



Cochrane
Netherlands

**Mucuna pruriens bij
mensen met de
ziekte van Parkinson**
Een literatuurstudie naar de
werkzaamheid en veiligheid

Maart 2017
Dr. Inge Stegeman
Drs. René Spijker
Prof.dr. Rob Scholten
Dr. Lotty Hooft

Trusted
evidence.
Informed
decisions.
Better health.



Voorwoord

Voor u ligt het rapport van het project 'Mucuna pruriens bij mensen met de ziekte van Parkinson: Een literatuurstudie naar de werkzaamheid en veiligheid'. Dit project is uitgevoerd door Cochrane Netherlands in opdracht van de Parkinson Vereniging. Een belangrijke aanleiding voor het laten uitvoeren van dit uitgebreide systematische literatuuronderzoek waren de positieve ervaringen van gebruikers van Mucuna pruriens. Afgaande op deze positieve ervaringen van bij de Vereniging betrokken patiënten is Mucuna pruriens mogelijk een alternatief voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Daardoor is een grote behoefte ontstaan aan een systematisch literatuuroverzicht over de werkzaamheid en veiligheid van Mucuna pruriens. De resultaten die in dit rapport worden gepresenteerd zijn tot stand gekomen dankzij de medewerking van de Parkinson Vereniging, mensen met de ziekte van Parkinson en de fabrikanten van Mucuna pruriens. Het onderzoeksteam van Cochrane Netherlands wil hen hiervoor hartelijk bedanken.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	4
2. Vraagstelling	5
3. Methoden	6
4. Resultaten	8
5. Discussie	14
Bijlagen	15
Referenties	38

Verklarende woordenlijst

Bias	Systematische fouten in onderzoek welke de uitkomst kunnen beïnvloeden
Cohortstudie	Onderzoek waarbij een groep (cohort) wordt gevolgd of getest
Cross over design	Een onderzoek waarbij de deelnemer uit de beide armen eerst de controle behandeling (dit kan een placebo zijn of de huidige behandeling) en daarna de nieuwe behandeling (of omgekeerd) heeft ontvangen
Dataextractie	Relevante informatie en gegevens overnemen en verzamelen uit wetenschappelijke artikelen
'De novo' patiënten	Nieuw gediagnosticeerde patiënten of patiënten die geen levodopa gebruiken
GRADE	Een methode om de methodologische kwaliteit en betrouwbaarheid van wetenschappelijk onderzoek te beoordelen en het niveau van vertrouwen in de resultaten weer te geven
Levodopa naïeve mensen	Mensen die niet eerder levodopa hebben gebruikt
Morbiditeit	Ziekte
Peer reviewed	Proces waarbij een wetenschappelijke artikel voor publicatie door vakgenoten wordt gecontroleerd
Publicatiebias	Systematische fouten in de conclusies van onderzoek doordat resultaten selectief worden gepubliceerd (bijvoorbeeld negatieve resultaten worden niet gepubliceerd)
Randomized controlled trial (RCT)	Een onderzoek waarbij deelnemers op basis van toeval een van de behandelingen krijgt, bijvoorbeeld wanneer een nieuwe behandeling wordt vergeleken met een bestaande behandeling
Therapeutisch window of therapeutisch venster	Het punt waarop een patiënt genoeg medicijnen krijgt om zijn of haar klacht te bestrijden, zonder dat dit bijwerkingen oplevert
Vergelijkende studies	Een onderzoek waarbij deelnemers die verschillende behandelingen ondergaan met elkaar worden vergeleken. Wanneer de toewijzing van de behandeling op basis van toeval plaatsvindt, dan is het een gerandomiseerde studie (zie RCT)

Inleiding

De ziekte van Parkinson is één van de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekten. De incidentie neemt toe van 0.3 per 1000 persoonsjaren bij personen in de leeftijd van 55-65 jaar tot 4.4 per 1000 persoonsjaren voor mensen van 85 jaar en ouder.¹ De ziekte van Parkinson kenmerkt zich door motorische symptomen zoals bradykinesie, hypokinesie, rigiditeit en tremor.² Een goede behandeling van een chronische progressieve aandoening zoals de ziekte van Parkinson is essentieel, voor zowel de patiënt als zijn omgeving. Bij gebrek aan een curatieve behandeling richt de behandeling van de ziekte van Parkinson zich op symptoomreductie. Levodopa is het meest gebruikte en het best werkende middel om met name de bewegingstraagheid, spierstijfheid en de pijn te verminderen.² Levodopa wordt vaak gebruikt in combinatie met benzerazide of carbidopa wat zorgt voor een efficiëntere afgifte van levodopa.

Levodopa heeft echter ook bijwerkingen. De tijd dat het middel werkt wordt minder na langdurig gebruik, en 'on' en 'off' fases kunnen elkaar onvoorbereid afwisselen. Daarnaast kan langdurig gebruik van levodopa zorgen voor abnormale onvrijwillige bewegingen.³ Sinds levodopa in 1970 is ontdekt, zijn er geen efficiëntere of veiligere middelen op de markt gekomen. *Mucuna pruriens*, fluweelboon of jeukboon, is een snelgroeïende plant. De peulvruchten worden in de ayurveda, de traditionele Indiase geneeskunst, gebruikt voor stoornissen van het centrale zenuwstelsel. *Mucuna pruriens* bevat levodopa (3,4-dihydroxyfenylalane) en tetrahydro-isochinolinederivaten, beide werkzaam op het dopamine systeem,^{4,5} dezelfde bestanddelen als het veelgebruikte, synthetische levodopa. *Mucuna pruriens* kan zowel in vloeibare vorm, poeder of gekookt worden gebruikt.⁶

Door de bij synthetische levodopa bekende bijwerkingen en het gebrek aan curatieve behandelingen voor de ziekte van Parkinson, blijft de zoektocht naar nieuwe middelen van belang. Op patiënten fora wordt veel geschreven over de mogelijke effectiviteit van *Mucuna pruriens* op de vermindering van klachten bij de ziekte van Parkinson. Om haar leden een op wetenschappelijk bewijs gestoeld advies te kunnen geven over het gebruik van *Mucuna pruriens*, gaf de Parkinson Vereniging opdracht voor een systematische literatuurstudie naar het effect van *Mucuna pruriens* op de vermindering van symptomen van de ziekte van Parkinson.

Vraagstelling

In dit rapport staat de vraag centraal 'Wat is de werkzaamheid en veiligheid van Mucuna pruriens bij mensen met de ziekte van Parkinson'? Hiervoor wordt een overzicht gegeven van de internationale wetenschappelijke literatuur.

Het doel van dit onafhankelijke literatuuronderzoek is om inzicht te geven in de hoeveelheid verschenen wetenschappelijke literatuur over:

- P (PATIËNT):** Mensen met de ziekte van Parkinson, inclusief 'de novo' patiënten (nieuw gediagnosticeerde patiënten of patiënten die geen levodopa gebruiken)
- I (INTERVENTIE):** Mucuna pruriens (alle verschillende toedieningsvormen)
- C (CONTROLE GROEP):** Geen behandeling of gangbare behandeling
- O (OUTCOME):** Stabiliserend effect, neuroprotectief effect, klachten (tremor, stijfheid, pijn, bewegingstraagheid)

Naast de onderzoeksvraag zijn een viertal claimsa over Mucuna pruriens onderzocht, welke zijn aangeleverd door de Parkinson Vereniging. Mucuna pruriens:

1. Remt mogelijk de progressie van de ziekte van Parkinson;
2. Versterkt de opname van synthetische levodopa;
3. Werkt sneller, sterker en langer en heeft minder bijwerkingen dan synthetische middelen (levodopa/carbidopa);
4. Bevat naast levodopa andere stoffen verantwoordelijk voor de waargenomen verbeteringen.

