, pp. 492–506, Dec. 2022 Systematische review	Materiaal en methode - RCTs gefocust op farmacologische en niet-farmacologische behandelingen voor OAB symptomen bij neurologische aandoeningen. Resultaten 62 studies zijn geselecteerd, waarvan 9 studies over anticholinergica, 5 studies over mirabegron, 3 studies waarbij verschillende middelen vergeleken worden. - Anticholinergica zijn effectiever dan placebo in het verminderen van het aantal blaasledigingen overdag. Het aantal incontinentie en nycturie episoden was niet significant verschillend tussen placebo en anticholinergica bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Bijwerkingen van anticholinergica waren droge mond, obstipatie en wazig zien leidden mogelijk tot discontinuering. - Een droge mond kwam vaker voor bij oxybutynine vergeleken met solifenacine (4.2-7.8%) of placebo (2.3%). - In een andere studie werd solifenacine goed verdragen, maar is er urineretentie waargenomen in de solifenacinearm (11%). Xerostomie en obstipatie waren ook waargenomen. - Mirabegron vergeleken met placebo verschilde niet significant met baseline waarden van OAB-SS score, dag ledigingen of incontinentie en urgency episoden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. - Bijwerkingen tussen de mirabegron en placebogroep waren vergelijkbaar. De mate van bijwerkingen waren mild tot matig in de meeste gevallen. - Een belangrijk veiligheidsaspect van mirabegron is cardiovasculaire veiligheid, vanwege β-adrenerge stimulatie. Conclusie - Alle behandelingen zijn bewezen effectief en geen therapie is superieur. Combinatie van verschillende farmacologische behandelingen en niet-farmacologische behandelingen kunnen bijwerkingen beperken.
M. Gubbiotti, A. Conte, S. M. Di Stasi, N. Tambasco, and A. Giannantoni, “Feasibility of mirabegron in the treatment of overactive bladder in patients affected by Parkinson’s disease: A pilot study,” Ther Adv Neurol Disord, vol. 12, May 2019 Klinische studie	Resultaten - Single-center prospectieve studie met 30 Parkinsonpatiënten met OAB, antimuscarine refractair, waarbij gekeken is naar de effectiviteit en veiligheid van mirabegron 50 mg. - Er was een significante verbetering van alle OAB symptomen, terwijl er geen milde of matige bijwerkingen optraden. - Er was geen consistente variatie in bloeddruk of pulse rate bij de follow ups en geen ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd. Geen enkele patiënt stopte met mirabegron vanwege bijwerkingen. Conclusie - Mirabegron is een veilige en effectieve behandeling voor patiënten met de ziekte van Parkinson en OAB refractair voor anticholinergica met een korte follow up.
B. Peyronnet et al., “Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective	Resultaten Een retrospectieve studie met Parkinson patiënten die mirabegron 50 mg 1dd voor OAB kregen, waarbij klinisch succes het primaire eindpunt was. Secundaire eindpunten waren het aantal pads per dag, aantal nycturie episodes en adverse events.

cohort,” Parkinsonism Relat Disord, vol. 57, pp. 22–26, Dec. 2018 Retrospectief Cohort studie	- Slechts 2 bijwerkingen zijn waargenomen gedurende mirabegron behandeling, beide graad 1: duizeligheid en diaforese. De bijwerkingen verdwenen na stoppen mirabegron. - Het veiligheidsprofiel van mirabegron leek beter dan dat van anticholinergica, maar dit was niet statistisch significant. - Mirabegron heeft een goed veiligheidsprofiel en lijkt effectief voor de behandeling van OAB symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson.
S. F. Chen, Y. C. Chuang, C. C. Wang, C. H. Liao, and H. C. Kuo, “Therapeutic efficacy and cognitive adverse events of overactive bladder medication in patients with central nervous system Disorders-A cohort study,” J Formos Med Assoc, vol. 121, no. 10, pp. 2101–2108, Oct. 2022 Prospectieve cohort, multi-center studie	Resultaten - Prospectieve cohort, multi-center studie met patiënten met verschillende aandoeningen aan het centrale zenuwstelsel (25 patiënten met de ziekte van Parkinson) met OAB symptomen, met of zonder urine incontinentie. Patiënten werden behandeld met (1) solifenacine 5 mg 1dd (N = 36), (2) mirabegron 50 mg 1dd (N = 35) of (3) combinatie van solifenacine 5 mg en mirabegron 50 mg 1dd (N = 31). - Na 6 maanden had de combinatietherapie een significant beter effect dan monotherapie. - Er waren geen verschillen in verandering van cognitieve functies in de drie groepen. - Patiënten met solifenacine monotherapie en de combinatietherapie rapporteerden meer adverse events, waaronder droge mond en acute urineretentie. Patiënten met monotherapie mirabegron hadden enkele adverse events. Opmerking - De auteurs suggereren mirabegron als eerste keuze geneesmiddel bij patiënten met aandoeningen aan het centrale zenuwstelsel vanwege vergelijkbare therapeutische effectiviteit en minder bijwerkingen.
S. Ahmad, J. V. M. Reyes, and J. Lieber, “Oxybutynin-Induced Hyperthermia in a Patient With Parkinson’s Disease,” Cureus, vol. 13, no. 4, Apr. 2021 Case report	Een 71-jarige vrouw met de ziekte van Parkinson meldt zich op de spoedeisende hulp met koorts (41.7°C) en een veranderde mentale status. De vrouw was vijf dagen eerder begonnen met oxybutynine 5 mg eenmaal daags, maar gebruikte meer volgens dochter. De ziekte van Parkinson kan de thermoregulatie beïnvloeden, waardoor de patiënt meer risico loopt op hyperthermie. Anticholinergica blokkeren de mogelijkheid tot zweten, waardoor er een hoger risico is op hitteberoerte.
E. S. Malsin, J. M. Coleman, L. F. Wolfe, and A. P. Lam, “Respiratory dysfunction following initiation of mirabegron: A case report,” 2019 Case report	65-jarige man met de ziekte van Parkinson die kortademigheid ontwikkelde na starten met mirabegron, welke objectief is vastgelegd met een longfunctietest. De klachten verbeterden zowel subjectief als objectief na stoppen met mirabegron. Het mechanisme is onbekend, maar hangt mogelijk samen met het effect van de β_3-receptor.
J. M. Charbonneau, R. Bisset, and P. V. Q. Nguyen, “Delirium following fesoterodine treatment for urgency incontinence in an	Een 89-jarige man ontwikkelde een delier na introductie van fesoterodine om zijn urge incontinentie te behandelen. Fesoterodine werd gestopt, maar de hallucinaties bleven 7 dagen aanhouden. De patiënt werd behandeld met risperidon, haloperidol en lorazepam (eenmalig). Na 14 dagen is dit gestopt, omdat de patiënt klinisch verbeterde. De bijwerking scoorde 4 punten op het Naranjo algoritme (mogelijke bijwerking).

