

Ziekte van Parkinson: anti-epileptica (excl. valproïnezuur, fenytoïne, carbamazepine)

Afkortingen: ZvP: ziekte van Parkinson; UPDRS-III: 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III' (een maatstaf voor motorische problemen in de ziekte van Parkinson); WMD: 'weighted mean difference'; BI: betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk Ratio; RCT: 'randomized controlled trial'; NICE: National Institute for Health and Care Excellence';

Datum literatuursearch: 08-11-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken

Er is onvoldoende bewijs dat anti-epileptica onveilig zijn bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Zowel in de literatuur als in de beschikbare SPC's van fabrikanten staat niets geschreven over de risico's van het gebruik van anti-epileptica bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Deskundigen (neurologen) geven aan dat gebruik van anti-epileptica doorgaans goed wordt getolereerd door patiënten met de ziekte van Parkinson. Ze benoemen wel het belang van monitoring op bijwerkingen, aangezien patiënten met de ziekte van Parkinson gevoeliger zijn voor de bijwerkingen slaperigheid en verslechtering van cognitieve functie.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Twee epidemiologische studies (Kostev (2023) en Belete (2022)) kaarten een mogelijke correlatie aan tussen het gebruik van anti-epileptica en het ontstaan van de ziekte van Parkinson. Verder hebben anti-epileptica bijwerkingen die de klachten van de ziekte van Parkinson kunnen verergeren. Dit zijn slaperigheid, duizeligheid, prikkelbaarheid, agitatie, verwardheid, hallucinaties en psychoses.

Wolz, M et al (2010) onderzoeken de toepassing van levetiracetam bij de ziekte van Parkinson. In dit onderzoek wordt gezien dat levetiracetam goed verdragen wordt door patiënten met de ziekte van Parkinson. Ze benoemen het belang van langer lopende studies voor het aantonen van bijwerkingen die op de langere termijn zichtbaar worden. Specifiek wordt psychose genoemd als voorbeeld. Er is echter in de literatuur niets bekend over de correlatie tussen levetiracetam en het ontstaan van psychoses bij de ziekte van Parkinson.

De SPC's van de anti-epileptica benoemen geen verhoogd risico op bijwerkingen bij de ziekte van Parkinson. Bij de SPC van perampanel staat beschreven dat er een verhoogd risico op vallen is bij ouderen. Er wordt echter niet aangegeven waar dit uit blijkt of hoe hoog dit risico is. In de literatuur wordt dit risico ook niet verder beschreven.

Verschillende studies tonen aan dat het gebruik van anti-epileptica (zoals zonisamide, perampanel, clonazepam en levetiracetam) kan leiden tot een verhoogd risico op slaperigheid. Echter, het is onbekend of dit risico nog hoger is bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Deskundigen (neurologen) geven aan dat levetiracetam en lamotrigine relatief goed verdragen wordt door patiënten met die ziekte van Parkinson met oog op bijwerkingen zoals slaperigheid en negatieve invloed op cognitieve functionaliteit.

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Brivaracetam, Cannabidiol, Carbamazepine, Cenobamaat, Chloralhydraat, Clonazepam, Ethosuximide, Felbamaat, Fenobarbital, Gabapentine, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Perampanel,

	Pregabalin, Primidon, Rufinamide, Stiripentol, Topiramaat, Vigabatrine, Zonisamide,
C(omparison)	Placebo
O(utcome)	Verslechtering van (niet-)motorische functies bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED:((parkinsonism[MeSH Terms]) OR (parkinson's disease[MeSH Terms])) AND ((phenobarbital[Title/Abstract]) OR (brivaracetam*[Title/Abstract]) OR (cannabidiol*[Title/Abstract]) OR (carbamazepine*[Title/Abstract]) OR (cenobamate*[Title/Abstract]) OR (clonazepam*[Title/Abstract]) OR (ethosuximide*[Title/Abstract]) OR (felbamate*[Title/Abstract]) OR (gabapentin*[Title/Abstract]) OR (lacosamide*[Title/Abstract]) OR (lamotrigine*[Title/Abstract]) OR (levetiracetam[Title/Abstract]) OR (oxcarbazepine*[Title/Abstract]) OR (perampanel*[Title/Abstract]) OR (pregabalin*[Title/Abstract]) OR (primidone*[Title/Abstract]) OR (rufinamide*[Title/Abstract]) OR (stiripentol*[Title/Abstract]) OR (topiramate*[Title/Abstract]) OR (vigabatrin*[Title/Abstract]) OR (zonisamide*[Title/Abstract]))

EMBASE: ('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'parkinsonism'/exp OR parkinsonism) AND 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive agent' OR 'brivaracetam' OR 'cannabidiol' OR 'phenobarbital' OR 'cenobamate' OR 'clonazepam' OR 'ethosuximide' OR 'felbamate' OR 'gabapentine' OR 'lacosamide' OR 'lamotrigine' OR 'levetiracetam' OR 'oxcarbazepine' OR 'perampanel' OR 'pregabalin' OR 'primidone' OR 'rufinamide' OR 'stiripentol' OR 'topiramate' OR 'vigabatrin' OR 'zonisamide') AND 'human' AND 'english (language)