De wetenschappelijke onderbouwing die aan deze claims ten grondslag ligt is onderzocht, waarin vooral is bekeken of de studies daadwerkelijk zijn uitgevoerd bij mensen met de ziekte van Parkinson.

^a De definities van functieclaims, ziekterisicobeperkingsclaims en gezondheidsclaims staan in Verordening (EG) nr. 1924/2006.

Methode

Het protocol van dit literatuuroverzicht is toegevoegd als Bijlage 1.

Data collectie en analyse

Literatuursearch en selectie

We hebben gezocht naar wetenschappelijke publicaties (zie Bijlage 2 voor de volledige zoekstrategie), die gaan over de werkzaamheid en veiligheid van *Mucuna pruriens* gebruikt door mensen met de ziekte van Parkinson. Hiervoor werden de volgende bronnen gebruikt:

1. Systematische reviews
 - Cochrane Database of systematic reviews (via Cochrane Library)
 - Medline (via Ovid)
 - Embase (via Ovid)
2. Primaire studies
 - Central (via de Cochrane Library)
 - Embase (via Ovid)
 - Medline (via Ovid)
 - Scopus
 - Global index medicus (hosted by WHO)
 - Web of Science
 - Allied and Complimentary Medicine Database (AMED)
 - Google scholar
3. Lopende (of nog niet gepubliceerde) studies
 - WHO ICTRP Search Portal
4. Relevante publicaties verkregen via inhoudsdeskundigen
 - Fabrikanten *Mucuna pruriens*
 - South Asian Cochrane Centre (een regio waar Ayurveda geneeskunde veelvuldig wordt toegepast)
 - Inhoudsdeskundigen Parkinson Vereniging
5. Referentielijsten van ingesloten studies en publicaties aangeleverd door experts.

Op 15 september 2016 werd gezocht naar systematische reviews en primaire studies in de bovenstaande elektronische databases. In de WHO ICTRP Search Portal is op 5 januari 2017 gezocht naar lopende studies. Vier fabrikanten en verkopers van *Mucuna pruriens* (Wiewelhove, Zanduyurveda, Bonuvan en Ayurvedahealth) zijn telefonisch en via email benaderd in november 2016.

Studieselectie

De selectie van studies bestond uit twee fasen en werd uitgevoerd door tenminste twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. In de eerste fase werden de zoekresultaten gescreend op relevantie aan de hand van titel en samenvatting. In de tweede fase werden de potentieel relevante artikelen opgevraagd en beoordeeld aan de hand van de hieronder beschreven in- en exclusiecriteria. Uitgesloten studies met redenen voor exclusie zijn te vinden in Tabel 1.

In overleg met de Parkinson Vereniging werd besloten dat alle studietypes werden ingesloten die de werkzaamheid en/of veiligheid van *Mucuna pruriens* in mensen met de ziekte van Parkinson hebben bestudeerd. Dierexperimentele studies en studies naar het werkingsmechanisme of de chemische samenstelling van *Mucuna pruriens* werden niet meegenomen.

Dierexperimentele studies worden gebruikt bij de ontwikkeling van medicijnen. Studies naar de vertaling van dierexperimentele studies naar humane situaties laten zien dat dierexperimentele studies niet direct naar humane situaties kunnen worden vertaald.^{7,8} Steeds meer onderzoek wijst uit dat de voorspellende waarde van dierproeven voor mensen beperkt is. Veel medicijnen die veelbelovende resultaten lieten zien in dierstudies bereiken niet de markt omdat ze in mensen onveilig of niet effectief blijken te zijn.⁹

Dataextractie en synthese

Relevante studiekarakteristieken (auteur, publicatiedatum, titel, studietype, aantal deelnemers, doel onderzoek, omschrijving interventie, follow up, limitatie en resultaten) werden geëxtraheerd en beschreven in evidence tabellen.

Kwaliteit van de ingesloten studies

Voor de beoordeling van de kwaliteit van de ingesloten studies is bij Randomized Controlled Trials (RCT's) de Cochrane Risk of Bias tool gebruikt. In het geval van observationele studies is gebruik gemaakt van Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)¹⁰. De items hebben wij vertaald naar het Nederlands.

Beoordeling kwaliteit van alle gezamenlijke evidence (GRADE)

De kwaliteit van alle wetenschappelijke resultaten tezamen werd beoordeeld aan de hand van het GRADE systeem. De bewijskracht is uitgedrukt als: 'high level of evidence', 'moderate level of evidence', 'low level of evidence' of 'very low level of evidence'. Hierbij werd per uitkomst een beoordeling gemaakt van het vertrouwen in het gevonden effect. Naast de methodologische kwaliteit van de afzonderlijke studies speelt in deze beoordeling ook mee of de onderzoeksvraag direct dan wel indirect beantwoord wordt, de resultaten van de afzonderlijke studies consistent zijn, de precisie van het geschatte effect (breedte betrouwbaarheidsinterval) en hoe compleet de evidence is (kans op eventuele publicatiebias).

Resultaten

Studieselectie

Het selectieproces is weergegeven in Figuur 1. In de verschillende elektronische databases werden in totaal 193 artikelen gevonden, na screening op titel en abstract bleven er 43 artikelen over, studies die bij deze stap afvielen waren met name niet humane studies of gingen toch niet over de ziekte van Parkinson. Nadat we van deze 43 studies het volledige artikel hebben gelezen, zijn uiteindelijk 3 primaire studies ingesloten. Deze drie studies worden hieronder in detail beschreven. Er werden geen systematische reviews gevonden.

Aanvullend werden er twee studies gevonden via de WHO Search Portal. Navraag bij inhoudsdeskundigen leverde geen extra wetenschappelijke publicaties op. De Parkinson Vereniging en de fabrikanten van Mucuna pruriens leverden twee relevante publicaties aan met betrekking tot het uitwerken van de claims en een document met gebruikerservaringen. Uit de referentielijsten werden tenslotte aanvullende publicaties (n=16) gebruikt voor het uitwerken van de claims.

Studiekenmerken

In totaal leverde onze zoekactie vijf wetenschappelijke studies op waarin de het gebruik van Mucuna pruriens bij mensen met de ziekte van Parkinson werd bestudeerd. Drie gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) en twee ongecontroleerde cohortstudies.^{11,12-15} Van slechts één RCT zijn de resultaten gepubliceerd in een wetenschappelijk artikel. Van een andere afgeronde RCT zijn de resultaten enkel gepubliceerd in een conference abstract (aanvullend zijn resultaten verkregen via persoonlijk contact met de onderzoeksgroep) en één RCT is nog niet gestart (beoogde startdatum 4 september 2017). De studiekenmerken van de ingesloten en nog lopende studies staan in Tabel 2 en 3 (Evidence tabellen).

Voor het uitwerken van de vier claims werden door de verschillende experts aanvullend twee overzichtsartikelen aangeleverd (Natura Foundation⁴; Phytrix¹⁶). Natura Foundation⁴ is een beschrijvend verhaal over Mucuna pruriens als orthomoleculaire therapie. Phytrix¹⁶ is een investigator's brochure voor Phytrix, waarin verschillende onderzoeken, zowel naar de chemische samenstelling, dierexperimenteel, als de werkzaamheid en veiligheid van Mucuna pruriens bij mensen met de ziekte van Parkinson worden besproken. De gehanteerde zoekstrategie in deze brochure, redenen van in- of exclusie van studies en de methodologische kwaliteit van de besproken studies is in deze brochure niet beschreven.

Kwaliteit van de ingesloten studies

De kwaliteit van de ingesloten studies staat beschreven in Tabel 4. De RCT heeft een grote kans op vertekening van het gevonden effect. Dit betekent dat de gevonden uitkomst mogelijk niet overeenkomt met de werkelijkheid. In de niet-gecontroleerde studies is sprake van een hoog risico op bias. In geen van de studies was de gekozen patiëntengroep goed omschreven of werd duidelijkheid over zogenaamde 'loss to follow up' verkregen, m.a.w. van een deel van de patiënten is niet beschreven waarom ze gedurende de looptijd van de studie uitvielen. Daarnaast zijn de doses van gebruikte middelen en de meetmomenten waarop de effecten werden vastgesteld niet duidelijk omschreven in de studies.

