

Zwangerschap bij de ziekte van Parkinson

Pregnancy and Parkinson's disease

J.A. Hebbink MSc¹, C. Bethlehem MSc², dr. B. Post³

SAMENVATTING

Zwangerschap bij patiënten met de ziekte van Parkinson is zeldzaam, aangezien de ziekte zich meestal presenteert na de fertile levensjaren. Van de parkinsonpatiënten is echter 5% jonger dan 40 jaar bij het stellen van de diagnose. Daarnaast stijgt de gemiddelde maternale leeftijd in de Westerse wereld, waardoor zwangerschap bij de ziekte van Parkinson vaker voor zal komen. Goede counseling en behandeling zijn hierbij van groot belang voor zowel de maternale als de foetale gezondheid. Uit de beperkte literatuur blijkt dat er bij 50% van de vrouwen met de ziekte van Parkinson een verergering van de ziektesymptomen optreedt gedurende de zwangerschap. Bij adequate behandeling met antiparkinsonmedicatie gedurende de zwangerschap is de ziekte beter onder controle. De invloed van de ziekte van Parkinson op de zwangerschap is moeilijk te onderzoeken, aangezien er in de meeste gevallen ook medicatie is gebruikt, maar er lijkt geen verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties en foetale malformaties te zijn. Over het gebruik van levodopa gedurende de zwangerschap is het meest bekend en dit lijkt veilig te zijn. Amantadine daarentegen moet worden vermeden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met een kinderwens. De data wat betreft de overige antiparkinsonmedicatie zijn te beperkt om zinvolle uitspraken over te doen, maar het lijkt verstandig om terughoudend te zijn met deze middelen. De ervaring met diepe hersenstimulatie en zwangerschap is beperkt, maar dit lijkt een veelbelovende therapie te zijn.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(3):97-104)

SUMMARY

Pregnancy in patients with Parkinson's disease is rare, as the disease onset usually is at postmenopausal age. However, 5% of the patients is under 40 years old when diagnosed with Parkinson's disease. Furthermore, the average maternal age is increasing in Western countries, which results in a higher frequency of pregnancy in patients with Parkinson's disease. Counseling and treatment in these patients is important for both maternal and fetal health. During pregnancy 50% of the women with Parkinson's disease experience an exacerbation of symptoms. The disease is better controlled when treated adequately during pregnancy with antiparkinson medication. The impact of the disease on the pregnancy is difficult to investigate, as most pregnant women have been using antiparkinson medication. However, there seems to be no increased risk of pregnancy complications and fetal malformations due to the disease. Levodopa is the most described antiparkinson medication during pregnancy and its use seems to be safe. Amantadine on the other hand, must be avoided during pregnancy and in women with the desire to have children. The information on the other antiparkinson medicaments is too limited to make any strong recommendations, but it seems wise to be reluctant in prescribing them. Even though the experience with deep brain stimulation in pregnancy is limited, it seems to be a promising therapy.

¹aios neurologie, Radboudumc, Nijmegen, ²ziekenhuisapotheker, Erasmus MC, Rotterdam, ³neuroloog en specialist bewegingsstoornissen, Radboudumc, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: mw. J.A. Hebbink, MSc., Radboudumc, afdeling Neurologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 11 11, e-mailadres: jasmijn.hebbink@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: borstvoeding, diepe hersenstimulatie (DBS), medicatie, vruchtbaarheid, ziekte van Parkinson, zwangerschap.

Keywords: breastfeeding, deep brain stimulation (DBS), fertility, medication, Parkinson's disease, pregnancy.

ONTVANGEN 29 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 20 MEI 2019.

INLEIDING

Zwangerschap bij patiënten met de ziekte van Parkinson is zeldzaam, aangezien de ziekte zich meestal presenteert op latere leeftijd waarop vrouwen niet meer vruchtbaar zijn. Van de parkinsonpatiënten is 5-10% bij het stellen van de diagnose echter jonger dan 50 jaar. Daarnaast stijgt de gemiddelde maternale leeftijd in de Westerse wereld, waardoor zwangerschap bij de ziekte van Parkinson vaker voor zal komen.¹ Goede counseling en behandeling zijn van groot belang voor zowel de maternale als foetale gezondheid. Dit artikel beschrijft op basis van een literatuurstudie 3 aspecten van de relatie tussen (de behandeling van) de ziekte van Parkinson en zwangerschap: 1) de impact van zwangerschap op de ziekte van Parkinson, 2) de impact van de ziekte van Parkinson op de zwangerschap, en 3) de impact van de behandeling op de zwangerschap.

