

# Journal Scan

## Voorspellen van de respons op rivastigminebehandeling voor dementie bij de ziekte van Alzheimer

**Bron:** Adler G, Brassens S, Chwalek K, Dieter B, Teufel M. Prediction of treatment response to rivastigmine in Alzheimer's dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:292-4.

**Door:** Prof. dr. C.J. Stam, neurofysioloog, VU medisch centrum, Amsterdam.

**Doel:** Het voorspellen van de respons op behandeling met rivastigmine bij patiënten met de ziekte van Alzheimer met behulp van neuropsychologisch onderzoek en EEG.

**Methoden:** Neuropsychologisch onderzoek en een EEG werden verricht bij 20 patiënten met de ziekte van Alzheimer voor aanvang van de behandeling met rivastigmine. Na een week behandeling werd een tweede EEG verricht. Het therapeutisch effect werd 6 maanden na de start van de behandeling bepaald. Respons op behandeling werd gedefinieerd als verbetering in het kortetermijngeheugen na 6 maanden rivastigminebehandeling.

**Resultaten:** Voor de gehele patiëntengroep was er een verbetering in het kortetermijngeheugen en de oriëntatie na 6 maanden rivastigminebehandeling. De 'Mini Mental State Score' verbeterde van 20,2 naar 21,7 (niet-significant). De 'theta power' in het EEG nam significant af na een week behandeling. 'Responders' hadden een grotere afname van de 'theta power' na een week behandeling en een beter kortetermijngeheugen voor aanvang van de behandeling dan 'non-responders'. Afname van 'theta power' tijdens rivastigminebehandeling en baseline kortetermijngeheugen waren goede voorspellers van respons op de behandeling.

**Conclusie:** Algemeen beschikbare neuropsychologische en EEG-gegevens kunnen bruikbaar zijn om de respons op rivastigminebehandeling te voorspellen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

### Commentaar:

Volgens de 'cholinerge' hypothese berust althans een deel van de klinische verschijnselen bij de ziekte van Alzheimer op een tekort aan acetyl-

choline. Dit wordt veroorzaakt door een degeneratie van centrale cholinerge projectiebanen, voornamelijk uit de nucleus basalis van Meynert. Dit concept vormt het uitgangspunt voor de behandeling van alzheimerpatiënten met cholinergische medicatie. Hoewel de effecten over het algemeen gering zijn en bij slechts een deel van de patiënten (de 'responders') optreden. Tegenover de matige effectiviteit staan de soms niet onaanzienlijke bijwerkingen en de kosten van de behandeling. Het zou dus buitengewoon waardevol zijn wanneer op een niet al te ingewikkelde manier potentiële 'responders' voor aanvang van de behandeling geïdentificeerd zouden kunnen worden.

Adler *et al.* beschrijven een studie bij 20 (of eigenlijk 26) alzheimerpatiënten waarin zij nagaan of het EEG gebruikt kan worden voor het identificeren van 'responders' bij een behandeling met de cholinesteraseremmer rivastigmine. De motivatie voor deze studie wordt gevormd door aanwijzingen uit eerder onderzoek. Hierin werd gevonden dat EEG-vertraging bij alzheimerpatiënten een marker zou kunnen zijn voor cholinerge disfunctie. Bij 26 patiënten met 'probable Alzheimer' volgens de NINCDS-ADRDA-criteria werd een EEG verricht voorafgaand aan en een week na de start van behandeling met 3 mg rivastigmine. Na 6 maanden waren er 6 patiënten afgevallen (5 vanwege bijwerkingen en 1 verloren voor 'follow up'). De analyse beperkte zich tot de 20 patiënten die na 6 maanden nog behandeld werden. De groep als geheel was iets verbeterd wat betreft kortetermijngeheugen en oriëntatie en toonde een significante afname van globale absolute 'theta power'. Adler *et al.* verdeelden de groep in 'responders' (n=8) en 'non-responders' (n=12) op grond van het wel of niet verbeteren van het kortetermijngeheugen na 6 maanden. De 'responders' bleken een betere kortetermijngeheugenprestatie te hebben voor aanvang van de behandeling en een sterkere afname van 'theta power' na een week rivastigminebehandeling. In een regressieanalyse konden 'responders' worden onderscheiden van 'non-responders'. De auteurs concluderen dat met behulp van algemeen beschikbare middelen, zoals eenvoudig neuropsychologisch onderzoek en kwantitatief EEG, 'responders' voor een behan-

