



Ziekte van Parkinson: MAO-remmers

Afkorting: DOPAL: dopamine metabolite 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde; FMS: Federatie Medisch Specialisten; MAOi: Monoamine Oxidase inhibitor; MAOi-A: Monoamine Oxidase-A inhibitor; MAOi-B: Monoamine Oxidase-B inhibitor; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Datum literatuursearch: 05-04-2022

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er is weinig literatuur over gebruik van MAO-remmers met als indicatie depressie door patiënten met de ziekte van Parkinson. Een aantal studies beschrijft een verbetering van motoriek terwijl een andere studie juist het optreden van een rusttremor benoemd. Depressie kan een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven in patiënten met de ziekte van Parkinson. Het accepteren van bijwerkingen van antidepressiva moet dan ook individueel afgewogen worden ten opzichte van de mogelijke winst in kwaliteit van leven. Bovendien is het gebruik van niet-selectieve MAO-remmers een interactie met het gebruik van levodopa (interactie) en niet zozeer een interactie met het ziektebeeld zelf (contra-indicatie).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In tabel 1 is een overzicht gegeven van de geneesmiddelen waarover dit rapport gaat. MAOi-B worden niet meegenomen in dit rapport. Dit zijn geneesmiddelen die juist bij de ziekte van Parkinson zijn geregistreerd.

Tabel 1. MAOi op de Nederlandse markt. (1)

Selectief (MAOi-A)	Niet-selectief
Moclobemide	Fenelzine
	Tranlycypromine

De multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson van de FMS geeft aan dat niet-selectieve MAOi's gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij gebruik van niet-selectieve MAOi kan door MAO-inhibitie tyramine niet goed meer worden afgebroken. Een stapeling van tyramine kan een hypertensieve crisis veroorzaken met orthostase als gevolg, de 'cheese reaction'. Patiënten die niet-selectieve MAOi gebruiken moeten tyraminerijke voedingsproducten daarom vermijden. Levodopa wordt omgezet in dopamine en noradrenaline, welke door MAO worden afgebroken. Bij MAOi wordt deze afbraak geremd en kan door verhoogde concentratie van dopamine en noradrenaline hypertensieve crisis ontstaan. De FMS-richtlijn geeft aan dat patiënten met de ziekte van Parkinson door deze MAO-inhibitie in combinatie met levodopatherapie een hypertensieve crisis kunnen krijgen en een verhoogd valrisico hebben vanwege de grotere kans op orthostase. Omdat hier sprake is van een stapeling van een mogelijke bijwerking door 2 geneesmiddelen, is dit een interactie en is dusdanig beoordeeld en bewaakt. Er is onvoldoende bewijs om enkel op de mogelijke bijwerking 'cheese reaction' bij Parkinsonpatiënten te bewaken.

Youdim et al (2006) beschrijft over moclobemide dat dit naast een antidepressieve werking een mild symptomatische verbetering van andere symptomen van PD teweegbrengt, met name motorische vooruitgang. Gimenez-Roldan et al (1997) heeft met een open-label prospectieve studie naar moclobemide in PD patiënten met depressie aangetoond dat een significante verbetering van de depressie optrad terwijl de UPDRS motor score niet veranderde. Bij 50% van de patiënten trad echter

wel een rusttremor op of deze verergerde significant. Het mechanisme hiervan is onduidelijk. Revet et al (2020) onderzocht met een post-marketing database of antidepressiva geassocieerd zijn met bewegingsstoornissen. Er werd aangetoond dat patiënten die antidepressiva en specifiek **fenelzine** gebruiken een verhoogde odds ratio hebben op het ontwikkelen van bewegingsstoornissen. Deze studie is niet specifiek in PD patiënten uitgevoerd. Het case report van Gillman et al (1986) beschrijft een 42-jarige vrouw die voor depressie met **fenelzine** wordt behandeld en twee weken na de start van de behandeling diverse extrapyramidale verschijnselen vertoonde. Tegelijkertijd nam haar depressie wel af. De verschijnselen betroffen traagheid, tremor, stijfheid en een spraakstoornis. De vrouw was geen patiënt met PD.

Hoewel het onduidelijk is hoe MAOI parkinsonisme kunnen veroorzaken of verergeren, stelt Gillman et al (1986) een aantal mogelijk onderliggende mechanismen voor op basis van de niet-selectieve MAOI, fenelzine. Fenelzine verhoogt door de aselektiviteit de aanwezigheid van noradrenaline, serotonine en dopamine in de synaps. Verhoogd noradrenaline kan verhoogd acetylcholine veroorzaken. Dit zorgt voor een disbalans tussen acetylcholine en dopamine met als gevolg parkinsonisme. Verder kan verhoogde serotonerge activiteit leiden tot inhibitie van de striatale dopaminerge neuronen. Als laatste zou fenelzine een verhoogd dopamine in de synaps kunnen veroorzaken met als gevolg een mindere gevoeligheid ervoor door dopaminereceptoren.