IMPACT VAN ZWANGERSCHAP OP DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Circa 50% van de zwangere vrouwen met de ziekte van Parkinson ervaart een verergering van de ziektesymptomen gedurende of kort na de zwangerschap. Het gebruik van antiparkinsonmedicatie tijdens de zwangerschap verlaagt dit tot 33%. De etiologie achter de verergering van de symptomen is onbekend. Mogelijk wordt die deels verklaard door de natuurlijke progressie van de ziekte, hoewel meer progressie is gerapporteerd dan verwacht zou worden bij een natuurlijk beloop. Tijdens de zwangerschap treden fysiologische veranderingen op die de farmacokinetiek van de medicatie beïnvloeden, bijvoorbeeld een toename van het plasmavolume. Hierdoor kan de dosis bij zwangere vrouwen - ondanks gelijkblijvende frequentie en sterkte - toch subtherapeutisch zijn en kunnen ziektesymptomen optreden. Bovendien wordt de dosering vaak juist verlaagd uit angst voor mogelijke teratogene effecten. Ook dit kan leiden tot onderbehandeling met verergering van de symptomen als resultaat. Een toename van fysieke en psychologische stress gedurende de zwangerschap zou ook tot verergering van de ziektesymptomen kunnen leiden.¹

Over de rol van oestrogenen is discussie. Dierstudies laten zien dat oestrogenen een neuroprotectief effect hebben op dopaminerge neuron. Daarnaast hebben oestrogenen een dopaminerg effect doordat ze de catechol-O-methyltransferase (COMT) en de striatale dopaminetransporteractiviteit remmen, wat leidt tot een hogere dopamineconcentratie in de hersenen. Epidemiologische studies laten een mogelijk beschermend effect van oestrogenen zien; bij vrouwen is er een lagere prevalentie en een minder ernstige ziektepresentatie van de ziekte van Parkinson. Ook verlaagt blootstelling aan oestrogenen gedurende het leven (meer zwangerschap-

pen, vroege menarche, late menopauze en het gebruik van exogene oestrogenen) de kans op de ziekte van Parkinson. Daarentegen is er gedurende de zwangerschap sprake van een hoog oestrogeengehalte, waardoor de verwachting zou zijn dat de ziektesymptomen juist verminderen gedurende de zwangerschap. Derhalve blijft de rol van oestrogenen in deze nog onduidelijk.¹

IMPACT VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON OP DE ZWANGERSCHAP

In veel gevallen wordt antiparkinsonmedicatie gebruikt gedurende de zwangerschap. Dit maakt de differentiatie tussen de impact van de ziekte en van de behandeling op de zwangerschap lastig. Op basis van 74 cases lijkt er geen verhoogd risico op zwangerschapscomplicatie of negatieve gevolgen voor de foetus te zijn door de ziekte van Parkinson. Ook lijken er geen verhoogde risico's te zijn bij een vaginale partus.¹

IMPACT VAN DE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON OP DE ZWANGERSCHAP

De impact van de medicamenteuze behandeling op de zwangerschap omvat a) de impact op de fertiliteit van zowel mannen als vrouwen, b) de impact op de embryo, foetus of pasgeborene, en c) de impact op het kind bij gebruik tijdens het geven van borstvoeding. Tot slot wordt diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation': DBS) besproken.

FERTILITEIT

Uit de beperkte hoeveelheid literatuur blijken geen fertiliteitsproblemen te bestaan bij patiënten met de ziekte van Parkinson.¹ De hoeveelheid data betreffende het effect van antiparkinsonmedicatie op de vruchtbaarheid is eveneens beperkt en grotendeels afkomstig uit dierexperimenteel onderzoek. In dierproeven hadden levodopa en carbidopa geen bijwerkingen op de fertiliteit.² Van de dopamineagonisten pramipexol en rotigotine werd een negatief effect op de fertiliteit aangetoond bij vrouwelijke dieren, door beïnvloeding van de oestrogene cyclus. Er zijn geen aanwijzingen voor een nadelig effect van deze middelen op de fertiliteit bij mannelijke dieren.² De dopamineagonist ropinirol heeft bij mannelijke en vrouwelijke dieren geen negatief effect op de fertiliteit.² De monoamineoxidase-B (MAO-B)-remmer selegiline leidde in dierproeven tot een kleine afname van het volume en de concentratie spermacellen, zonder significante effecten op de fertiliteit.² Van het anticholinergicum biperideen en de COMT-remmer entacapone is in dierproeven geen negatief effect op de fertiliteit gevonden.³ Er zijn aanwijzingen uit dierproeven dat amantadine de fertiliteit vermindert.²

Ook intramusculaire toediening van botulinetoxine type A leidde tot een dosisafhankelijke afname van de fertiliteit bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten.^{2,3}

ZWANGERSCHAP

De opgedane kennis omtrent de invloed van parkinsonmedicatie tijdens de zwangerschap is voornamelijk afkomstig uit dierstudies en beschrijvingen van patiëntenseries.