deling met rivastigmine geïdentificeerd kunnen worden.

De resultaten van Adler *et al.* zijn interessant en enigszins hoopvol voor de praktijk. De studie heeft echter wel een aantal methodologische zwakheden die de conclusie dat het EEG gebruikt kan worden voor de identificatie van 'responders' wat voorbarig maken. De auteurs beperken de analyse tot de 20 patiënten die na 6 maanden nog behandeld worden. Terwijl maar liefst 6 patiënten uitgevallen zijn, waarvan 5 op grond van bijwerkingen. Het zou sterker geweest zijn als ook een analyse was gedaan op een 'intention to treat' basis, waarbij de 5 uitvallers op grond van bijwerkingen als 'non-responders' geclassificeerd zouden moeten worden.

De statistische analyse roept ook vragen op: de auteurs gebruiken een groot aantal t-toetsen zonder te corrigeren voor het grote aantal waarnemingen en gaan voorbij aan het feit dat EEG-maten, zoals absolute power, vaak niet normaal verdeeld zijn. De indeling in 'responders' en 'non-responders' op grond van het wel of niet optreden van verbetering in kortetermijngeheugen is aanvechtbaar: de vraag is of een subtiele verbetering op een neuropsychologische test iets is waar de patiënt veel van merkt of veel baat van heeft. De keuze voor deze test lijkt posthoc genomen te zijn op grond van het feit dat deze test in deze studie kennelijk gevoelig is voor het effect van rivastigmine. Een ander probleem is dat er nu een baselineverschil in de groepen ontstaat: de 'responders' hebben een betere score op de kortetermijngeheugentest voor de aanvang van de therapie. Daardoor is het verschil in thetareactiviteit van de EEG's van 'responders' en 'non-responders' niet meer zuiver te beoordelen.

Tot slot is het jammer dat de analyse alleen op groepsniveau is uitgevoerd. Het blijft onduidelijk hoe bruikbaar neuropsychologisch onderzoek en EEG zijn bij het identificeren van individuele 'responders' en 'non-responders'. Daarvoor zou moeten worden gekeken naar specifieke afsnijcriteria en de daarbij behorende sensitiviteit en specificiteit. Veel van de bezwaren die tegen de studie van Adler *et al.* kunnen worden aangevoerd, kunnen worden ondervangen in een goed opgezette, prospectieve studie. Wellicht vormen de veelbelovende, maar nog niet volledig overtuigende resultaten van Adler *et al.* een inspiratie om een dergelijke studie uit te gaan voeren.

## Endarteriëctomie bij symptomatische carotisstenose in relatie met klinische subgroepen en tijdstip van chirurgie

**Bron:** Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. *Lancet* 2004;363: 915-24.

**Door:** Dr. H.C. Weinstein, neuroloog, Amsterdam.

**Achtergrond:** Carotisendarteriëctomie verlaagt de kans op een beroerte bij patiënten met een recente symptomatische stenose. Het voordeel is afhankelijk van de mate van stenose. In deze studie onderzoeken de auteurs of het ook afhankelijk is van andere klinische en angiografische karakteristieken en van het tijdstip van chirurgie.