BRON	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination Therapy with Zonisamide and Antiparkinson Drugs for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2017;56(4):1229-1239 Systematische review/meta-analyse	n=750	Resultaten - In een meta analyse zijn 4 RCT's geïnccludeerd waarbij is gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van zonisamide in combinatie met anti-Parkinson medicatie bij zvP patiënten. - De patiëntenpopulatie bestond uit 1068 patiënten (gem. leeftijd: 64 jaar) 85% geclassificeerd als 'late ZvP' door de NICE richtlijn. 750 patiënten kregen zonisamide tegenover 318 placebo. Alle patiënten kregen al anti-Parkinson medicatie. - In de meta analyse worden dosering van 25, 50, 100, 200mg zonisamide gebruikt - Alle doseringen van zonisamide gaf een significante verlaging UDPRS III scores (WMD, -2.56; 95%BI, -4.20 tot -0.92; $p = 0.002$) - Geen significante verschillen voor incidentie van bijwerkingen tussen zonisomde (alle doseringen) en placebo (WMD:1.07; 95%BI, 0.95 tot 1.20; $p = 0.27$;)) - Echter een marginale trend voor de incidentie van slaperigheid is gezien: (RR, 1.81; 95%BI, 0.99 to 3.29; $p = 0.05$; $n = 1044$) - Er is geen verslechtering van motorfunctie waargenomen in deze studies.
Shin C, Park H, Lee WW, Kim HJ, Kim HJ, Jeon B. Clonazepam for probable REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled trial. J Neurol Sci. 2019 Jun 15;401:81-86. RCT	n=19	Resultaten 37 patiënten (placebo, $n = 20$; clonazepam (0.5 mg), $n = 19$) namen deel aan 4 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie. - Geïnccludeerde patiënten waren gemiddeld 68 jaar oud, scoorde een 4 of lager op de Hoehn and Yahr scale, en hadden gemiddeld al 7 jaar de diagnose Parkinson. UPDRS III scores zijn voor en na de therapie getest. - UPDRS III score verandering: placebo = -0.7, SD: 4.1; clonazepam = -1.2, SD: 4.1 - Uit de clonazepam groep zijn er 4 patiënten gemeld

		met slaperigheid overdag, 3 meldingen van duizeligheid en 1 verergering van dyskinesie. De auteurs van de studie achten clonazepam gebruik bij ZvP patiënten veilig.
Lattanzi S, Grillo E, Brigo F, Silvestrini M. Efficacy and safety of perampanel in Parkinson's disease. A systematic review with meta-analysis. J Neurol. 2018 Apr;265(4):733-740. Systematische review/meta-analyse	n=1449	Resultaten - In een meta-analyse zijn 4 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd waarbij 'off time' reductie werd getest door toediening van perampanel bij patiënten met de ZvP. - De studies omvatten in totaal 2266 Parkinson patiënten, waarbij 1449 patiënten behandeld werden met perampanel (0.5; 1; 2 of 4mg) en 817 met placebo. - Er is alleen gekeken naar motorische veranderingen in de 'off time' periode. - Echter wordt wel vernomen dat perampanel goed verdragen wordt door de patiëntenpopulatie, aangezien er geen significant verschil is gemeten tussen de adverse effects van perampanel behandeling en placebo [RR1.118 (1.047–1.193)] Opmerkingen auteurs - Alleen veranderingen in de 'off time' gemeten en niet tijdens 'on time' waardoor mogelijk (anti-) parkinsonian effecten niet opgemerkt zijn. - Tijdens de 4 trials zijn in totaal 15 patiënten overleden (2mg n = 2, 4mg n = 6, placebo = 7) perampanel was hiervoor niet de oorzaak.
Wolz M, Löhle M, Strecker K, Schwanebeck U, Schneider C, Reichmann H, Grählert X, Schwarz J, Storch A. Levetiracetam for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Neural Transm (Vienna). 2010 Nov;117(11):1279-86. RCT	n=14	Resultaten 14 patiënten kregen levetiracetam (LEV), tegenover 13 placebo patiënten voor maximaal 7 weken. - Geïnccludeerde patiënten hadden een leeftijd van: LEV: 64.2 ± 8.7, placebo: 67.0 ± 7.5. een Hoehn en Yahr score van: LEV: 3.1 ± 0.6, placebo: 2.7 ± 0.7 - De UPDRS III scores na behandeling waren: [LEV: -1.1 ± 12.3 ($p = 0.719$), placebo: -1.6 ± 7.6 ($p = 0.434$)], - Patiënten met LEV behandeling zagen een verschil in item 32/33 van UPDRS IV: -1.0 ± 1.5 (-20%) t.o.v. baseline. Deze verandering was niet te zien bij de placebo groep: -0.43 ± 1.5 (-8%); - Op basis van UPDRS III en IV scores wordt er geen verergering van Parkinson klachten verwacht. Opmerkingen auteurs - Resultaten uit een vorig onderzoek (Zesiewicz TA et al. 2005) gaven een indicatie voor veilig gebruik van LEV bij ZvP patiënten, deze studie laat dezelfde uitkomst zien. - De resultaten zijn echter in contrast met eerdere studies (Lyons and Pahwa 2006; (Zesiewicz TA et al 2005) waar een hogere graad van niet tolereerbare bijwerkingen (sedatie en slaperigheid) werd gezien. - De auteurs benoemen het belang van langere durende studies, omdat hierdoor mogelijk andere bijwerkingen tot het licht komen. In bijzonder wordt het ontstaan van psychose genoemd.