De meeste ervaring is opgedaan met levodopa. Dit middel lijkt veilig te zijn.^{1,3,5} Behandeling met de dopamineagonisten pramipexol, ropinirol en rotigotine lijkt veilig. De meeste data over deze groep middelen zijn echter verzameld bij patiënten met 'restless legs'-syndroom (RLS) en in mindere mate bij patiënten met de ziekte van Parkinson.^{1,3,5} Evenals over dopamineagonisten zijn de data wat betreft COMT-remmers, MAO-B-remmers en anticholinergica te beperkt om uitspraken over te doen. Een recent 'case report' suggereert dat de COMT-remmer entacapone mogelijk een effectieve en veilige toevoeging is aan de behandeling met levodopa tijdens de zwangerschap indien er sprake is van motorische fluctuaties.⁷ Amantadine daarentegen is zowel in studies bij mensen als in dierstudies teratogeen gebleken en moet worden vermeden bij vrouwen met een kinderwens of die zwanger zijn.¹⁻⁶

Het Bijwerkingencentrum Lareb adviseert bromocriptine als alternatief tijdens de zwangerschap voor andere dopamineagonisten, levodopa, amantadine en MAO-B-remmers.⁴ Met bromocriptine tijdens de zwangerschap is meer ervaring, en er zijn geen nadelige effecten gerapporteerd. In het merendeel van de gevallen werd bromocriptine echter voorgeschreven ter behandeling van infertiliteit bij hyperprolactinemie. Hierbij werd het in een lagere dosering voorgeschreven en meestal gestaakt zodra de patiënt zwanger was. Derhalve zijn deze resultaten niet te extrapoleren naar zwangere vrouwen met de ziekte van Parkinson.¹ Daarnaast geeft bromocriptine een risico op hartklepfibrose.

De duur van de zwangerschap is van belang bij de invloed die medicatie-inname heeft. Bij gebruik van medicatie gedurende de organogenese van het kind is het risico op structurele aangeboren afwijkingen het grootst, terwijl vanaf een amenorroeduur van 10 weken het risico op functionele aangeboren afwijkingen juist groter is.⁴

Tabel 1 (op pagina 100-101) vat de adviezen wat betreft het gebruik van de verschillende antiparkinsonmedicijnen gedurende de zwangerschap samen. Deze informatie is gebaseerd op Drugs in pregnancy and lactation, Micromedex, Bijwerkingencentrum Lareb, de Geneesmiddelinformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP).²⁻⁶

BORSTVOEDING

Vanwege de zeer beperkte hoeveelheid bewijs over de veiligheid voor de zuigeling bij maternaal antiparkinsonmedicatiegebruik, wordt vaak gekozen om geen borstvoeding te geven. Dopamine remt de prolactineafgifte, wat nodig is voor de melkproductie. Derhalve kunnen levodopa en dopamineagonisten de lactatie onderdrukken. Desondanks zijn er gevallen gerapporteerd van vrouwen die borstvoeding geven bij het gebruik van bromocriptine en levodopa/carbidopa.¹ Centraal werkende anticholinergica kunnen de toeschietreflex van de melk reduceren door remming van de oxytocinesynthese en -afgifte.⁴ In hoeverre de medicamenten overgaan naar de moedermelk en het effect van de medicatie op het kind is onduidelijk, maar er zijn tot op heden geen bijwerkingen bij een zuigeling gerapporteerd.¹⁻⁶

Hoe ouder de zuigeling is, hoe kleiner de kans is dat de medicatie accumuleert doordat de metabole capaciteit van de lever en nieren nog in ontwikkeling is. De lever van een à terme pasgeborene bereikt na enkele weken de metabole capaciteit die een volwassene heeft, voor de nieren duurt dit 2-5 maanden. Het geven van borstvoeding bij premature kinderen verdient om deze reden extra aandacht. Ook het tijdstip van inname van de medicatie is van belang. Bij voorkeur wordt de medicatie ingenomen direct na de borstvoeding, om de piekconcentratie voor de zuigeling te vermijden. Met name bij langdurig medicatiegebruik is het van belang om de zuigeling te observeren en bij symptomen van blootstelling aan de medicatie een alternatief middel te kiezen of de borstvoeding te staken.⁴

Tabel 2 (op pagina 102-103) toont de adviezen wat betreft het gebruik van antiparkinsonmedicatie en het geven van borstvoeding.²⁻⁶

DIEPE HERSENSTIMULATIE

Parkinsonpatiënten hebben na ingebruikname van de DBS meestal een lagere dosis medicatie nodig. Soms kan de medicatie zelfs geheel worden gestopt. Dit maakt DBS een aantrekkelijke optie voor vrouwen met een kinderwens. Een recente retrospectieve studie beschrijft 12 vrouwen die DBS kregen, waaronder 3 patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij 2 van deze 3 vrouwen kon de medicatiedosering worden verlaagd na plaatsing van de DBS. Alle 12 zwangerschappen verliepen ongecompliceerd en resulteerden in de geboorte van gezonde kinderen, behoudens een spontane abortus van 1 foetus bij een meerlingzwangerschap. Bij vrouwen met een kinderwens moet rekening worden gehouden met waar de neurostimulator wordt geplaatst, zodat groei van de buik en eventueel het geven van borstvoeding mogelijk is.⁸

TABEL 1. Adviezen wat betreft het gebruik van antiparkinsonmedicijnen gedurende de zwangerschap.

