

Ziekte van Parkinson: diltiazem/verapamil

Afkortingen: SPC: Samenvatting van de productkenmerken

Datum literatuursearch: 21-11-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Er is onvoldoende bewijslast voor verergering van symptomen bij mensen met de ziekte van Parkinson door diltiazem of verapamil. Er zijn geen publicaties waarin de veiligheid van diltiazem/verapamil onderzocht worden. In twee case reports werd het gebruik van diltiazem en verapamil geassocieerd met Parkinsonisme. SPC's van fabrikanten benoemen geen extra voorzichtigheid bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Dit beeld van de literatuur wordt onderschreven door geraadpleegde deskundigen (neurologen, psychiaters).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Verapamil en diltiazem behoren tot de klasse van calciumkanaalblokkers (non-dihydropyridines). Het werkingsmechanisme van verapamil en diltiazem berust op het blokkeren van de calciumkanalen in de celmembranen van gladde spiercellen van het hart en de bloedvaten. Hierdoor ontstaat relaxatie in het gladde spierweefsel in bloedvaten en verminderde contractiliteit van het hart. Echter hebben calciumkanaalblokkers ook enige affiniteit met het corpus striatum [Govoni].

Verapamil en diltiazem kennen meerdere bijwerkingen die bestaande klachten van patiënten met de ziekte van Parkinson kunnen verergeren. Voornamelijk obstipatie, perifeer oedeem en orthostatische hypotensie zijn klachten waar mogelijk extra aandacht voor nodig is.

Parkinsonisme wordt vaker gezien bij het gebruik van calciumkanaalblokkers, maar het precieze werkingsmechanisme blijft onduidelijk. Er wordt gespeculeerd dat het effect voortkomt uit een verminderde levensvatbaarheid van dopaminerge neuroblastoomcellen. Bovendien is waargenomen dat calciumkanaalblokkers de neurotransmissie in dopaminerge circuits verminderen in ratten. [Teive]

Kresvsky et al (1992) beschrijft een mogelijk mechanisme waarbij verapamil obstipatie kan veroorzaken. Calciumantagonisten (waaronder diltiazem en verapamil) hebben een ontspannend effect op glad spierweefsel. Deze ontspannende werking kan er ook voor zorgen dat het gladde spierweefsel in de darmen minder goed functioneert [McKeever]. In Kresvsky's studie wordt gesuggereerd dat het obstiperende effect van calciumantagonisten mogelijk verband houdt met een afname in de motiliteit van de dikke darm. Hoewel het exacte mechanisme achter dit effect nog niet volledig bekend is.

Patiënten met de ziekte van Parkinson ervaren vaak problemen met constipatie, die soms zeer moeilijk te behandelen zijn. In voorkomende gevallen kan het zinvol zijn te overwegen diltiazem en verapamil in overleg met de oorspronkelijke voorschrijver te switchen naar een alternatief middel.

Het gebruik van diltiazem kan vaak leiden tot perifeer oedeem, waarbij vocht uittreedt door verhoogde druk in de haarvaten [Makani]. Patiënten met de ziekte van Parkinson hebben een grotere kans op oedeem vanwege een ontregeld zenuwstelsel. Bovendien vergroten dopamine agonisten ook de kans op perifeer oedeem [Makumi]. Daarom is het belangrijk om voorzichtig te zijn met het gebruik van diltiazem bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Perifeer oedeem en obstipatie komen vaak tot zeer vaak voor. Patiënten met de Ziekte van Parkinson hebben hier echter geen groter risico op dan patiënten uit de algemene populatie.

Literatuur

Govoni S, Di Giovine S, Moresco RM, Battaini F, Trabucchi M. Effect of chronic calcium antagonist treatment on dopamine recognition sites in rat striatum. *Neurosci Lett*. 1988 Apr 22;87(1-2):173-7. doi: 10.1016/0304-3940(88)90165-6. PMID: 3380334.

Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Jun;10(4):243-5.

McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. 2022 Aug 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan

Makani H, Bangalore S, Romero J, Htaye N, Berrios RS, Makwana H, Messerli FH. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate—a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011 Jul;29(7):1270-80.

Makumi CW, Asgharian A, Ellis J, Shaikh S, Jimenez T, VanMeter S. Long-term, open-label, safety study of once-daily ropinirole extended/prolonged release in early and advanced Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2016;126(1):30-8.

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Diltiazem, verapamil
C(omparison)	Placebo
O(utcome)	Ontstaan/verergeren van klachten die passen bij de ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: (parkinsonism[MeSH Terms]) OR (parkinson's disease[MeSH Terms]) AND ((diltiazem[Title/Abstract]) OR (verapamil[Title/Abstract]))

EMBASE: (parkinsonism:ab,ti OR 'parkinson disease':ab,ti) AND diltiazem:ab,ti AND verapamil: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 diltiazem/verapamil op de Ziekte van Parkinson.