**Methoden:** Gepoolde gegevens van de 'European Carotid Surgery Trial' en de 'North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial' werden geanalyseerd. De kans op een ipsilaterale ischemische beroerte bij patiënten met een medische behandeling, het perioperatieve risico voor beroerte en overlijden, en het totale voordeel van chirurgie werden bepaald in relatie met 7 vooraf bepaalde en 7 posthoc subgroepen.

**Resultaten:** In totaal werden 5.893 patiënten met in totaal 33.000 patiëntjaren follow-up geanalyseerd. Geslacht ( $p=0,003$ ), leeftijd ( $p=0,03$ ) en tijdstip van de laatste symptomatische gebeurtenis voor randomisatie ( $p=0,009$ ) beïnvloedden het effect van chirurgie. Het voordeel van chirurgie was het grootst bij mannen van 75 jaar of ouder, die gerandomiseerd zijn binnen 2 weken na hun laatste ischemische beroerte. Dit voordeel verminderde snel bij een toename van de tijd tot randomisatie. Bij patiënten met 50% of meer stenose was het aantal dat chirurgie moest ondergaan (is aantal dat behandeling nodig heeft) om 1 ipsilaterale beroerte binnen 5 jaar te voorkomen 9 bij mannen versus 36 bij vrouwen, 5 bij patiënten met een leeftijd van 75 jaar of ouder versus 18 bij patiënten jonger dan 65 jaar en 5 bij diegene die binnen 2 weken waren gerandomiseerd na hun laatste ischemische beroerte versus 125 bij patiënten die na meer dan 12 weken waren gerandomiseerd. Deze resultaten waren consistent voor de individuele studies.

**Interpretatie:** Het voordeel van endarteriëctomie is niet alleen afhankelijk van de mate van carotisstenose

maar ook van diverse andere klinische karakteristieken, zoals uitstel van chirurgie na de gebeurtenis. Idealiter moet de ingreep plaatsvinden binnen 2 weken na de laatste symptomen bij de patiënt.

#### Commentaar:

Het was al bekend dat carotisendarteriëctomie bij patiënten met een significante stenose de kans op een beroerte duidelijk vermindert. Wat deze meta-analyse opnieuw aantoont, is dat ook leeftijd en geslacht het effect van chirurgie beïnvloeden. Nieuw en eigenlijk ook in tegenspraak met eerdere analyses is hun bevinding dat de operatie bij voorkeur binnen 2 weken na TIA of CVA zou moeten plaatsvinden. Een prospectieve studie lijkt noodzakelijk om het optimale tijdstip voor deze operatie te bepalen. Vaststaat dat een carotisendarteriëctomie later dan 3-6 maanden na het incident vermoedelijk niet meer zinvol is.

## Praktijkparameter: diagnostische beoordeling van kinderen met een infantiele encefalopathie. Verslag van de 'Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology' en de 'Practice Committee of the Child Neurology Society'

**Bron:** Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62:851-63.

**Door:** Prof. dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Rotterdam.

**Doel:** De 'Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology' en de 'Practice Committee of the Child Neurology Society' ontwikkelen praktijkparameters voor onderzoek en behandeling van patiënten die gebaseerd zijn op analyse van het beschikbare bewijsmateriaal. Voor de onderhavige praktijkparameter beoordeelden de auteurs het beschikbare bewijsmateriaal voor de beoordeling van een kind met een mogelijke infantiele encefalopathie ('cerebral palsy': CP). CP is een niet-progressieve aandoening van de houding of beweging ten gevolge van een laesie in de zich ontwikkelende hersenen.

**Methoden:** Relevante literatuur werd beoordeeld, samengevat en geclassificeerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een schema met vier lagen bewijsclassificatie.