Uitkomsten

Sommige uitkomsten waarin wij geïnteresseerd waren (zie het protocol in Bijlage 1) zijn niet bestudeerd in wetenschappelijke studies: effect bij 'de novo' patiënten, interactie met huidige medicatie, neurodegeneratief effect en interactie met huidige medicatie zijn niet in humane studies onderzocht.

Voor het verbreden van het 'therapeutisch window' en bijwerkingen hebben we resultaten gevonden, alhoewel de drie ingesloten studies hiervoor verschillende scores en schalen hanteerden. Er werden vijf verschillende instrumenten gebruikt voor het bepalen van parkinson symptomen: de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)^{13,14}, Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)¹³, Goetz rating scale¹³, Hoehn en Yahr scale¹⁴ en de Northwestern University Disability Scores (NUDS)¹⁵. De UPDRS en de Hoehn en Yahr scale worden het laatste decennium veel gebruikt in wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte van Parkinson. In alle ingesloten studies werden de bijwerkingen beschreven. Het verbreden van het 'therapeutisch window' werd in de drie gevonden studies beschreven. In Bijlage 3 staat een omschrijving van de verschillende meetinstrumenten en uitkomstmaten.

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van Mucuna pruriens bij mensen met Parkinson?

In de RCT van Katzenschlager¹³ werden drie behandelingen met elkaar vergeleken in een gerandomiseerde cross-over trial. Alle ingesloten deelnemers (n=9) kregen drie verschillende behandelingen en de volgorde waarin ze deze kregen aangeboden was willekeurig. De deelnemers waren dus hun eigen controle groep. De behandelingen die met elkaar werden vergeleken waren: 15 gram Mucuna pruriens (bevat 500 mg levodopa), 30 gram Mucuna pruriens (bevat 1000 mg levodopa) en 200/50 mg levodopa met carbidopa. Tussen de verschillende behandelingen zat een week tijd. In deze cross-

over trial werden de deelnemers één nacht opgenomen in het ziekenhuis, waarin vanaf middernacht gestopt werd met alle medicatie. Tijdens deze opname ontvingen deelnemers de drie verschillende middelen en werd in de ochtend (telkens op hetzelfde tijdstip) gekeken naar: de mogelijkheid van de deelnemer om 1 minuut stil te zitten, hoofdrekenen, een jas aantrekken en dicht te knopen, oppakken van een glas en water te drinken, en te lopen. Deze functies werden beoordeeld met de AIMS en de Goetz rating scale. Daarnaast werd de motorische functie bekeken met de UPDRS. Katzenschlager toont geen significante verschillen tussen de drie groepen op UPDRS score. Wel is de onset tijd bij Mucuna pruriens sneller dan bij levodopa 34.6 versus 68.5 min; $p = 0.021$). En waren de plasma scores van levodopa 110% hoger bij Mucuna pruriens dan bij levodopa. Een omschrijving van de plasma-scores wordt niet gegeven.

Ook op de AIMS score en de Goetz scale laat Katzenschlager geen verschillen zien tussen synthetische levodopa en 15 of 30 mg Mucuna pruriens ((gemiddelde AIMS score levodopa 8.0 (standaarddeviatie (SD) 3.2), 15 mg Mucuna pruriens 8.0 (SD 3.5), 30 gram Mucuna pruriens 8.0 (SD 3.3); deze resultaten zijn niet significant verschillend) (gemiddelde Goetz score (levodopa 2.0 (SD 0.5), 15 gram Mucuna pruriens 2.1 (SD 0.5), 30 gram Mucuna pruriens 1.9 (SD 0.4); deze resultaten zijn niet significant verschillend)).

De cohortstudie van de HP-200 study group ¹⁴ onderzocht bij 60 deelnemers met idiopathische Parkinson de werking van 33.33 gram levodopa, afkomstig uit Mucuna pruriens. Er was geen controlegroep. Van de 60 deelnemers, gebruikten 26 patiënten synthetische carbidopa/levodopa, maar stopten hiermee voordat ze behandeld werden met HP-200. De andere 34 deelnemers waren levodopa naïeve patiënten (patiënten die nog geen levodopa hadden gebruikt). Deelnemers kwamen voor onderzoek naar het ziekenhuis en kregen drie keer per dag een dosis Mucuna pruriens. De gemiddelde dosis voor de levodopa naïeve groep was 5 sachets HP-200 (± 2 sachets) versus 7 sachets HP-200 (± 3 sachets). De UPDRS en de Hoehn en Yahr stage werden bepaald op meetmomenten 2, 4, 8 en 12 weken na het starten van de medicatie. De Hoehn en Yahr stage verbeterde significant na 12 weken (baseline 2.5 ± 1 versus week 12: 1.6 ± 1 ($P=0.0001$)). Ook de UPDRS verbeterde significant na 12 weken therapie, (baseline 2.2 ± 1.5 versus week 12 1.1 ± 1.8 , $p=0.0001$). Er werd geen significant verschil in effect gemeten tussen de levodopa naïeve patiënten en de levodopa gebruikende patiënten, alhoewel de levodopa naïeve patiënten minder bijwerkingen hadden. Ondanks de gemeten resultaten, is bij het ontbreken van een controle groep het 'spontaan beloop' (hoe de ziekte zich zonder medicijnen zou gedragen) van de aandoening (optredende fluctuaties) of een placebo effect niet uit te sluiten.

De studie van Vayda ¹⁵ betreft een cohort van 33 mensen met de ziekte van Parkinson die maximaal 15 gram Mucuna pruriens vier maal daags gebruikten. In deze poeder zat

4,5 tot 5.5% levodopa per batch. Er was geen controlegroep. Tien deelnemers stopten na een paar dagen met het onderzoek; de redenen voor deze uitval waren niet beschreven. Deelnemers werden onderzocht in een academisch centrum tijdens een poliklinisch bezoek en ontvingen de behandeling met *Mucuna pruriens* gedurende vier weken tot 1 jaar. Het meetmoment waarop het eindpunt (effect) werd bepaald was dus voor elke deelnemer verschillend en is niet beschreven in de studie. Algehele morbiditeit (welke is gemaakt door de totaal score van de NUDS op te tellen bij de totale score aan lichamelijke symptomen bij elkaar op te tellen), lichamelijke symptomen (stijfheid, tremors, 'masker gelaat', bradykinesie, foot tapping, tred, pijn, overmatige talgproductie) en de (NUDS) werden aan het eind van de behandelperiode afgenomen. De NUDS score verbeterde significant (van baseline 18.39 ± 2.31 naar 9.60 ± 1.83 ($p < 0.01$)). Evenals de algehele morbiditeit (baseline 32.30 ± 3.35 naar 17.04 ± 3.12 ($P(0.001)$)) en de fysieke, zichtbare kenmerken (baseline 13.91 ± 1.26 naar 7.47 ± 1.42 ($p < 0.01$)).