Categorie	Middel	Drugs in pregnancy and lactation ³	Micromedex ⁵
Levodopa	Levodopa	Humane data suggereert laag risico. Bij dierproeven teratogeen, maar bij beperkt aantal humane reports geen complicaties gerapporteerd. Bij chronische in utero blootstelling is evaluatie van neuro-ontwikkeling aanbevolen.	Cat. C (FDA), cat. B3 (Australië). Passeert placenta. Humane data suggereert veiligheid.
	Levodopa/carbidopa	Beperkte humane data. Bij dierproeven carbidopa niet teratogeen, behalve bij 1 diersoort meer foetale sterfte en indien gecombineerd met levodopa. Beperkte humane placentaire passage van carbidopa. Indien levodopa nodig, kan carbidopa toegevoegd worden (dan lagere dosis levodopa mogelijk).	Cat. C (FDA). Gebruik afwegen. Passeert placenta. Humane data suggereert veiligheid. Bij dierproeven niet teratogeen, bij zwangere ratten wel viscerale/skelet malformaties.
	Levodopa/benserazide	Zie levodopa. 4 case reports met 1 spontane abortus en 3 ongecompliceerde zwangerschappen.	Foetaal risico aangetoond. Passage door placenta onbekend. Gebruik afgeraden.
Dopamine-agonist	Pramipexol	Beperkte humane data. 2 case reports met ongecompliceerde zwangerschap en gezond kind. Bij dierproeven niet teratogeen. Vermijd gebruik in 1 ^e trimester.	Risico voor foetus niet uitgesloten. Gebruik afgeraden. Passage door placenta onbekend. 1 case report zwangere ratten met gezond kind. Bij dierproeven foetale groei vertraging.
	Ropinirol	Beperkte humane data. 3 case reports met ongecompliceerde zwangerschap en gezond kind. Bij dierproeven teratogeen (digitale malformaties, verlaagd foetaal geboortegewicht, foetale sterfte). Vermijd gebruik in 1 ^e trimester.	Risico voor foetus niet uitgesloten. Gebruik afgeraden. Passage door placenta onbekend. Geen humane data. Bij dierproeven foetale schade (malformaties digitaal en cardiovasculair) en verlaagd geboortegewicht.
	Rotigotine	Geen informatie beschikbaar.	Cat. C (FDA), cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden. Passage door placenta onbekend. Geen humane data. Bij dierproeven toename foetale sterfte en groei vertraging.
Amantadine		Beperkte humane data. 3 case reports met complexe cardiale defecten. Van 51 zwangerschappen met amantadine 5 met malformaties. Bij dierproeven teratogeen en embryotoxisch. Vermijd gebruik in 1 ^e trimester.	Risico voor foetus niet uitgesloten. Gebruik afgeraden. Passage door placenta onbekend. Bij dierproeven schadelijkheid (viscerale/skelet malformaties). 2 case reports zwangere ratten met afwijking, 1 hernia inguinale.
MAO-B-remmer	Rasagiline	Geen humane data. Bij dierproeven risico's (foetale sterfte, verlaagd geboortegewicht, cardiovasculaire defecten). Gebruik afgeraden door mogelijk ernstige hypertensie.	Cat. C (FDA). Gebruik afwegen. Passage door placenta onbekend. Geen humane data. Bij dierproeven risico's onbekend.
	Selegiline	Beperkte humane data. Bij 2 case reports niet teratogeen. Bij dierproeven niet teratogeen (wel lager geboortegewicht), maar significante neuro-nale veranderingen bij combinatie met andere MAO-B-remmer. Gebruik afgeraden.	Risico voor foetus niet uitgesloten. Gebruik afgeraden. Passage door placenta onbekend. Bij humane data geen, echter wel risico op hypertensieve crisis voor de foetus. Bij dierproeven kleine toename miskramen en vertraagde ossificatie.