89-year old man," Canadian Urological Association Journal, vol. 10, no. 7–8, p. E261, Jul. 2016	
Case report	
M. Štuhec, "Solifenacin-induced delirium and hallucinations," Gen Hosp Psychiatry, vol. 35, no. 6, pp. 682.e3-682.e4, 2013	80-jarige man met slapeloosheid en angstsymptomen werd opgenomen in een psychiatrische instelling. Hij werd behandeld met solifenacine 5 mg eenmaal daags en trazodon. Op dag 11 ontwikkelde de man een delier en hallucinaties. Na stoppen van solifenacine en switchen naar darifenacine 7.5 mg eenmaal daags, verbeterden de symptomen direct.
Case report	
S. Salvatore, M. Serati, L. Cardozo, S. Uccella, and P. Bolis, "Cognitive dysfunction with tolterodine use," Am J Obstet Gynecol, vol. 197, no. 2, Aug. 2007	Een 65-jarige gezonde vrouw met overactieve blaas ontwikkelde verwarring gedurende behandeling met 2 mg tolterodine tweemaal daags. De verwarring verdween na dosisreductie naar 1 mg. De symptomen van overactieve blaas waren nog steeds onder controle.
Case report	
J. Margolesky, S. Betté, and C. Singer, "Management of Urologic and Sexual Dysfunction in Parkinson Disease," Clin Geriatr Med, vol. 36, no. 1, pp. 69–80, Feb. 2020	Resultaten OAB symptomen kunnen behandeld worden met anticholinergica of β3-agonisten (mirabegron), welke minder potentiële bijwerkingen heeft.
Review	

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 2020	Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten en patiënten met cognitieve stoornissen gezien de potentiële bijwerking op cognitief gebied. Oxybutynine, tolterodine en solifenacine worden genoemd om overwogen te worden.

SPC

Bron	Resultaten/opmerkingen
SPC Oxybutynine HCl Accord 2,5/5 mg Tabletten[21] 22-05-2023	Sectie 4.4: Voorzichtigheid is geboden bij kwetsbare patiënten en kinderen die gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van oxybutynine HCl Accord tabletten en patiënten met autonome neuropathie, hiatushernia met reflux-oesofagitis of andere ernstige maagdarmziekten en verminderde lever- of nierfunctie (bijvoorbeeld mensen met de ziekte van Parkinson). Sectie 4.5: Het anticholinerge effect van oxybutynine is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van andere anticholinergica of middelen met

	anticholinerge activiteit, zoals amatadine en andere middelen tegen de ziekte van Parkinson (bijv. biperideen, levodopa).
SPC Darifenacine Aristo 7,5/15 mg tabletten met verlengde afgifte [22] 22-05-2023	Sectie 4.5: De versterking van anticholinerge effecten met antiparkinsonmiddelen kan optreden wanneer anti-muscarine geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt worden met zulke geneesmiddelen. Er werden geen studies uitgevoerd met betrekking tot de interactie met anti-Parkinson geneesmiddelen.
SPC Fesoterodine Accord 4 mg tabletten met verlengde afgifte* 22-05-2023	Geen relevante informatie

* Geldt ook voor flavoxaat, mirabegron solifenacine en tolterodine

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja: darifenacine, fesoterodine, flavoxaat, oxybutinine, solifenacine en tolterodine Nee: mirabegron	Ja: darifenacine, fesoterodine, oxybutinine, solifenacine en tolterodine Nee: mirabegron	27 oktober 2023