BRON

Resultaten/Opmmerkingen

Padrell MD, Navarro M, Faura CC, Horga JF. Verapamil-induced parkinsonism. <i>Am J Med</i>. 1995 Oct;99(4):436. Case report	Resultaten - In dit artikel worden 2 casussen besproken: Casus 1 beschrijft een vrouw van 70 jaar die voor de behandeling van essentiële hypertensie behandeld werd. Na 2 jaar was deze behandeling niet meer effectief dus werd er gestart met verapamil 120mg/dag. 4 maanden na start verapamil ontwikkelde de patiënt een tremor (posturaal en in rust) waarna een neuroloog de diagnose parkinsonisme stelde. - Verapamil is vervangen met doxazosine en de tremor klachten verdwenen binnen een periode van 2 maanden. Een jaar later is de patiënt volledig vrij van parkinsonisme klachten Casus 2 beschrijft een 79-jarige vrouw die voor de behandeling van haar essentiële hypertensie verapamil (120mg/dag) kreeg. - Na 2 jaar had mevrouw tekenen van rigiditeit en bradykinesie. Verder werd een 'masklike face' en een typerende loop voor de ziekte van Parkinson gezien. - Verapamil is gestopt en de symptomen van de mevrouw werden aanzienlijk beter. - Geen tijdsduur gegeven tot stoppen verapamil en verbetering klachten.
Dick RS, Barold SS. Diltiazem-induced parkinsonism. <i>Am J Med</i>. 1989 Jul;87(1):95-6. Case report	Resultaten - Een 77-jarige man wordt opgenomen met cardiovasculair lijden. - Paroxismaal atriumfibrilleren werd geconstateerd en behandeld met eerst 30mg diltiazem elke 6 uur, wat werd verhoogd naar 90mg elke 6 uur. - Enkele dagen later vertoont de man intentietremor en heeft kleine moeite met lopen maar is met 90mg diltiazem elke 6 uur ontslagen uit het ziekenhuis. - Na 3 maanden wordt de patiënt gezien met verergerde tremor, vergrote moeite met lopen, tandwiel rigiditeit in alle extremiteiten en schuivende manier van lopen. - Diagnose ziekte van Parkinson was gesteld en er is begonnen aan een behandeling carbidopa/levodopa 25/100mg voor 3 weken zonder verbetering. - Hierna is de diltiazem behandeling geleidelijk binnen 2 weken

	gestopt. - De patiënt vertoonde na enige tijd geen tremor meer, kon aanzienlijk beter lopen en de tandwiel rigiditeit was aanzienlijk verminderd in alle extremiteiten. 9 weken later is de patiënt gerechallenged met 90mg diltiazem elke 6 uur. - Enkele dagen later vertoonde de man weer ernstige tremor van alle extremiteiten in combinatie met tandwiel rigiditeit. Verder had de patiënt weer een schuifelend loopje en voorovergebogen postuur. Diltiazem therapie is toen gestopt. 2 weken na het stoppen van de diltiazem therapie waren alle klachten van de patiënt verdwenen, op een lichte tandwiel rigiditeit in alle extremiteiten na.
Krevsky B, Maurer AH, Niewiarowski T, Cohen S. Effect of verapamil on human intestinal transit. Dig Dis Sci. 1992 Jun;37(6):919-24. RCT	Resultaten - In een dubbel blinde, gerandomiseerde crossover trial is het effect van 240mg/dag verapamil ten op zichten placebo getest bij 15 gezonde vrijwilligers. - Er werd gekeken naar de darm peristaltiek en het ontstaan van bijwerkingen. - Verapamil brengt geen significante verandering in frequentie, consistentie of passage van darm bewegingen. - Er wordt echter gezien dat de motiliteit van dikke darm significant wordt verminderd 48H na een maaltijd (placebo 6.22 ± 0.22; verapamil 5.21 ± 0.39 $P < 0.01$) Opmerkingen auteurs - Het mechanisme achter de verstoppende werking is niet bekend. - Mogelijk heeft het iets te maken met de stimulatie van opname of het remmen van de secretie van vocht in de dikke darm.

SmPC

BRON	Resultaten/Opmerkingen
SPC diltiazem HCL Auro Retard 90/120mg tabletten 28-07-2023	In sectie 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen gebruik' staat vermeld dat diltiazem (en andere calciumantagonisten) een remmend effect op de darmmotiliteit hebben. In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) obstipatie, dyspepsie en misselijkheid genoemd. En zeer vaak ($\geq 1/10$) perifeer oedeem genoemd. Extrapiramidale syndroom wordt benoemd met onbekende incidentie.
SPC verapamil HCL sandoz retard 120/240 mg tabletten	In sectie 4.3 'Contra-indicaties' staat hypotensie vermeld. In sectie 4.8 'Bijwerkingen' wordt vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hypotensie en obstipatie genoemd.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	12-4-2024