



Effecten en bijwerkingen van pyridostigmine

Auteur: drs. Linda Remijn-Nelissen

Het meest gebruikte medicijn bij myasthenia gravis (MG) om de symptomen te onderdrukken is Mestinon®. De werkzame stof in dit medicijn heet pyridostigmine. De werking ervan is in 1934 ontdekt door de Britse arts Mary Broadfoot Walker, die zag dat de symptomen van MG overeenkwamen met die van een vergiftiging met curare, het pijlgif dat door Zuid-Amerikaanse stammen werd gebruikt.

Geschiedenisles

Een curarevergiftiging kon worden tegengegaan met physostigmine. Broadfoot Walker paste dat middel (met succes) toe bij een patiënt met MG. Op de onderstaande foto is het effect op het hangende ooglid duidelijk te zien. De linker foto is zonder behandeling, de rechter foto is na behandeling met physostigmine.

EFFECT VAN PHYSOSTIGMINE



Van 1935 tot 1947 werd neostigmine (een iets andere vorm van physostigmine) gebruikt voor de behandeling van MG. Het middel had maar een korte werkingsduur en er waren veel bijwerkingen, o.a. maag- en darmklachten. In 1947 werd pyridostigmine geïntroduceerd en dat blijkt langer te werken en minder bijwerkingen te hebben.

Werking

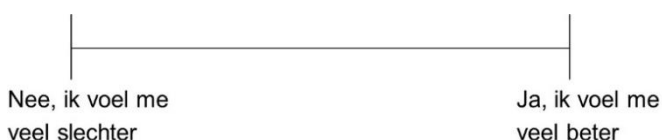
Bij de overdracht van het signaal van de zenuw naar de spier komt acetylcholine vrij. Acetylcholine bindt aan de receptoren op de spier. Het overvloedige acetylcholine wordt afgebroken door het enzym cholinesterase. Bij MG zijn er minder receptoren op de spier. Pyridostigmine remt het enzym cholinesterase, waardoor acetylcholine langer beschikbaar blijft om aan de nog aanwezige receptoren te binden.

Ervaringen van gebruikers

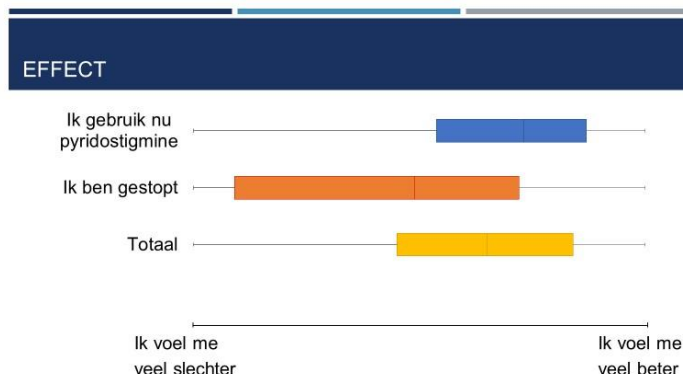
Pyridostigmine wordt veel gebruikt door mensen met MG. Er treden echter regelmatig bijwerkingen op die reden kunnen zijn om te stoppen met het gebruik. Aan de deelnemers van het Nederlands-Belgisch Myasthenie Register is een vragenlijst verstuurd met vragen over het gebruik van pyridostigmine en de ervaren bijwerkingen ervan. Ruim vierhonderd mensen hebben de enquête ingevuld, een heel grote respons. De belangrijkste uitkomsten:

- van de respondenten gebruikt 62 procent nu pyridostigmine (61 procent vrouwen en 39 procent mannen) terwijl 36 procent is gestopt met pyridostigmine (44 procent vrouwen en 56 procent mannen). Twee procent heeft nooit pyridostigmine gebruikt.
- De meeste patiënten gebruiken een dosis tussen 180 en 360 mg per dag; 95 procent van alle patiënten gebruikt een dosis lager dan 660 mg per dag.
- Van de mensen die gestopt zijn met pyridostigmine, deed een derde dat omdat het middel niet meer nodig was en een derde omdat het niet werkte. Een kwart stopte omdat de bijwerkingen te ernstig waren.

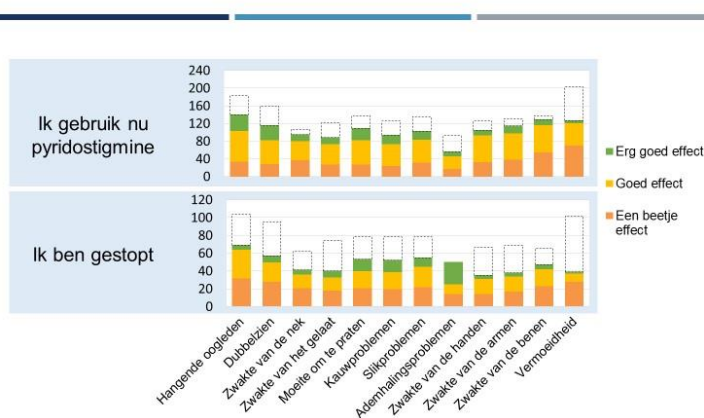
Een vraag in de enquête was: *Vond u het gunstige effect van pyridostigmine opwegen tegen de bijwerkingen? Kunt u op onderstaande lijn aangeven hoe u zich voelde tijdens het gebruik van pyridostigmine?*



Het verschil in antwoord op die vraag tussen de mensen die nog pyridostigmine gebruiken en de mensen die gestopt zijn, is te zien in onderstaande afbeelding.