Anticholinergica	Trihexyfenidyl	Zeer beperkte humane data. 2.323 patiënten anticholinergica waarvan 9 trihexyfenidyl. Mogelijk associatie tussen totale groep en beperkte malformaties, geen risico-inschatting mogelijk voor alleen trihexyfenidyl. 1 case report met 3 ongecompliceerde zwangerschappen en gezonde kinderen. Anticholinergica over het algemeen laag risico. Geen dierstudies.	Risico voor foetus niet uitgesloten. Passage door placenta onbekend. Geen causale relatie met teratogeen. Bij humane data onbekend. Te beperkte humane data voor inschatting.
	Biperideen	Geen humane data. Passage door placenta onbekend, wel verwacht. Bij dierproeven laag risico (bij hoge dosis verkorte gestateduur, meer pre-/peri-/postnatale sterfte).	Cat. C (FDA), cat. B2 (Australië). Passage door placenta onbekend. Geen case reports, risico's onbekend. Gebruik afwegen.
Propranolol		Humane data suggereren risico in 2 ^e /3 ^e trimester (niet teratogeen, maar foetale/neonatale toxiciteit kan optreden met intra-uteriene groei restrictie en verlaagd placentagewicht). Ernstige congenitale defecten bij 11 van de 274 zwangeren bij gebruik in 1 ^e trimester. Gebruik afwegen. Indien gebruik neonaat eerste 24-48 uur na partus monitoren (bradycardie, hypoglykemie). Bij dierproeven niet embryotoxisch of teratogeen.	Cat. C (FDA), cat. C (Australië). Passeert placenta. Gebruik afgeraden. Groei vertraging, kleine placenta's, afwijkingen (cardiovasculair) en neonatale bradycardie, hypoglykemie gerapporteerd. Bij gebruik tijdens partus ademdepressie. Bij gebruik kind monitoren op ademdepressie en hypoglykemie. Bij ratten verlaagd geboortegewicht en neonatale sterfte; bij konijnen geboortegewicht aangetoond.
COMT-remmer	Entacapone	Zeer beperkte humane data, lijkt geen verhoogd risico. 1 case report (met levodopa/carbidopa en bromocriptine) met neonatale insulten bij normale ontwikkeling. Teratogeen bij ratten, niet bij konijnen. Bij dierproeven in hoge dosis foetale oogafwijkingen, spontane abortus en verlaagd geboortegewicht.	Cat. C (FDA), cat. B3 (Australië). Passage door placenta onbekend. Geen humane data. Bij dierproeven risico's onbekend. (foetale malformaties, toename spontane abortus, verlaagd geboortegewicht, toename oogafwijkingen).
Botuline-toxine type A		Beperkte humane data, lijkt laag of geen risico. 4 case reports met 2 zieke neonaten (1 blind, 1 tijdelijk opname IC), mogelijk bij maternale conditie (waarschijnlijk geen passage placenta). Waarschijnlijk niet in systemische circulatie na intramusculaire injectie. Bij dierproeven laag risico (verlaagd geboortegewicht, vertraagde ossificatie, spontane abortus). In vitro mogelijk inhibitie van myometriumnactiviteit.	Risico voor foetus niet uitgesloten. Passage door placenta onbekend. Gebruik afwegen. Geen humane data. Bij dierproeven maternale toxiciteit en toename aantal miskramen.