In de RCT met registratienummer NCT02680977 van Pezzoli et al. heeft een Engels/Italiaanse onderzoeksgroep de werking van *Mucuna pruriens* onderzocht waarbij met behulp van een cross-over design zes behandelopties met elkaar zijn vergeleken. (1) levodopa + benserazide 3.5 ± 2 mg/kg; (2) *Mucuna pruriens* met een 3.5 keer hogere dosis dan levodopa + benserazide (17 g: levodopa 13.1 ± 1.1 mg/kg); (3) *Mucuna pruriens* in 5 keer hogere dosis dan levodopa + benserazide (24g: levodopa 18.5 ± 1.1 mg/kg); (4) levodopa zonder benserazide in dezelfde dosis als hoge dosis *Mucuna pruriens* (18.3 ± 1.0 mg/kg); (5) *Mucuna pruriens* + benserazide in dezelfde dosis als levodopa + benserazide (5g: levodopa 3.8 ± 0.2 mg/kg); (6) placebo. In Santa Cruz (Bolivia) werden 18 mensen met de ziekte van Parkinson ingesloten. Deze studie is afgerond. We hebben contact opgenomen met de primaire onderzoekers om de primaire data te verkrijgen, maar deze data is niet ontvangen. Resultaten van deze studie zijn gevonden in een abstract ingediend bij het 19de "Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders", maar er is geen peer reviewed wetenschappelijk artikel gevonden.¹⁷ Het abstract beschrijft enkel dat er significante verschillen zijn gevonden ten gunste van *Mucuna pruriens*, de grootte van het effect werd niet besproken. Het abstract laat zien dat hoge doses *Mucuna pruriens* een grotere verbetering van de UPDRSIII bewerkstelligde vergeleken met levodopa+ benserazide. Tevens was de latency 'on' (de periode totdat het medicijn werkt) periode korter bij gebruik van *Mucuna pruriens* en was full 'on' (de periode dat het medicijn werkt) langer. Dyskinesie werd milder met *Mucuna pruriens* vergeleken met levodopa. Er werden geen significante verschillen gevonden in het aantal bijwerkingen. Helaas werd het type of het aantal bijwerkingen niet vermeld in het abstract. Dit zal volgens de primaire onderzoekers vermeld worden in de volledige wetenschappelijke publicatie.

De andere RCT gaat van start in september 2017 en is opgezet door een Italiaanse onderzoeksgroep van Cilia et al. (deze onderzoeker was ook betrokken de studie van Pezzoli). Zij zullen de werking van *Mucuna pruriens* onderzoeken in een vergelijkende studie waarbij de controlegroep geen behandeling krijgt, in een Afrikaanse populatie (PACTR201611001882367). Van deze studie zijn nog geen resultaten bekend.¹⁸

GRADE

Volgens het GRADE systeem (zie methoden) werd per uitkomst een beoordeling gemaakt van het vertrouwen in het gevonden effect. Voor niet-gecontroleerde studies is geen GRADE systeem ontwikkeld. De resultaten gevonden in deze studies krijgen automatisch het label 'very low level of evidence' toegekend. Tabel 5 laat de GRADE beoordeling van de ingesloten studies zien. Ook voor alle overige uitkomsten gevonden in de RCT van Katzenschlager is de kwaliteit van het bewijs 'very low'. De lage kwaliteit van bewijs wordt met name veroorzaakt door het feit dat aan de RCT weinig patiënten deelnamen. Door dit lage aantal deelnemers kon het effect van *Mucuna pruriens* niet nauwkeurig bepaald worden (resultaten met brede betrouwbaarheidsintervallen). Van de RCT van Pezzoli et al., (NCT02680977) is alleen het abstract gevonden. In dit abstract zijn absolute of relatieve resultaten niet vermeld, het abstract spreekt alleen van significante en niet significante verschillen. De grootte van het effect is niet gerapporteerd.¹⁷

Wat is de wetenschappelijke onderbouwing voor een viertal claims?

Een uitgebreid overzicht is vinden in Tabel 6.

Claim 1. Mucuna pruriens remt mogelijk de progressie van ziekte van Parkinson

Deze claim werd besproken in het artikel van de Natura Foundation als "Mucunabonen (extracten) remmen mogelijk progressie van de ziekte".^{4,6} Latte et al.,⁶ stelden dat "de antioxidante werking mogelijk zorgt voor het vertragen van de ziekteprogressie". Om deze uitspraak te onderbouwen, werd verwezen naar dierexperimentele- en chemische studies¹⁹⁻²² Voor de claim dat *Mucuna Pruriens* de progressie van de ziekte van Parkinson ook bij mensen daadwerkelijk zou remmen, is er echter geen direct wetenschappelijk bewijs.

Claim 2. Mucuna pruriens versterkt de opname van synthetische levodopa

Deze claim werd besproken in het artikel van de Natura Foundation als "Mucunabonen (extracten) remmen mogelijk de progressie van de ziekte, versterken de opname en werking van synthetische levodopa."⁴ Om deze uitspraak te onderbouwen werd verwezen naar de studie van de HP-200 onderzoeksgroep.¹⁴ Dit betrof een niet-

gecontroleerde cohortstudie (zoals hierboven besproken), waarin het effect van *Mucuna pruriens* werd bestudeerd bij zowel levodopa naïeve patiënten als patiënten die in het verleden wel levodopa hadden gebruikt. Hierbij werd tussen deze twee groepen geen verschil gevonden in de mate van opname van synthetische levodopa bij het gebruik van *Mucuna pruriens*. Zoals eerder vermeld was deze humane studie van lage methodologische kwaliteit met een zeer laag vertrouwen in het gevonden effect. Voor een versterkte opname van synthetische levodopa bij het gebruik van *Mucuna Pruriëns* is er derhalve onvoldoende wetenschappelijk bewijs.

Claim 3. Mucuna pruriens werkt sneller, sterker en langer en heeft minder bijwerkingen dan syntehtetische levodopa/carbidopa

In de *investigator* brochure van Phytix wordt geconcludeerd, dat bij dierexperimentele studies (bij ratten en muizen) geen bijwerkingen werden gevonden en dat deze dierstudies een gunstig neuroprotectief effect laten zien. In zes andere artikelen werd deze claim ook onderzocht, waaronder in de hiervoor beschreven studies van Katzenschlager, Vayda, HP-200 en Pezzoli (NCT02680977).^{4,6, 13-15, 23,24} In de cross-over trial van Katzenschlager (met acht deelnemers) was het aantal waargenomen bijwerkingen niet significant verschillend na het gebruik van synthetische levodopa vs. *Mucuna pruriens*. Bijwerkingen waren bijvoorbeeld misselijkheid, pijn in de maag en darmen en duizeligheid.¹³ In de studie van Vayda ervoeren acht patiënten matig-ernstige tot ernstige bijwerkingen na het gebruik van *Mucuna pruriens*. Daarnaast vielen aan het begin van de studie tien patiënten uit, maar werden de redenen voor deze uitval niet beschreven. In de HP-200 studie ondervonden 12 patiënten bijwerkingen.¹⁴ Een vierde studie verwees naar het artikel van Vaidya en HP-200.^{14,15} Een vijfde studie citeerde enkele patiëntervaringen, waarbij sommige patiënten moesten stoppen met het gebruik van *Mucuna pruriens* vanwege maag-darmklachten en anderen minder bijwerkingen ervoeren dan van reguliere medicatie. Het aantal gebruikers van *Mucuna pruriens* op basis waarvan deze ervaringen zijn beschreven, werd niet vermeld.²⁴ Pezzoli meldt dat vier van de 14 deelnemers moesten stoppen met het dagelijks gebruik van *Mucuna pruriens* gedurende 16 weken vanwege tolerantieproblemen (deze informatie is verkregen na persoonlijk contact met de onderzoekers). Een zevende studie rapporteerde als enige over de eventuele effecten op de lange termijn. In hun dierstudie geven zij aan, dat er mogelijk een langetermijneffect is op symptoomvermindering en dat *Mucuna pruriens* een positief effect op gedrag heeft.²³

Hoewel er onderzoek is gedaan naar de snelheid van het optreden van effect en de bijwerkingen van *Mucuna pruriens*, blijft de interpretatie van deze resultaten lastig. De redenen voor uitval van de deelnemers tijdens gebruik van *Mucuna pruriens* in studieverband worden slecht gerapporteerd. Doordat voor zover bekend verschillen in werking en bijwerkingen tussen *Mucuna Pruriëns* en synthetische levodopa bij mensen met de ziekte van Parkinson nooit systematisch of gestandaardiseerd op een voldoende niveau zijn vergeleken, kunnen gunstiger effecten van *Mucuna Pruriëns* onvoldoende

worden onderbouwd.