**Resultaten:** CP is een algemeen probleem dat voorkomt bij 2 tot 2,5/1.000 levend geboren. Bij kinderen met CP wordt neuro-imaging aanbevolen voor het vaststellen van een hersenafwijking die op zijn beurt een etiologie en prognose kan suggereren. MRI verdient hierbij de voorkeur boven CT (niveau A). Metabole en genetische studies dienen niet routinematig te worden uitgevoerd in de evaluatie van een kind met CP (niveau B). Indien de ziektegeschiedenis geen specifieke oorzaak suggereert, neuro-imaging geen specifieke structurele afwijking aan het licht brengt of indien er additionele en atypische kenmerken zijn in de anamnese of bij het klinisch onderzoek, moeten metabole en genetische studies wel worden overwogen (niveau C). Wanneer men een hersenmalformatie bij een kind met CP aantreft, is het noodzakelijk een onderliggende genetische of metabole etiologie te overwegen. Omdat de incidentie van cerebraal infarct bij kinderen met hemiplegische CP hoog is, moet diagnostisch onderzoek naar ziekten van de bloedstolling worden overwogen (niveau B). Er is echter onvoldoende bewijs om op dit moment nauwkeurig aan te geven welke onderzoeken gedaan moeten worden. Een EEG wordt niet aanbevolen tenzij er aanwijzingen zijn voor epilepsie of een specifiek epileptisch syndroom (niveau A). Omdat kinderen met CP-geassocieerde afwijkingen kunnen hebben zoals mentale retardatie, beperkingen van gezichtsvermogen en gehoor, spraak- en taalafwijkingen, en disfunctie van de mond- en tongmotoriek moet het testen van deze aandoeningen deel uitmaken van de initiële beoordeling (niveau A).

**Conclusies:** Neuro-imaging bij kinderen met CP is vaak afwijkend en de resultaten hiervan kunnen

behelpzaam zijn bij het vaststellen van de etiologie. Screenend onderzoek naar geassocieerde aandoeningen is geïndiceerd als deel van de initiële evaluatie.

### Commentaar:

Een 'Practice Parameter' afkomstig van de AAN is altijd een document dat zorgvuldige bestudering en vaak navolging verdient. Zo ook met de parameter die de AAN nu publiceert over de diagnostische benadering van kinderen die zich presenteren met een stationaire aandoening van het centrale zenuwstelsel die pre-, peri- of vroeg postnataal is verworven. Wij spreken liever van 'infantiele encefalopathie' dan van 'cerebrale parese' omdat er nu eenmaal vrijwel altijd sprake is van méér dan alleen motorische stoornissen.

De primaire aanpak die deze richtlijn voorstaat, is eenvoudig: de diagnose infantiele encefalopathie wordt gesteld aan de hand van de gegevens verzameld bij de anamnese en het lichamelijk en neurologisch onderzoek. Soms is daar ook enige follow-up bij nodig om het niet-progressieve karakter te onderkennen. Om in de veelheid van oorzaken een onderscheid te maken, is beeldvormend onderzoek nodig. Hierbij verdient MRI verre de voorkeur boven CT. Metabool en genetisch onderzoek is niet geïndiceerd tenzij de anamnese en het lichamelijk onderzoek onvoldoende duidelijk zijn en/of atypische trekken vertonen. Heel specifiek is metabool en genetisch onderzoek wel geïndiceerd als de oorzaak van de encefalopathie een malformatie van de hersenen blijkt te zijn. Ook andere bevindingen van het beeldvormend onderzoek kunnen het onderzoek richting geven: bij cerebrale infarctering bij een kind met een hemiplegie is stollingsonderzoek (en naar mijn mening ook cardiale evaluatie) geïndiceerd. Ten slotte pleit deze richtlijn voor grondige screening op geassocieerde afwijkingen zoals stoornissen van de visus en het gehoor. Een EEG is alleen nodig als er klinische aanwijzingen voor epilepsie zijn.