CBG=College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, COMT=catechol-O-methyltransferase, KNMP=Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van

	Lareb ⁴	'Summary of product characteristics' (SmPC) ²	KNMP Kennisbank ⁶
centa. Beperkte	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Bij dieren in hoge dosis teratogeen (skeletafwijkingen, cardiovasculaire deformaties).	Cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden.
centa bij case per hoge dosis	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Geen humane data. Bij dierproeven misvorming viscera/skelet. Gebruik afwegen.	Cat. B3 (Australië).
centa onbe-	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Geen humane data. Bij dierproeven in hoge dosis toxisch (embryosterfte, verlaagd geboortegewicht, skeletafwijkingen). Gebruik afgeraden.	Cat. B3 (Australië).
wegen. Passa- onder compli- etale schade	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Geen humane data. Bij dierproeven niet teratogeen, bij maternotoxische dosis wel embryotoxisch. Gebruik afgeraden tenzij strikt noodzakelijk.	Cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden.
wegen. humane data. Bij ti, neurale buis icht.	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Beperkte humane data. Bij dierproeven in maternotoxische dosis embryotoxisch (verlaagd geboortegewicht, foetale sterfte, malformaties digiti). Risico's onbekend. Gebruik afwegen.	Cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden.
wegen. Passage . Bij dierproeven	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden	Beperkte humane data, risico's onbekend. Bij dierproeven niet teratogeen, bij maternotoxische dosis wel embryotoxisch. Gebruik afgeraden.	Cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden.
wegen. Pas- voor foetus : 1 cardiale	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Beperkte humane data, bij case reports mogelijk schadelijk (miskraam, mola hydatidosa, hartafwijking). Bij dierproeven toxisch. Gebruik afgeraden, tenzij strikt noodzakelijk. Na gebruik in 1 ^e trimester controle met gedetailleerde echo.	Cat. B3 (Australië). Case reports wijzen op schadelijkheid tijdens zwangerschap (miskramen, mola hydatidosa, hartafwijkingen). Gebruik afgeraden.
r placenta on- niet teratogeen.	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Geen humane data. Dierproeven wijzen niet op (in) directe schade. Voorzichtigheid is geboden.	Cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden.
wegen. Pas- ata niet terato- s met schade e malformaties,	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Beperkte humane data. Bij dierproeven toxisch bij hoge dosis. Gebruik afgeraden.	Cat. B2 (Australië). Bij dierproeven reproductietoxiciteit aangetoond. Gebruik afgeraden.
loor placenta ne effecten atting risico's.	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Beperkte data humaan en uit dierproeven. Gebruik afgeraden.	Cat. B1 (Australië). Gebruik afgeraden.
r placenta end. Gebruik	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik eventueel in combinatie met neuroleptica.	Geen/beperkte data humaan en uit dierproeven. Gebruik afgeraden.	Cat. B2 (Australië). Kan eventueel in combinatie met antipsychotica tijdens zwangerschap gebruikt worden.
enta. Gebruik congenitale af- ycardie/hypog- rtus neonatale p bradycardie, erlaagd geboor- een toxiciteit	Geen informatie beschikbaar.	Beperkte humane data, lijkt niet teratogeen. Bij dierproeven geen schadelijke effecten. Mogelijk bijwerkingen voor foetus/neonaat bij gebruik tijdens laatste stadium zwangerschap (postnatale cardiale/pulmonale complicaties). Vermindert placentaire doorbloeding. Gebruik alleen indien strikt noodzakelijk.	Cat. C (Australië). Ruime ervaring wijst niet op toename aangeboren afwijkingen. Kan onder controle van kind gebruikt worden. Kan placentaire doorbloeding verminderen, waardoor risico op miskraam, groei-vertraging en vroeggeboorte toeneemt. Gebruik aan einde van zwangerschap kan effect op foetus/neonaat geven (hypotensie, sedatie, ademhalingsproblemen, hypoglykemie, bradycardie). Bij langdurig gebruik mogelijk associatie met groeivertraging.
r placenta en teratogeen rtus, verlaagd	Onvoldoende ervaring, risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Geen humane data. Bij dierproeven in hoge dosis niet teratogeen of foetotoxisch (bij konijnen in therapeutische dosis wel verlaagd geboortegewicht en vertraagde ossificatie). Gebruik afgeraden.	Cat. B3 (Australië). Gebruik afgeraden.
loor placenta ata. Bij dier- al miskramen.	Geen informatie beschikbaar.	Geen humane data. Bij dierproeven toxisch (bij hoge dosis laag geboortegewicht, tragere ossificatie, miskramen). Gebruik afgeraden tenzij strikt noodzakelijk.	Cat. B3 (Australië). Na intramusculaire toediening is effect bij ongeboren kind niet waarschijnlijk, omdat het nauwelijks door lichaam wordt opgenomen.

de Pharmacie, MAO-B=monoamineoxidase-B.

TABEL 2. Adviezen wat betreft het gebruik van antiparkinsonmedicijnen en het geven van borstvoeding.