Een neuroloog bij het Punt voor Parkinson benoemt dat moclobemide door deels serotonerge werking goed antidepressief werkt. Hij kent geen achteruitgang wat betreft cognitie. Door de dopaminerge stimulatie kan een positief effect op de bewegingsstoornissen optreden. Fenelzine en tranylcypromine worden vrijwel niet in PD patiënten ingezet. Hij zegt dat het risico op uitvergroten boven- en onderdrukken als gevolg van het 'cheese'-effect een reden is om niet-selectieve MAOI's te contra-indiceren. Een psychiater bij het Punt voor Parkinson, beschrijft dat moclobemide niet veel wordt voorgeschreven en dat de niet-selectieve MAOI in PD patiënten niet worden gebruikt.

LITERATUUR

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 04-04-2022.

PICO

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

Zoektermen:

Dit is de eerste herziening na de nieuwe werkwijze van de werkgroep contra-indicaties van SHB en de KNMP. Alle relevante artikelen zijn in dit rapport opgenomen.

PUBMED:

((("parkinson disease"[MeSH Terms] OR "parkinsonian disorders"[MeSH Terms]) AND ("monoamine oxidase inhibitor"[Title/Abstract] OR "MAO-A"[Title/Abstract] OR "moclobemide"[Title/Abstract] OR "phenelzine"[Title/Abstract] OR "tranylcypromine"[Title/Abstract])) AND ((ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]))

EMBASE:

('parkinson disease':ti,ab,kw OR parkinsonism:ti,ab,kw) AND ('hallucination':ab,ti OR 'delirium':ab,ti OR 'rigidity':ab,ti OR 'tremor':ab,ti OR 'bradykinesia':ab,ti OR 'orthostatic hypotension':ab,ti OR 'cognitive impairment':ab,ti) AND ('phenelzine':ti,ab,kw OR 'tranylcypromine':ti,ab,kw OR 'moclobemide':ti,ab,kw OR 'monoamine oxidase inhibitor':ti,ab,kw OR 'mao-a':ti,ab,kw OR 'mao a':ti,ab,kw)

Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. Br J	Resultaten In dit review worden MAO's isovormen en inhibitors besproken ten behoeve van depressie en PD. Over moclobemide specifiek wordt besproken dat dit ooit een additie was op levodopa en dopamine-agonisten therapie. Er trad door moclobemide een mild

Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1(Suppl 1):S287-96.	symptomatische verbetering op, met name op motorisch functioneren. • Antidepressieve werking ervan wordt ook als behulpzaam in PD patiënten benoemd omdat 40-60% van de PD patiënten ook lijdt aan depressie. Opmerkingen auteurs • Het anti-PD effect zou dosisgerelateerd kunnen zijn.
---	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van MAOi(-A)'s op het ontstaan of verergeren van parkinsonisme.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Giménez-Roldán S, Dobato JL, Mateo D. Treatment of depression in Parkinson's disease with moclobemide: A pilot open-label study. Parkinsonism Relat Disord. 1997 Dec;3(4):219-25. Klinische studie	Resultaten • Doel van de studie is nagaan of moclobemide een plek in de behandeling van depressieve PD-patiënten heeft. • Open-label prospectieve klinische studie naar moclobemide op stemming en motorische verschijnselen in een groep PD-patiënten met depressie. • n=10, gedurende 12 weken op moclobemide. • Interventie: moclobemide 300-600 mg/dag. • De Beck Depression Inventory score toonde een significante verbetering van depressie aan. • UPDRS veranderde niet. Tremor verergerde of trad initieel op in vijf patiënten. Opmerkingen auteurs • Er zit weinig verschil in het optreden van bovengenoemde bijwerkingen in PD patiënten vergeleken met non-PD patiënten.
Revet A, Montastruc F, Roussin A, Raynaud JP, Lapeyre-Mestre M, Nguyen TTH. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. BMC Psychiatry. 2020 Jun 16;20(1):308. Post-marketing database onderzoek	Resultaten • Doel van dit database-onderzoek was om groepen antidepressiva en individuele antidepressiva te analyseren op de associatie met bewegingsstoornissen tussen 1967-2017 met behulp van een case/non-case design. • Database: Vigibase (WHO farmacovigilantie database). • Bewegingsstoornissen waar naar werd gekeken: akathisie, bruxisme, dystonie, myoclonus, parkinsonisme, restless leg syndrome, tardieve dyskinesie, tics en tremor. • Van de rapportage in de database die een antidepressivum bevatte, betrof 2,8% een bewegingsstoornis. • De meest verhoogde odds ratio was een tandenknarsen/kaakklemmen (=bruxisme) als gevolg van antidepressivumgebruik.. • Patiënten aan antidepressiva hebben een verhoogde odds ratios om diverse bewegingsstoornissen te ontwikkelen ten opzichte van patiënten die geen antidepressivum gebruiken. • Onder de antidepressiva traden bij mirtazapine, fluvoxamine, vortioxetine en fenelzine relatief de meeste bewegingsstoornissen op. Citalopram, paroxetine, duloxetine en mirtazapine werden absoluut geassocieerd met de hoogste frequentie van bewegingsstoornissen. Opmerkingen beoordelaars • De studie is niet specifiek in Parkinsonpatiënten uitgevoerd.
Gillman MA, Sandyk R. Parkinsonism induced by a	Resultaten