Claim 4. Mucuna pruriens bevat naast levodopa andere stoffen verantwoordelijk voor de waargenomen verbeteringen

In de *investigator* brochure van Phytrix staat beschreven dat *Mucuna pruriens* bonen 3.5% tot 4.5% levodopa bevatten en dat deze natuurlijke vorm van levodopa chemisch gezien gelijk is aan de synthetische variant. Vier studies besteden aandacht aan deze vraag.^{6, 24, 25, 26} Latte verwees naar een andere studie van Manyam²⁵, welke studie beschrijft dat nicotine adenine dinucleotide (NAHD) en co-enzym Q10 aanwezig zijn in *Mucuna pruriens*.^{6, 25} In het artikel worden geen uitspraken gedaan over de werkzaamheid van deze stoffen in relatie tot de ziekte van Parkinson. Deze uitspraken worden wel gedaan in de studies van Poort²⁴ en Halkes²⁶, welke beide aangeven dat ook andere stoffen (zoals glutathion en polyfenolen) een positief effect op de ziekte van Parkinson kunnen veroorzaken.^{24, 26}

Er is onvoldoende bewijs dat er verbeteringen voor mensen met de ziekte van Parkinson kunnen worden toegeschreven aan andere stoffen in *Mucuna Pruriëns* dan levodopa.

Discussie

In dit rapport beschrijven we de werkzaamheid en veiligheid van *Mucuna pruriens* bij mensen met de ziekte van Parkinson. De werkzaamheid van *Mucuna pruriens* is uitgebreid onderzocht in dierexperimentele studies, maar helaas is weinig mensgebonden onderzoek uitgevoerd. Resultaten gevonden in dierexperimentele studies kunnen echter niet rechtstreeks naar humane situaties worden vertaald.^{7,8}

De twee niet-gecontroleerde cohort studies laten een verbetering van symptomen zien bij het gebruik van *Mucuna pruriens*, waarin geen vergelijking is gemaakt met het effect bij het gebruik van synthetische levodopa. In de RCT van Katzenschlager namen de klachten van mensen met de ziekte van Parkinson af na gebruik van *Mucuna pruriens*, maar de studie laat geen verschil in effect zien ten opzichte van synthetische levodopa. Ook in de niet-vergelijkende studies namen de klachten van mensen met de ziekte van Parkinson af na gebruik van *Mucuna pruriens*. Ondanks deze resultaten is bij het ontbreken van een controlegroep (niet behandelde deelnemers) het spontane beloop van de aandoening niet uit te sluiten, m.a.w. we kunnen niet uitsluiten dat een verschil tussen twee of meerdere metingen op verschillende momenten wordt veroorzaakt door natuurlijk optredende fluctuaties in het beloop van de aandoening of door een placebo-effect. Onderzoekers hebben bijvoorbeeld een verbeterde score op de UPDRS gemeten, maar zonder controlegroep is niet te bepalen, of dit verschil een effect is in de tijd of het effect van het middel. Daarnaast is door het ontbreken van een controlegroep ook een placebo-effect niet uit te sluiten. De drie gepubliceerde studies hebben belangrijke beperkingen met betrekking tot de validiteit van de studieopzet, onduidelijkheid over de meetmomenten en de precisie van het gevonden effect (kleine studiepopulaties).

Gerandomiseerde studies met voldoende deelnemers waarin zowel de werkzaamheid als de veiligheid van *Mucuna pruriens* wordt bestudeerd en wordt vergeleken met synthetische levodopa, zijn nodig om patiënten nog beter te kunnen informeren. Ook het systematisch en gestandaardiseerd bijhouden van bijwerkingen na gebruik van *Mucuna pruriens* is van belang, omdat het middel immers net als synthetische medicatie kan leiden tot bijwerkingen, wanneer het teveel of onjuist wordt gebruikt. De meest actieve onderzoekers op dit moment (Pezzoli en Cilia) zijn niet voornemens dergelijke onderzoeken ooit in Europa of in westers georiënteerde landen uit te voeren. Zij verklaarden (na persoonlijk contact): "Concerning potential trials in Europe, we do not think to run a similar trial in Western countries. This is because our aim is to provide an alternative source of levodopa for those PD individuals in low-income countries who cannot afford any marketed formulation of levodopa". Hun voornaamste doel is dus om met *Mucuna pruriens* een betaalbaar alternatief te bieden voor synthetische levodopa aan mensen met de ziekte van Parkinson die wonen in landen met een laag inkomen.

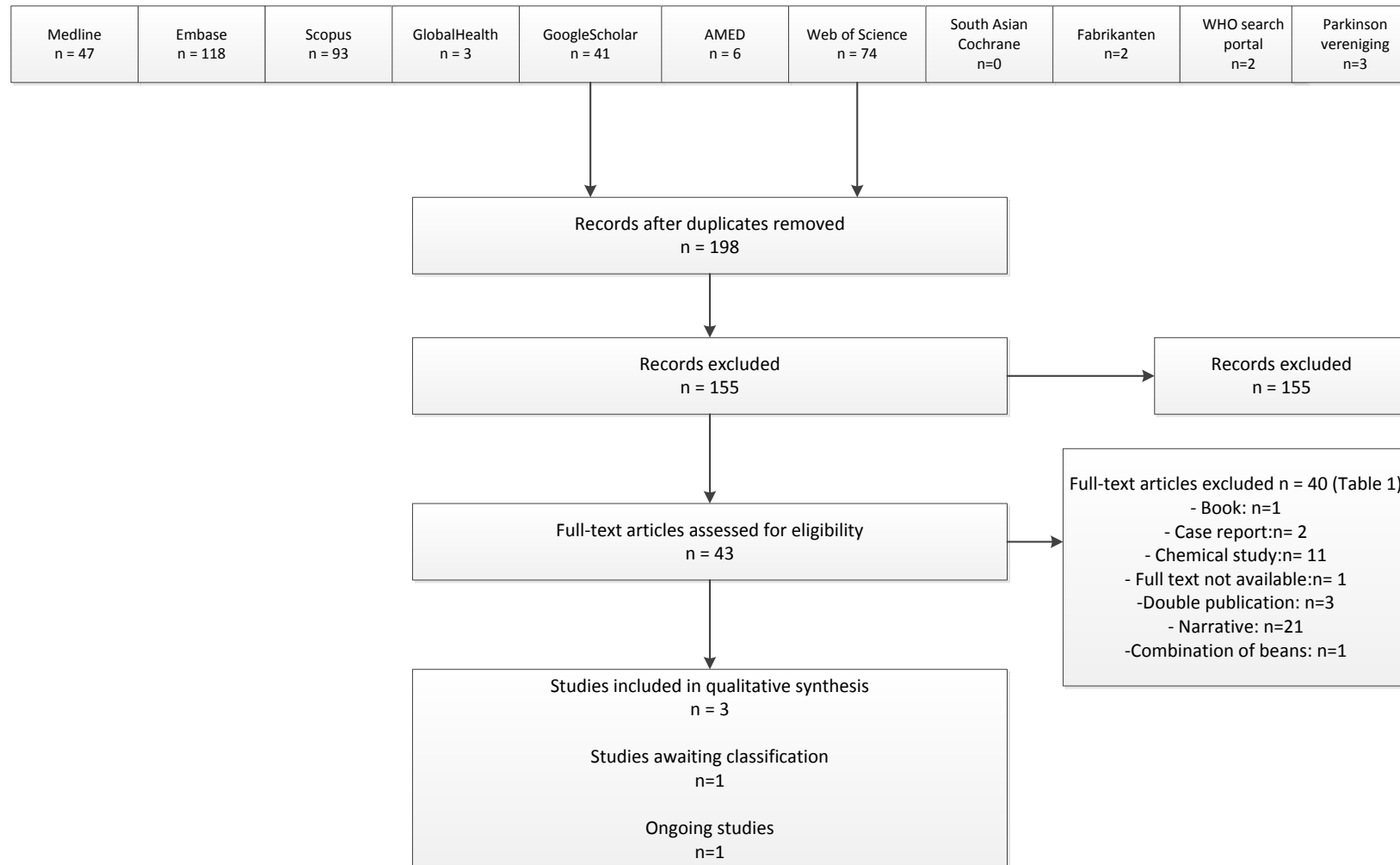
Wanneer neurologen, die mensen met de ziekte van Parkinson begeleiden, bij het gebruiken van *Mucuna pruriens* structureel en gestandaardiseerd informatie gaan bijhouden over langetermijneffecten en bijwerkingen in registers, kan dit voor de toekomst mogelijk een meerwaarde bieden.