Categorie	Middel	Drugs in pregnancy and lactation ³	Micromedex ⁵
Levodopa	Levodopa	Beperkte humane data, waarschijnlijk compatibel. Secretie in moedermelk. Kan lactatie remmen (prolactineafgifte laagst 4 uur na inname, normaal na 6 uur).	Gebruik afgeraden. Melk effecten mogelijk. Secretie in moedermelk mogelijk. Kan lactatie remmen. Risico's bij zuigeling onbekend.
	Levodopa/ carbidopa	Zie levodopa. Zeer beperkte humane data over carbidopa, waarschijnlijk compatibel. 1 case report zonder bijwerking zuigeling, bij 2 jaar normale ontwikkeling. Bij dierproeven beperkte secretie.	Gebruik afgeraden. Kan lactatie remmen. Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Secretie in moedermelk onbekend, wel verwacht.
	Levodopa/ benserazide	Zie levodopa, geen informatie beschikbaar over benserazide.	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Secretie in moedermelk onbekend. Gebruik afgeraden.
Dopamine-agonist	Pramipexol	Geen humane data, mogelijk toxisch. Secretie moedermelk onbekend, wel verwacht (mogelijk accumulatie). Kan lactatie remmen. Risico voor zuigeling onbekend. Gebruik afgeraden, indien toch zuigeling monitoren op bijwerking (extrapiramidaal, hallucinatie, somnolent, misselijkheid, obstipatie).	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afwegen. Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Kan melkproductie remmen.
	Ropinirol	Geen humane data, mogelijk toxisch. Secretie moedermelk onbekend, wel verwacht (mogelijk accumulatie). Risico voor zuigeling onbekend. Gebruik afgeraden, indien toch zuigeling monitoren op bijwerking (somnolent, moe, misselijkheid, braken).	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afwegen. Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Kan melkproductie remmen.
	Rotigotine	Geen informatie beschikbaar.	Melkeffecten mogelijk. Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Voorzichtigheid geboden, zuigeling monitoren op bijwerkingen en adequate melk inname. Kan lactatie remmen.
Amantadine		Beperkte humane data, mogelijk toxisch. Secretie in moedermelk beperkt. Door fabrikant gebruik afgeraden (huidafwijking, braken en urineretentie gerapporteerd).	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afwegen. Secretie in moedermelk. Kan melkproductie remmen.
MAO-B-remmer	Rasagiline	Geen humane data. Bij dierproeven bijwerkingen gerapporteerd. Secretie in moedermelk onbekend, wel verwacht. Kan lactatie remmen. Gebruik afgeraden.	Melkeffecten mogelijk. Bij dierproeven remming melksecretie. Voorzichtigheid geboden, zuigeling monitoren op bijwerkingen en adequate melkconsumptie.
	Selegiline	Zeer beperkte humane data, mogelijk toxisch. Secretie in moedermelk onbekend, wel verwacht. Risico voor zuigeling onbekend. Bij dierproeven neurotoxisch. Gebruik afgeraden.	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afgeraden. Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Effecten op melk(productie) en zuigeling onbekend. Bij dierproeven gewichtsafname.
Anticholinergica	Trihexyfenidyl	Beperkte humane data, waarschijnlijk compatibel. 1 case report met borstvoeding gedurende 6-8 maanden bij 3 kinderen, geen bijwerkingen.	Melkeffecten mogelijk. Secretie in moedermelk onbekend. Risico's voor zuigeling onbekend. Kan lactatie remmen.
	Biperideen	Geen humane data. Secretie in moedermelk onbekend, wel verwacht.	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afwegen. Geen case reports. Remt mogelijk melkproductie. Zuigeling monitoren op adequate melkconsumptie. Voorzichtigheid geboden.
Propranolol		Beperkte humane data, mogelijk toxisch. Secretie in moedermelk (piek 2-3 uur na inname). Geen bijwerkingen bij zuigeling gerapporteerd, langetermijneffecten onbekend. Gebruik compatibel bij borstvoeding, zuigeling monitoren.	Gebruik compatibel. Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Secretie in moedermelk (piek 2 uur na orale dosis). Zuigeling monitoren op bradycardie, hypoglykemie en cyanose.
COMT-remmer	Entacapone	Geen humane data, mogelijk toxisch. Secretie in moedermelk onbekend, wel verwacht (gezien korte halfwaardetijd beperkte hoeveelheid). Risico voor zuigeling onbekend.	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afwegen. Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Effect op melk(productie) onbekend.
Botulinetoxine type A		Geen humane data, waarschijnlijk compatibel. Waarschijnlijk niet in systemische circulatie, geen secretie moedermelk. Risico voor zuigeling lijkt afwezig.	Risico voor zuigeling niet uitgesloten. Gebruik afwegen. Secretie in moedermelk onbekend. Risico's voor zuigeling onbekend.

CBG=College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, COMT=catechol-O-methyltransferase, KNMP=Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van