Interessant aan deze richtlijn is het voorgestelde schema om het bewijsmateriaal te classificeren. Aangezien hier geen sprake is van trials moest een andere aanpak worden gekozen. Hierbij gaat men uit van de herkomst van de patiëntengroepen die zijn bestudeerd: 'population based' (klasse I), gebaseerd op verwijzingen naar de

tweede lijn (klasse II), gebaseerd op verwijzingen naar de derde lijn (klasse III) of gebaseerd op 'case reports' of 'expert's opinion' (klasse IV). Daarnaast worden eisen gesteld aan de manier waarop het cohort vervolgens gevolgd en bestudeerd wordt (bijvoorbeeld geblijnde vaststelling van de uitkomst na follow-up of van de resultaten van aanvullend onderzoek). Zo wordt een indeling gemaakt in vier klassen van bewijs die vervolgens worden vertaald naar drie niveaus van aanbeveling: niveau A ('useful') vereist ten minste één studie met klasse-I-bewijs of ten minste twee consistente studies met klasse-II-bewijs, niveau B ('probably useful') ten minste één klasse-II-studie of overweldigend klasse-III-bewijs, en niveau C ('possibly useful') ten minste twee consistente klasse-III-studies. Ten slotte is er niveau U ('unknown'): de data zijn niet adequaat of met elkaar in strijd. Iets voor de richtlijnencommissie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie?

## Effectevaluatie van het chirurgische resultaat van een hernia lumbalis met als gevolg ischias

**Bron:** Fisher C, Noonan V, Bishop P, Boyd M, Fairholm D, Wing P, et al. Outcome evaluation of the operative management of lumbar disc herniation causing sciatica. *J Neurosurgery Spine* 2004;100: 317-24.

**Doer:** Dr. M.J.A. Malessy, neurochirurg, Leiden.

**Doel:** De auteurs hebben een studie uitgevoerd om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven ('Health-Related Quality Of Live': HRQOL) bij patiënten na lumbale hernia nuclei pulposi (HNP-) discectomie en de juistheid van chirurgische behandeling te toetsen.

**Methoden:** De studie had betrekking op een prospectieve studie bij 82 chirurgisch behandelde patiënten met een radiculair syndroom op basis van een lumbale HNP. Een onafhankelijke studiecoördinator legde de demografische gegevens vast en

paste de 'North American Spine Society (NASS) lumbar spine instrument' en de 'Short Form-36' (SF-36) toe voor de behandeling, 6 maanden en 1 jaar na de chirurgische ingreep. De HRQOL-resultaten werden ook vergeleken met de normatieve gegevens van de NASS en SF-36. De invloed van baselinevariabelen op de HRQOL werd vastgesteld met een regressiemodel. De 'InterQual Indicators for Surgery and Procedures' (ISP) werden gebruikt om de chirurgische methode te vergelijken met de gestandaardiseerde indicatie voor chirurgie.

De NASS 'neurogenic symptom' (NSS) en 'pain/disability' scores (PDS's) vertonen een sterk significante verbetering na 6 maanden en weinig verandering tussen 6 maanden en 1 jaar. De SF-36 'physical function and bodily pain scale scores' (PCS) waren het sterkst geassocieerd met de beste verbetering. Interessant is het dat de NASS (NSS en PDS) en de SF-36-scores (alleen PCS) na 1 jaar lager bleven dan de leeftijdsgematchte normatieve gegevens. Naast de preoperatieve HRQOL-scores was de enige andere variabele die de HRQOL omgekeerd beïnvloedde de tijd die verloopt tussen het moment dat de symptomen zich openbaren en de chirurgische ingreep. Vijfennegentig procent van de ISP-formulieren werden ingevuld en 97% van de vermelde indicaties van de chirurgen kwamen overeen met de criteria.

Interpretatie: Het vastleggen van gestandaardiseerde uitkomsten geassocieerd met chirurgische indicaties is nuttig en kan wellicht nader determineren welke patiënten een discectomie moeten ondergaan.