Conclusie

Er is slechts beperkt onderzoek gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid van *Mucuna pruriens* bij mensen met de ziekte van Parkinson. Genoemde onderzoeken hebben een laag niveau van bewijs met een zeer laag vertrouwen in het gevonden effect (volgens GRADE). Een goed opgezette, goed uitgevoerde en goed gerapporteerde studie bij een voldoende aantal deelnemers is nodig om meer informatie over de werkzaamheid en veiligheid van *Mucuna pruriens* te geven. Daarnaast zouden studies naar mogelijkheden voor nieuwe curatieve of progressie-remmende middelen mogelijk uitkomst bieden aan mensen met de ziekte van Parkinson.

Figuren en Tabellen

Figuur 1. Prisma flow chart



Tabel 1. Uitgesloten studies met redenen voor exclusie (n=38)

Auteur	Titel	Reden exclusie
Auteur onbekend ²⁷	Velvet bean in Parkinson's disease	PDF niet beschikbaar
Phelps, 2012 ²⁸	Neurology: General Practice: The Integrative Approach Series	Boek
Gonzalez, 2016 ²⁹	The clinical effects of mucuna and green tea in combination with levodopa-benserazide in advanced Parkinson's disease: Experience from a case report	Case report
Nakamoto, 2013 ³⁰	Case of levodopa toxicity from ingestion of <i>Mucuna gigantea</i>	Case report
Bhat, 2007 ³¹	Agrobotanical, nutritional and bioactive potential of unconventional legume- <i>Mucuna</i>	Chemische studie
Aruna, 2012 ³²	Role of Matrabasti and Kapikacchu Beeja (<i>Mucuna pruriens</i> Seed) powder in Kampavata (Parkinson's disease)	Chemische studie
Jayaraj, 2012 ³³	An overview of parkinson's disease and oxidative stress: Herbal scenario	Chemische studie
Koh, 2016 ³⁴	Effects of soybean ingestion on pharmacokinetics of levodopa and motor symptoms of Parkinson's disease - In relation to the effects of <i>Mucuna pruriens</i>	Chemische studie
Kondo, 2011 ³⁵	Potential therapeutic application of <i>Mucuna pruriens</i> for Parkinson's disease	Chemische studie
Latte, 2010 ³⁶	L-Dopa deriving from the beans of <i>vicia faba</i> and <i>Mucuna pruriens</i> as a remedy for the treatment of Parkinson's disease. [German]	Chemische studie
Mahajani, 1998 ³⁷	Evaluation of 'HP200', a formulation of the natural source of levodopa from seed of <i>Mucuna pruriens</i> (Bak) for the treatment of Parkinson's disease	Chemische studie
Mohan, 2013 ³⁸	<i>Mucuna pruriens</i> seeds in treatment of Parkinson's disease: Pharmacological review	Verschillende typen bonen
Murthy, 2015 ³⁹	A comparative assessment of pharmacologically active principles and antioxidant activity of commonly occurring <i>mucuna</i> sps. In india.	Chemische studie
Mytri, 2012 ⁴⁰	Therapeutic potential of natural products in parkinson's disease	Chemische studie
B Pollen ⁴¹	<i>Mucuna pruriens</i> Seed Powder (5 lbs)	Chemisch
Brandabur, 2010 ⁴²	Complementary drug options for PD	Narrative
Champy, 2012 ⁴³	<i>Mucuna pruriens</i> efficacy in Parkison disease: Systematic approach of clinically observed synergy	Narrative
Damlo, 2007 ⁴⁴	AAN releases recommendations on treatment of Parkinson's disease	Narrative
Deokar, 2016 ⁴⁵	Phytochemistry and pharmacological activity of <i>Mucuna pruriens</i> : a review	Narrative
Fabrini, 2006 ⁴⁶	Drug Insight: New drugs in development for Parkinson's disease	Narrative

Kluger, 2014 ⁴⁷	Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: acupuncture, tai chi, and other treatments	Narrative
Lim, 2012 ⁴⁸	Mucuna pruriens	Narrative
Liu, 2006 ⁴⁹	Efficacy and safety of herbal medicines for idiopathic Parkinson's disease: A systematic review	Narrative
Mohan, 2000 ⁵⁰	Association of L-DOPA with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease	Narrative
Natarajan, 2012 ⁵¹	Review on "Mucuna" - The wonder plant	Narrative
Parikh, 2003 ⁵²	Experimental and clinical studies with Mucuna pruriens (Bak.) in Parkinson's disease	Narrative
Patil, 2012 ⁵³	Mucunapruriens: Phytopharmacological Review	Narrative
Privitera, 2014	Mucuna pruriens: A new strategy for Parkinson's disease treatment in Africa. An update	Narrative
Paul, 2015 ⁵⁴	Carphology by A Fo Ben	Narrative
Rabb, date unknown ⁵⁵	Parkinson's: an alternative approach	Narrative
Rahman, 2010 ⁵⁶	Herbal treatment of Parkinsonism: A review	Narrative
Reich, 2007 ⁵⁷	Practice parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidenced-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology	Narrative
Reich, 2010 ⁵⁸	Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology	Narrative
Singhal, 2003 ⁵⁹	Epidemiology and treatment of Parkinson's disease in India	Narrative
Sharma, 2014 ⁶⁰	Research and reviews: journal of pharmacology and toxicological studies	Narrative
Sjalek, 2012 ⁶¹	Neural development, a risky period	Narrative
Zesiewicz, 2009 ⁶²	Potential influences of complementary therapy on motor and non-motor complications in parkinsons disease	Narrative

Tabel 2. Evidence Tabellen van de ingesloten studies

Katzenschlager et al. 2004. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study.	
Methods	
Design	Randomised, controlled, double blind crossover trial
Source of funding and competing interest	The authors thank Phytrix, Munich, Germany (formerly CMI-Centers for Medical Innovation AG) for supplying the study drugs. Mr Charles Burnett provided an unrestricted grant supporting all expenses for this study. Competing interests: R Van der Giessen is an employee of Phytrix Ltd, Munich
Setting	Patients were admitted to the hospital for one night on the three occasions separated by one week.
Duration and follow-up	One day
Statistical analysis	Means, compared using Wilcoxon's non-parametric signed ranks test or paired samples t test, as appropriate.
Patient characteristics	
Eligibility criteria	Patients with idiopathic PD with: <ul style="list-style-type: none"> • motor fluctuations • disabling peak dose dyskinesias after each morning levodopa dose • with well-defined short duration (1.5–4 h) levodopa response. • required to have been stable on fixed doses of anti-parkinsonian treatment for a period of at least 1 month prior to starting the study.
Exclusion criteria	Current drug regime included slow-release formulations of levodopa, catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors, selegiline, anticholinergic drugs, or other drugs that could potentially interfere with gastric absorption (for example, antacids and anti-emetics). <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients showing signs of active psychosis or those on antipsychotic treatment, or patients with clinically relevant cognitive impairment, defined as a Mini Mental State Examination 8 score of less than 24.
Patient & disease characteristics	N=9 (one drop out on the first study day due to vomiting following ingestion of the first study medication; 30 g mucuna) Male/female: 4/5 Mean age: 62.2 (range 50-72) Mean disease duration (12.4 years (range 7-17) Mean Hoehn and Yahr stage, 'off': 3.5 (range 2.5-4) Mean levodopa dose daily: 572 mg (range 200-1000mg) prior to the trial. Other antiparkinson medicaitons: Amantadine (200mg): 2 patients Pergolide (mean 3.2 mg): 3 patients Ropinirole (18 mg): 1 patient