monoamine oxidase inhibitor. Postgrad Med J. 1986 Mar;62(725):235-6. Case report	• 42-jarige vrouw met zware depressie wordt behandeld met fenelzine. 5 weken na start ontstaat een parkinsonisme syndroom. • Staken van fenelzine zorgde voor geleidelijke afname van de extrapyramidale verschijnselen gedurende tien dagen. • Fenelzine start van twee weken 2 keer per dag 15 mg waarna over werd gegaan op 2 keer per dag 30 mg. Depressie verbeterde. • Opgetreden symptomen: traagheid in beweging, bilaterale tremor in handen en kaak, spraakstoornis, tandrad stijfheid, amimiek. CT-scan was normaal. Opmerkingen auteurs • Onderliggend mechanisme is onduidelijk. Door blokkade van dopamine afbraak wordt een therapeutisch effect op parkinsonisme verwacht. Omdat fenelzine niet-selectief is verhoogt het noradrenaline, serotonine en dopamine in de synaps. Verhoogd noradrenaline kan verhoogd acetylcholine veroorzaken. Dit veroorzaakt een disbalans tussen acetylcholine en dopamine welke zou kunnen leiden tot parkinsonisme. • Verhoogde serotonerge activiteit kan leiden tot inhibitie van de striatale dopaminerge neuronen. • Fenelzine zou ook kunnen resulteren in verhoogd dopamine in de synaps waardoor dopaminereceptoren subsensitief kunnen raken. Opmerkingen beoordelaars • Betreft geen patiënt met Parkinson.
---	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson 14-10-2020	In de richtlijn voor behandeling van depressieve stoornissen bij niet-parkinsonpatiënten worden lithium en klassieke (niet-specifieke en irreversibele) MAO-remmers als onderdeel van het behandelalgoritme genoemd. Met lithium is relatief weinig ervaring bij parkinsonpatiënten. Vanwege de mogelijkheid op verergering van de tremor, risico op ernstige (toxische) bijwerkingen en andere extrapyramidale symptomen is voorzichtigheid geboden. Wanneer voor een behandeling met lithium gekozen wordt is monitoring van lithiumspiegel aanbevolen. Klassieke MAO-remmers, zoals tranylcypromine en fenelzine, remmen zowel MAO-A als MAO-B op een irreversibele manier. Naast het feit dat patiënten hierbij een tyramine-beperkt dieet moeten volgen, kan de combinatie met levodopa tot een hypertensieve crisis leiden en is het valrisico vanwege de grote kans op orthostatische hypotensie verhoogd. Om deze reden zijn klassieke MAO-remmers gecontra-indiceerd als behandeling van depressieve klachten bij de ziekte van Parkinson. Opmerkingen KNMP / SHB • Geen bronvermelding voor bovenstaande.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Moclobemide Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten 20-12-2019	Bijwerkingen - Zeer vaak (>10%): slaapstoornissen, duizeligheid, droge mond, obstipatie - Vaak (1-10%): angst, rusteloosheid, hypotensie - Soms (0,1-1%): verwardheid

SPC Nardil 15 mg film-coated tablets 14-03-2022	Nardil may also potentiate the effects of antihypertensives, hypoglycaemic agents, sympathomimetics, anti-Parkinson drugs, antimuscarinics, local anaesthetics and CNS depressants, including barbiturates. Bijwerkingen - Vaak (1-10%): slapeloosheid, duizeligheid, droge mond, obstipatie, myoclonus, - Zelden (0,01-0,1%): tremor - Zeer zelden (<0,01%): ataxie, delirium, (hypo)manie, hypertonie - Frequentie niet bekend: nervositeit, verwardheid, hallucinaties
SPC Tranylcypromine Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten November 2021	Bijwerkingen - Zeer vaak (>10%): slapeloosheid, slaapproblemen, orthostase - Vaak (1-10%): angst, rusteloosheid, duizeligheid, droge mond - Zelden (0,01-0,1%): obstipatie - Zeer zelden (<0,01%): hallucinaties, verwardheid

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	12 april 2024