### Commentaar:

Een belangrijk deel van de hedendaagse neurochirurgische praktijk wordt gevormd door de behandeling van patiënten met een radiculare prikkeling of een radiculopathie op basis van een lumbale HNP. Nog steeds is de vraag welke patiënt beter conservatief danwel operatief behandeld moet worden niet beantwoord. Ook deze studie geeft daar geen antwoord op. Het is van belang om 'quality of life' studies gerelateerd aan chirurgische interventie te verrichten. Zolang er in de studieopzet echter geen conservatief behandelde groep is opgenomen kan de uitkomst sterk beïnvloed worden door een selectiebias. Het wachten is op de uitkomst van

de prospectief gerandomiseerde 'Dutch Sciatica Trial' waarbij wel een conservatief en een operatief behandelde groep met elkaar zullen worden vergeleken.

#### STALEVO. 50/12,5/200 mg filmomhulde tabletten. 100/25/200 mg filmomhulde tabletten. 150/37,5/200 mg filmomhulde tabletten

**Samenstelling:** Stalevo is beschikbaar in drie tabletsterktes: 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg of 150/37,5/200 mg levodopa/carbidopa/entacapone. **Indicaties:** Stalevo is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson en 'end-of-dose' motorische fluctuaties die niet door middel van behandeling met levodopa/dopa decarboxylase-remmer zijn gestabiliseerd. **Dosering:** Elk tablet bevat één behandelingsdosis en de tablet mag alleen in zijn geheel worden toegediend. De optimale dagelijkse dosering moet per patiënt door middel van een zorgvuldige titratie van levodopa worden bepaald. De dagelijkse dosis wordt bij voorkeur geoptimaliseerd met behulp van een van de drie beschikbare tabletsterktes. De patiënten moeten duidelijk de instructie krijgen dat zij per toediening van een dosis slechts één Stalevo-tablet in mogen nemen. De maximale dosering Stalevo is 10 tabletten per dag overeenkomend met 2000 mg entacapone. Instructies hoe patiënten die preparaten met levodopa/DDC-remmer en entacapone-tabletten gebruiken kunnen worden overgeschakeld op Stalevo, instructies hoe patiënten die momenteel niet met entacapone worden behandeld kunnen worden overgeschakeld op Stalevo en instructies over aanpassing van de dosering tijdens de duur van de behandeling zijn nauwkeurig beschreven in de volledige IB1-tekst. **Contra-indicaties:** Reeds bekende overgevoeligheid voor (één van) de werkzame stoffen of één van de hulpstoffen. Ernstige leverfunctiestoornis. Nauwehoofdpijn. Feochromocytoom. Gelijktijdig gebruik van Stalevo en niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers (MAO-A en MAO-B). Gelijktijdig gebruik van een selectieve MAO-A-remmer plus een selectieve MAO-B-remmer. Een voorgeschiedenis van het maligne neurolepticsyndroom (MNS) en/of niet-traumatische rhabdomyolyse. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Stalevo mag niet worden gebruikt voor de behandeling van door geneesmiddelen geïnduceerde extrapyramidale reacties. Ernstige cardiovasculaire of pulmonale ziekte, bronchiaal astma, nier-, lever- of endocriene ziekte, of een voorgeschiedenis van ulcus pepticum of van convulsies. Een voorgeschiedenis van myocardinfarct met een residuele atriale, nodale of ventriculaire aritmie. Zorgvuldige bewaking op het ontwikkelen van mentale veranderingen, een depressie met suïcidale neigingen, en ander ernstig antisociaal gedrag. Psychose. Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopaminereceptorblokkerende eigenschappen. Chronische openhoofdpijn. Orthostatische hypotensie. Het gebruik van entacapone in combinatie met levodopa werd in verband gebracht met slaperigheid en plotseling in slaap vallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson; bij autorijden of het bedienen van machines is voorzichtigheid dan ook geboden. Het is mogelijk dat de doses van andere anti-parkinsongeneesmiddelen moeten worden aangepast, wanneer de behandeling met Stalevo de huidige behandeling zonder entacapone vervangt. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid te betrachten bij elke abrupte vermindering van de dosis of het staken van de toediening van levodopa, met name bij patiënten die ook neuroleptica krijgen. Voorschrijvende artsen moeten voorzichtig zijn bij het vervangen van Stalevo door een behandeling met levodopa/DDC-remmer zonder entacapone; indien dit toch noodzakelijk wordt geacht moet de vervanging van Stalevo door levodopa en DDC-remmer zonder entacapone langzaam plaatsvinden en is het mogelijk dat een verhoging van de dosering levodopa noodzakelijk is. Periodieke controle van de lever- en nierfunctie en de hematologische en cardiovasculaire functie tijdens langdurig gebruik van Stalevo. Zwangerschap en borstvoeding. **Interacties:** Antihypertensiva. Antidepressiva. Dopaminereceptorantagonisten, fenytoïne en papaverine. Warfarine of mogelijk andere werkzame stoffen die door het isoenzym cytochroom P450 2C9 worden gemetaboliseerd. Eiwitrijk dieet. Bij gebruik van Stalevo en ijerpreparaten dient een interval van tenminste 2-3 uur in acht te worden genomen. **Bijwerkingen:** *Bijwerkingen van Levodopa/ carbidopa zijn:* Frequent: dyskinesie inclusief choreiforme, dystonische en andere onwillekeurige bewegingen. Spiertrekkingen en blefarospasme kunnen worden opgevoet als vroege aanwijzingen om de dosering van levodopa te verminderen. Misselijkheid. Mentale veranderingen, inclusief paranoïde ideatie en psychotische episodes, depressie, met of zonder het ontwikkelen van suïcidale neigingen en cognitieve dysfunctie. Minder frequent: Onregelmatig hartritme en/of hartkloppingen, episodes met orthostatische hypotensie, bradykinetische episodes (het 'on-off'-fenomeen), anorexia, overgeven, duizeligheid en slaperigheid. Zelden: Maag-darmbloedingen, het ontwikkelen van een ulcus duodeni, hypertensie, flebitis, leukopenie, hemolytische en niet-hemolytische anemie, trombocytopenie, agranulocytose, pijn op de borst, dyspneu, parasthesie. In zeldzame gevallen zijn bij het gebruik van levodopa/carbidopa convulsies opgetreden. Er zijn diverse laboratoriumafwijkingen gemeld bij de behandeling met levodopa/carbidopa en daarmee moet bij de behandeling van patiënten met Stalevo rekening worden gehouden (zie ook volledige IB1-tekst). Voor andere bijwerkingen die bij het gebruik van levodopa zijn gerapporteerd en daarom mogelijk ook tot de bijwerkingen van Stalevo behoren, zie volledige IB1-tekst. *Bijwerkingen van Entacapone zijn:* Zeer vaak: Dyskinesie, misselijkheid, verkleuring van de urine. Vaak: Slapeloosheid, hallucinaties, verwarring, paranoïa, verslechterd parkinsonisme, duizeligheid, dystonie, hyperkinesie, diarree, buikpijn, droge mond, obstipatie, braken, vermoeidheid, verhoogde transpiratie, vallen. Zelden: Erythemateuze of maculopapuleuze huiduitslag, afwijkende leverfunctietests. Zeer zelden: Agitatie, urticaria. Er zijn geïsoleerde gevallen van hepatitis met cholestatische kenmerken gemeld. Entacapone in combinatie met levodopa werd geassocieerd met geïsoleerde gevallen van buitengewone slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen. **Alleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** HDPE-flessen met 30 filmomhulde tabletten. Prijs: zie Z-Index. **Vergoeding:** Vergoeding aangevraagd. **Datering doel IB1:** Oktober 2003. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde IB1-tekst. Te verkrijgen bij Novartis Pharma, Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via [www.novartis.nl](http://www.novartis.nl)