Cabergoline (6mg): 1 patient
 Pramipexole (1.4 mg): 1 patient

Interventions

Intervention group	<p>200 mg levodopa/50 mg decarboxylase inhibitor (carbidopa) as capsule formulation plus four sachets of placebo as a powder formulation closely resembling mucuna seed powder in consistency and flavour, dissolved in a glass of water, or:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ N 15 g, that is, two sachets of mucuna seed powder (containing 500 mg of levodopa) plus two sachets of placebo powder plus a placebo capsule identical in shape, colour, and taste to the LD/CD capsule, or: ○ N 30 g, that is, four sachets of mucuna seed powder (containing 1000 mg of levodopa) plus a placebo capsule.
Control group	<p>Cross over trial. Patients were randomised to the order of the days on which they would receive the three trial medications</p> <p>Patients received all treatments in this cross over trial.</p>

Results

Outcome 1	<p>UPDRS baseline</p> <p>Levodopa/Carbidopa (LD/CD) (SD): 49.8 (12.7)</p> <p>15 g Mucuna (SD): 49.5 (15.3) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>30 g Mucuna (SD): 46.9 (10.7) (difference with LD/CD: 0.046)</p> <p>Tapping baseline (Tapping speed, scale not specified):</p> <p>LD/CD (SD): 47.4 (11.0)</p> <p>15 g mucuna (SD): 44.0 (12.6) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>30 g mucuna (SD): 45.0 (13.6) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>Best UPDRS "on"</p> <p>LD/CD (SD) 15.4 (7.8)</p> <p>15 mg mucuna (SD): 15.5 (7.6) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>30 mg mucuna (SD): 15.5 (8.5) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>Best Tapping "on"</p> <p>LD/CD (SD) 75.5 (21.3)</p> <p>15 g mucuna (SD): 78.5 (21.3) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>30 g mucuna (SD): 79.1 (15.0) (difference with LD/CD: NS)</p> <p>Duration of full "on"</p> <p>LC/DC (SD) 147.4 (55.3)</p> <p>15 g mucuna (SD): 147.3 (30.5) (difference with LD/CD: NS) 30 g mucuna (SD): 204.0 (55.1) (difference with LD/CD: 0.021)</p> <p>Duration of full plus partial "on"</p> <p>LD/CD (SD): 232.0 (84.8)</p> <p>15 g mucuna (SD): 170.3 (38.0) (difference with LD/CD: 0.036)</p> <p>30 g mucuna (SD): 278.1 (53.9) (difference with LD/CD: 0.036)</p>
------------------	--

Time to full "on"

LD/CD (SD): 68.5 (29.0)

15 g mucuna (SD): 45.6 (30.4) (difference with LD/CD: 0.035)

30 g mucuna (SD): 34.6 (13.6) (difference with LD/CD: 0.021)

Time to beginning of "on"

LD/CD (SD): 54.6 (24.5)

15 g mucuna (SD): 27.8 (14.1) (difference with LD/CD: 0.012)

30 g mucuna (SD): 23.0 (11.5) (difference with LD/CD: 0.012)

(Time in minutes)

Mean AIMS score

LD/CD (SD): 8.0 (3.2)

15 g mucuna (SD): 8.6 (3.5) (difference with LD/CD: NS)

30 g mucuna (SD): 8.0 (3.3) (difference with LD/CD: NS)

Mean Goetz score

LD/CD (SD): 2.0 (0.5)

15 g mucuna (SD): 2.1 (0.5) (difference with LD/CD: NS)

30 g mucuna (SD): 1.9 (0.4) (difference with LD/CD: NS)

Adverse events

Patients on 15 g mucuna: mild dizziness (n=1)

Patients on 30 g mucuna: shortlasting (n=1), mild and shortlasting nausea (n=2)

Patients on LD/CD: mild and shortlasting nausea (n=2), mild gastric pain (n=1), mild dizziness (n=1)

No clinically relevant changes in haematology or biochemistry parameters were observed.

Limitations and other comments

Limitations

Included patients were those who were most responsive to their regular L-dopa regime. While randomization was done by a computer, it was also based on entry into the study.

HP 200 study group, An Alternative Medicine Treatment for Parkinson's Disease: Results of a Multicenter Clinical Trial HP-200 in Parkinson's Disease Study Group

Methods

Design

Uncontrolled cohort study, prospective

Source of funding and competing interest

Not specified

Setting

Jaslok Hospital and Medical Research Center, Sir J.J. Group of Hospitals of Grant Medical College, Hinduja National Hospital and Medical Research

	Center, Bombay, and Public Health Center Madas.
Duration and follow-up	12 weeks
Statistical analysis	Mean (SD) difference in Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score (reduction in the score indicates improvement) and Hoehn and Yahr stage.
Patient characteristics	
Eligibility criteria	Known idiopathic Parkinson's disease
Exclusion criteria	Patients with a past or present history of treatment with neuroleptic drugs, surgery for parkinsonism, severe head injury, cerebral infarction, or unstable cardiovascular, renal, hepatic, or pulmonary disease were excluded.
Patient & disease characteristics	<p>N= 60</p> <p>Male/Female: 46 (77%)/14 (23%)</p> <p>Age: 59± 9</p> <p>Duration of illness: 4.1± 3.4</p> <p>Levodopa naïve: 34 (56.7%)</p> <p>Carbidopa/levodopa treated: 26 (43.3%)</p> <p>Other PD medications</p> <p>Anticholinergics: 32 (53.3%)</p> <p>Amantadine: 9 (1.5%)</p> <p>Selegiline: 9 (1.5%)</p>
Interventions	
Intervention group	<p>Carbidopa/levodopa was discontinued in those who were taking the drug before entering the study (n=26). Other antiparkinson drugs were continued. HP-200 doses one sachet thrice daily and increased at week 2 and 4.</p> <p>HP-200 was prepared from the beans of <i>M. pruriens</i> and was supplied in the form of 7.5 g powder sachets. Adjustments to maintain levodopa content at 33.33 mg/g of HP-200 were undertaken by adjusting the amount of <i>Mucuna</i> endocarp powder in HP-200.</p> <p>The efficacy and adverse reactions were assessed at week 2, 4, 8, 12.</p>
Control group	No control group
Results	
Outcome	<p>UPDRS I: (mentation, behavior and mood)</p> <p>Baseline: 2.2 ±1.5 Week 12 1.1 ±1.8 (P=0.0001)</p> <p>UPDRS II: (activities of daily living)</p> <p>Baseline: 12.8 ±6.4 Week 12: 7.6±6.4 (P=0.0001)</p> <p>UPDRS III: (motor examination components)</p> <p>Baseline 18.2±8.1 Week 12 9.8 ±7.4 (P=0.0001)</p> <p>Hoehn an Yahr stage:</p> <p>Baseline: 2.5 ±1 Week 12: 1.6 ± 1 (P=0.0001)</p>