Lareb ⁴	'Summary of product characteristics' (SmPC) ²	KNMP Kennisbank ⁶
Mogelijk risico. Kan melkproductie remmen. Gebruik afgeraden.	1 case report met secretie in moedermelk. Remt de melkproductie.	Secretie in moedermelk. Remt de lactatie. Gebruik afgeraden.
Mogelijk risico. Kan melkproductie remmen. Gebruik afgeraden.	Levodopa remt de melkproductie. Secretie in moedermelk van carbidopa onbekend. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk van carbidopa onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond.
Mogelijk risico. Kan melkproductie remmen. Gebruik afgeraden.	Levodopa remt de melkproductie. Secretie in moedermelk van benserazide onbekend. Gebruik afgeraden (mogelijk skeletverandering).	Secretie in moedermelk van benserazide onbekend.
Risico's onbekend. Kan melkproductie remmen.	Remt mogelijk melkproductie. Secretie in humane moedermelk onbekend, bij dieren hogere concentratie in moedermelk dan in plasma. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Kan de lactatie remmen.
Risico's onbekend. Kan melkproductie remmen.	Kan melkproductie remmen. Secretie in humane moedermelk onbekend, bij dieren wel aangetoond. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend. Kan de lactatie remmen.
Risico's onbekend. Kan melkproductie remmen.	Kan melkproductie remmen. Geen humane data. Bij dierproeven secretie in moedermelk. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond. Kan de lactatie remmen.
Mogelijk risico. Kan melkproductie remmen. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk. Bijwerkingen gerapporteerd bij zuigelingen. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk. Bijwerkingen gerapporteerd bij zuigelingen. Remt de lactatie. Gebruik afgeraden.
Risico's onbekend. Kan melkproductie remmen.	Remt mogelijk melkproductie. Secretie in moedermelk onbekend. Voorzichtigheid is geboden.	Secretie in moedermelk onbekend. Kan de lactatie remmen.
Risico's onbekend.	Secretie in moedermelk onbekend, wel verwacht. Risico voor zuigeling kan niet uitgesloten worden. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend, gezien fysisch-chemische eigenschappen wel waarschijnlijk.
Risico's onbekend.	Secretie in moedermelk onbekend. Risico's onbekend. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend.
Waarschijnlijk veilig. Geen nadelige effecten bij zuigeling gemeld. Indien antiparkinson-middel nodig is tegen medicamenteus veroorzaakte extrapiramidale stoornissen, heeft biperideen de voorkeur.	Kan lactatie remmen. Secretie in moedermelk (gelijke concentratie als in plasma). Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk. Bij beperkte data geen bijwerkingen zuigeling gemeld. Kan de lactatie remmen. Bij extrapiramidale verschijnselen door antipsychoticum, heeft biperideen de voorkeur.
Waarschijnlijk veilig. Secretie in moedermelk in kleine hoeveelheid. Zuigeling controleren op hypotensie, zwakte en bradycardie.	Secretie in moedermelk verwacht. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk in zeer kleine hoeveelheid, lage blootstelling voor zuigeling. Mag gebruikt worden bij controle van het kind op bijwerkingen.
Risico's onbekend.	Secretie in moedermelk onbekend, bij dieren wel aangetoond. Risico's voor zuigeling onbekend. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend, bij dierproeven is dit wel aangetoond.
Geen informatie beschikbaar.	Secretie in moedermelk onbekend. Gebruik afgeraden.	Secretie in moedermelk onbekend. Na intramusculaire toediening is effect bij zuigeling niet waarschijnlijk, omdat het nauwelijks door lichaam wordt opgenomen.

de Pharmacie, MAO-B=monoamineoxidase-B.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Zwangerschap bij vrouwen met de ziekte van Parkinson lijkt niet te leiden tot een verhoogd risico op zwangerschaps- of foetale complicaties.
- 2** Bij 50% van de zwangere vrouwen met de ziekte van Parkinson worden de parkinsonklachten erger dan men zou verwachten op grond van natuurlijke ziekteprogressie. Het advies is om adequaat te behandelen met dopaminerge therapie.
- 3** Het gebruik van levodopa lijkt veilig en heeft de voorkeur boven andere medicatie, hoewel dopamineagonisten, COMT-remmers, MAO-B-remmers en anticholinergica wel kunnen worden gebruikt. Amantadine moet worden vermeden.
- 4** Er zijn slechts beperkte wetenschappelijke data wat betreft parkinsonmedicatie tijdens de zwangerschap. Meer studies en/of een (inter)nationaal register zijn nodig.
- 5** Diepe hersenstimulatie lijkt veilig te kunnen worden toegepast.

CONCLUSIE

Uit de beperkte literatuur blijkt dat bij 50% van de zwangere vrouwen met de ziekte van Parkinson een verergering van de ziektesymptomen optreedt. Adequate behandeling met anti-parkinsonmedicatie gedurende de zwangerschap is gewenst om de ziekte beter onder controle te houden. De invloed van de ziekte van Parkinson op de zwangerschap is moeilijk te onderzoeken, aangezien er in de meeste gevallen ook medicatie is gebruikt. Er lijkt echter geen verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties en foetale malformaties te zijn. Levodopa lijkt veilig te zijn. Amantadine daarentegen moet worden vermeden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met een kindwens. De ervaring met DBS tijdens de zwangerschap is beperkt, maar het lijkt veilig.

Het is van belang om op basis van casuïstiek meer informatie te vergaren betreffende dit onderwerp en zodoende meer zekerheid te kunnen bieden voor deze patiënten. Het is te overwegen om hier een (inter)nationale registratie voor op te zetten.

REFERENTIES

1. Seier M, et al. Parkinsonism Relat Disord 2017;40:11-7.
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Geneesmiddeleninformatiebank. Beschikbaar via: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/> (geraadpleegd op 2 november 2018).
3. Briggs GG, et al. Drugs in pregnancy and lactation; A reference guide to fetal and neonatal risk. 11th ed. California: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
4. Landelijke Registratie en evaluatie bijwerkingen (Bijwerkingencentrum Lareb). Beschikbaar via: <https://www.lareb.nl/tis-knowledge/> (geraadpleegd op 2 november 2018).
5. Micromedex® (electronic version). Beschikbaar via: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> (geraadpleegd op 24 november 2018).
6. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie. Beschikbaar via: <https://kennisbank.knmp.nl/> (geraadpleegd op 29 november 2018).
7. Basile S, et al. J Obstet Gynaecol 2017;37:381-2.
8. Scelzo E, et al. Front Neurol 2015;6:191.