OVERIG- Voldoet niet aan PICO

Naast de bovenstaande artikelen zijn er nog andere artikelen gevonden die de invloed van anti-epileptica op het verergeren van de Ziekte van Parkinson beschreven.

BRON	Resultaten/Opmmerkingen
Kostev K, Doege C, Jacob L, Smith L, Koyanagi A, Gollop C, Schrag A. Association between Antiepileptic Drugs and Incident Parkinson's Disease among Patients Followed in German Primary Care Practices. <i>Brain Sci.</i> 2023 Mar 6;13(3):450. Case-control studie	Resultaten • 24.950 ZvP patiënten en 24.950 controles werden met elkaar vergeleken. • Er was een significant verhoogd risico op ZvP bij gebruik van anti-epileptica (OR 1.43, 95% CI 1.33-1.53) bij multivariate regressieanalyse waarbij gecorrigeerd werd voor epilepsie, restless legs syndroom en neuropathie. • Dit risico was eveneens significant verhoogd voor de afzonderlijke anti-epileptica gabapentine, pregabaline en valproïnezuur.
Belete D, Jacobs BM, Simonet C, Bestwick JP, Waters S, Marshall CR, Dobson R, Noyce AJ. Association Between Antiepileptic Drugs and Incident Parkinson Disease. <i>JAMA Neurol.</i> 2023 Feb 1;80(2):183-187. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4699. Erratum in: <i>JAMA Neurol.</i> 2023 Feb 1;80(2):216. Case-control studie	Resultaten • 1433 ZvP patiënten werden gematched met 8598 controles op geslacht, leeftijd, socio-economische status, ras en etniciteit. • Er was een significant verhoogd risico op ZvP bij gebruik van anti-epileptica (OR 1.80, 95% CI 1.35-2.40). Wanneer werd gecorrigeerd voor epilepsie, werd niet langer een significante associatie gezien (OR 1.21, 95% CI 0.87-1.68). • Dit risico was eveneens significant verhoogd voor de afzonderlijke anti-epileptica lamotrigine, levetiracetam en valproïnezuur. Na correctie voor epilepsie was alleen de associatie voor valproïnezuur nog significant. Opmerking SHB • Met deze studie kan alleen een associatie en geen oorzakelijk verband worden aangetoond. Mogelijk is er sprake van confounding by indication, aangezien epilepsie ook geassocieerd is met ZvP.
Hadi F, Agah E, Tavanbakhsh S, Mirsepassi Z, Mousavi SV, Talachi N, Tafakhori A, Aghamollaii V. Safety and efficacy of melatonin, clonazepam, and trazodone in patients with Parkinson's disease and sleep disorders: a randomized, double-blind trial. <i>Neurol Sci.</i> 2022 Oct;43(10):6141-6148. RCT	Resultaten • In een dubbelblinde, gerandomiseerde trial zijn 93 ZvP patiënten behandeld met melatonine 3mg/dag, trazodon 50mg/dag of clonazepam 1mg/dag (1:1:1). • Er werd gekeken naar de veranderingen in slaap kwaliteit na 4 weken voor alle groepen. • In de clonazepam groep werd 2 keer slaperigheid en 1 keer duizeligheid vermeld. • Alle middelen werden verdragen door de patiënten • Dit komt overeen met de gevonden conclusies van Shin, C et al.
Zesiewicz TA, Sullivan KL, Maldonado JL, Tatum WO, Hauser RA. Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. <i>Mov Disord.</i> 2005 Sep;20(9):1205-9. Open label pilot	Resultaten • In een open label pilot studie zijn 9 Parkinson patiënten tot 60 dagen behandeld met levetiracetam voor levodopa-geïnduceerde dyskinesie. • Patiënten zijn vooraf getest op UPDRS 'motor' (29±10) • 4 patiënten zijn gestopt door slaperigheid en 5 patiënten hebben de studie af gemaakt of zijn gestopt om een andere reden dan slaperigheid • Endpoint UPDRS 'motor' 24±10 • Op basis van gemeten UPDRS 'motor' worden motorische functies niet verergerd door levetiracetam

SmPC

BRON	Resultaten/Opmmerkingen
------	-------------------------

SPC EMC Perampanel 2-12mg filmomhulde tabletten (Fycompa)	Sectie 4.4 vermeld dat er een verhoogd risico op vallen schijnt te bestaan, met name bij ouderen; de onderliggende oorzaak is niet duidelijk.
Overige SPC's	Geen relevante informatie

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