Er is ook gevraagd op welke symptomen pyridostigmine effect had. De resultaten staan in onderstaande figuur. De witte vlakjes betekenen dat er geen effect was. Het is opvallend hoe weinig effect pyridostigmine blijkt te hebben op vermoeidheid.



De meest voorkomende bijwerkingen zijn in onderstaande figuur opgesomd.



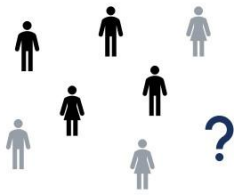
Nieuw onderzoek

Over de werking en bijwerkingen van pyridostigmine volgt wetenschappelijk onderzoek. De hierboven beschreven (bij)werkingen zijn tot nu alleen maar per patiënt beschreven. Patiënten die geen effect ondervonden worden daarbij niet beschreven. We weten dus niet hoe goed pyridostigmine werkt op groepsniveau.

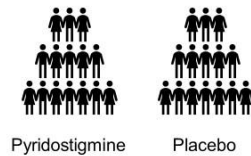
Kunnen we patiënten die goed effect zullen hebben al vooraf selecteren? De beste methode om het effect van het middel aan te tonen is om twee groepen met elkaar te vergelijken waarbij één groep de behandeling krijgt en één groep een tablet krijgt zonder werking (een placebo).

HOE NU VERDER?

Beschrijvingen van personen

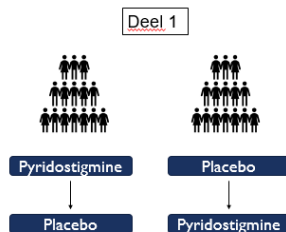


Beste methode



In het eerste deel van het onderzoek zal pyridostigmine vergeleken worden met een placebo. Deelnemers krijgen dan vijf dagen lang pyridostigmine of een placebo-middel, dan twee dagen niets en vervolgens vijf dagen placebo of pyridostigmine.

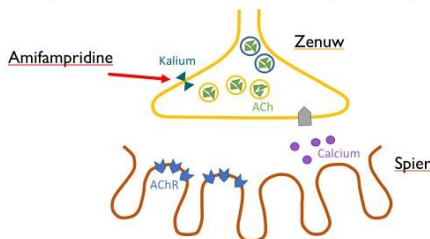
OPZET ONDERZOEK



Daarnaast wordt gekeken of het medicijn amifampridine een nuttige toevoeging kan zijn bij de behandeling van MG. Amifampridine, ook wel bekend als 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), wordt op dit moment vooral gebruikt door patiënten met LEMS. Er zijn redenen om aan te nemen dat amifampridine ook bij MG werkzaam kan zijn.

AMIFAMPRIDINE (3,4-DAP)

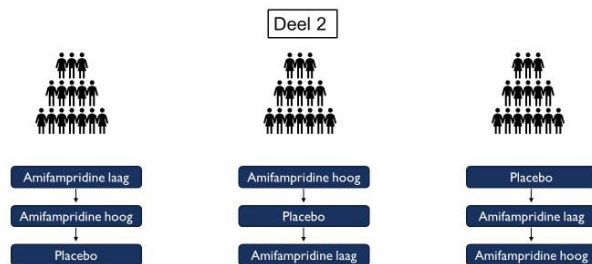
- Medicijn voor Lambert Eaton Myastheen Syndroom (LEMS)



Amifampridine blokkeert de kaliumkanalen. Dat zorgt voor een toename van de instroom van calcium in de zenuw, zodat er meer acetylcholine beschikbaar komt.

In het tweede deel van het onderzoek wordt amifampridine toegevoegd volgens onderstaand schema.

OPZET ONDERZOEK



Iedere behandelperiode duurt vijf dagen met daarna twee dagen geen behandeling. De metingen worden verricht op iedere vijfde dag en omvatten inspanningstesten, bloedonderzoek en vragenlijsten.

OPZET ONDERZOEK

- 5 dagen behandeling
- 2 dagen geen behandeling (uitwasperiode)
- Metingen in het ziekenhuis op dag 5
- Patiënt en onderzoeker weten niet welke behandeling de patiënt krijgt (blinden)

Het totale onderzoek ziet er als volgt uit:

OPZET ONDERZOEK



Het onderzoeksvoorstel ligt nu ter beoordeling bij de medisch-ethische commissie van het LUMC. Het is de bedoeling dat het onderzoek begin 2023 van start gaat. Meer informatie over deelname volgt via de nieuwsbrief van het MG-register of de behandelend neuroloog.

Vraag

Is het niet riskant om iemand 5 dagen lang geen pyridostigmine (Mestinon®) te geven?

Nee, riskant is het niet. Als een deelnemer tijdens het onderzoek te veel last krijgt van de MG-symptomen, mag er 'noodmedicatie' genomen worden. Voorafgaand aan het nemen van deze noodmedicatie willen we wel proberen een aantal metingen te doen. Deze informatie kunnen we dan alsnog gebruiken voor het onderzoek. Daarnaast kan een deelnemer altijd stoppen met het onderzoek.