Limitations and other comments	
Limitations	Patient flow is not given. Patients are chosen from four hospitals, but the reason for choosing those patients is not described.
Vayda, 1978. Treatment of Parkinson's Disease with the cowhage plant – <i>Mucuna pruriens</i> Bak	
Methods	
Design	Uncontrolled cohort, prospective
Source of funding and competing interest	Not specified
Setting	Out-patient trials (does not require an overnight stay in the hospital or research clinic)
Duration and follow-up	Average duration of treatment was twenty weeks; Planned follow up: four weeks to one year.
Statistical analysis	Mean pre and post treatment overall morbidity index, Northwest University Disability Scale (NUDS) and physical sign scores assessed by two neurologists; high scores means extreme severity. T-test.
Patient characteristics	
Eligibility criteria	Parkinson's disease, exact criteria not given
Exclusion criteria	Patients who had other neurological manifestations or cardio-respiratory disorders or were on monoamine-oxidase inhibitors.
Patient & disease characteristics	N= 33, but ten did not continue the trial longer than 3 weeks Male/Female: 18 (78%)/5 (22%) Age: 53 (range 35 – 69) Mean disease duration: 3.3 years (range 6 months-10 years),
Interventions	
Intervention group	L-dopa was discontinued for six weeks before the powder was given to avoid a "carry over" effect. Fine powder made of seeds batches of 5 grams with 4.5 – 5.5% L-Dopa content 15 to 40 grams of <i>Mucuna pruriens</i> at start, was gradually increased while watching for side effects. Maximum dose was 15 g four times a day. Most patients received 40-50 g of powder a day. Duration of therapy: 4 weeks to one year.
Control group	No control group
Results	
Outcome 1	Overall morbidity (physical signs plus NUDS) Baseline 32.30 ±3.35 Endpoint 17.04±3.12 (P<0.001) Physical signs: Baseline: 13.91 ±1.26 Endpoint: 7.47±1.42 (p<0.01) NUDS:

Baseline: 18.39 ± 2.31 Endpoint: 9.60 ± 1.83 ($p < 0.01$)

Side effects:

Mild giddiness: 2 patients

Mild Sweating: 2 patients

Mild Flatulence: 1 patient

Mild Diarrhoea: 1 patient

Moderate Dry mouth: 1 patient

Mild Rask and Pruritus: 1 patient

Moderate Blue-black urine: 1 patient

10 patients did not continue the trial for longer than three weeks.

Limitations and other comments

Limitations

High risk of bias because of high level ($n=10$) of drop outs (reason not described). Patient selection and place of study not described.

Tabel 3. Evidence tabellen van de lopende en nog niet gepubliceerde studies

Study awaiting classification: Pezzoli, 2016; Mucuna pruriens Therapy in Parkinson's Disease NCT02680977 ^{1,2}	
Methods	
Design	<p>RCT</p> <p>“The design included two parts:</p> <p>1) is a double-blind assessment of efficacy and safety of a single suprathreshold dose of MP in 18 patients with advanced PD as compared to marketed Madopar and to galenic Levodopa without DDCl;</p> <p>2) 14 patients were randomised to receive MP and local Levodopa/Carbidopa in a crossover design over a period of 16-weeks (8-week each treatment)” [Personal communication]</p>
Source of funding and competing interest	ASST Gaetano Pini-CTO
Setting	Bolivia
Start date	February 2016
Statistical analysis	Not specified, sample size 18
Patient characteristics	
Eligibility criteria	<p>(a) Clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease according to the United Kingdom</p> <p>(b) Brain Bank criteria, defined by the presence of at least two of the cardinal signs of</p> <p>(c) the disease (resting tremor, bradykinesia, rigidity) without any other known cause of parkinsonism.</p> <p>(d) Sustained response to levodopa and presence of motor fluctuations for at least 1 h every day during waking hours, defined as predictable wearing-off, unpredictable ON-OFF fluctuations and sudden OFF periods.</p> <p>(e) Patients had to receive optimum LD+DDCl, be stable for at least 30 days before baseline assessment.</p> <p>(f) Availability to written informed consent</p>
Exclusion criteria	<p>(a) Cognitive impairment according to Mini-Mental State Examination < 26/30</p> <p>(b) Clinically significant psychiatric illness, including psychosis, major depression and addiction disorders (including compulsive levodopa intake).</p> <p>(c) Hoehn and Yahr stage of 5/5 in the medication-OFF state</p> <p>(d) Severe, unstable medical conditions (i.e. unstable diabetes mellitus, moderate to severe renal or hepatic impairment, neoplasms)</p> <p>(e) Risk of pregnancy</p>
Patient & disease	Parkinson's disease.

characteristics
Interventions

Intervention group	Other: MP+DDCI Other: MP-Equivalent Other: MP-Low Other: Placebo
---------------------------	---

Control group	Drug: LD+DDCI Drug: LD-DDCI
----------------------	--------------------------------

Results

Outcome 1	<p>Compared to LD+BZ, treatment with high-dose MP induced larger improvement of UPDRSIII at 90' ($p=0.037$) and 180' ($p=0.001$). Latency to ON was shorter ($p=0.008$), full ON was longer ($p<0.001$) and dyskinesias were milder ($p=0.021$) after MP than LD+BZ.</p> <p>The frequency of overall adverse events after MP was not significantly different than after LD+BZ (11% vs. 39%; $P=0.121$) and was significantly lower after the same dose of LD without DDCI (66.7%; $P=0.002$).</p> <p>"The results are about to be published on a peer-reviewed journal (still awaiting for final acceptance after minor revisions) and shows that single-dose MP is safe and effective, non-inferior to dispersible Madopar and similar to galenic Levodopa (with less adverse events)". [Personal communication].</p>
------------------	--

Outcome 2	<p>"Concerning the second part of the study in Bolivia, 14 patients were randomised to receive MP and local Levodopa/Carbidopa in a crossover design over a period of 16-weeks (8-week each treatment). The analyses had just been completed and we submitted a late-breaking abstract to the MDS congress in Vancouver. Briefly, efficacy measures were overall similar between the two treatments, although some patients on MP experienced shortening of ON duration during the study with increased OFF time and dropped out. Chronic intake of MP powder was not tolerated in 4 patients who dropped out". [Personal communication].</p>
------------------	---

Limitations and other comments

Limitations	No peer reviewed article found, methods in abstract and trial register are limited described. Unclear risk of bias for selection bias, allocation concealment and blinding.
--------------------	---

Ongoing study: Cilia, 2017; *Mucuna pruriens* in Parkinson disease: an international clinical trial
PACTR201611001882367

Methods

Design	RCT
---------------	-----

Source of funding and competing interest	Fondazione Grigioni per il Morbo di Parkinson
---	---

Setting	Ghana and Zambia
Start date	04-09-2017
Statistical analysis	Not specified, sample size 70.
Patient characteristics	
Eligibility criteria	(a) diagnosis of idiopathic PD according to UK Brain Bank criteria (b) newly diagnosed PD within the past 2 years; (c) never treated with levodopa or treated for 6 months during the disease course but levodopa discontinued since at least 3 months (d) age 30 years.
Exclusion criteria	(a) signs of cognitive impairment (according to DSM-IV-TR criteria or MMSE \geq 26) limiting the availability for a written informed consent; (b) clinically significant psychiatric illness (e.g. severe depression or psychosis); (c) Hoehn and Yahr stage 5/5; (d) severe, unstable medical conditions (e.g. neoplasms; unstable diabetes mellitus; heart, renal or liver failure); (e) pregnancy.
Patient & disease characteristics	Idiopathic Parkinson's disease.
Interventions	
Intervention group	Mucuna pruriens (dose not specified)
Control group	Levodopa/Benserazide 200+50mg
Results	
Outcome 1	Summary index of the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) quality-of-life scale
Limitations and other comments	
Limitations	We cannot report limitations of this study yet, since the study has not been started (planned date: September 2017).

Tabel 4. Kwaliteit van de geïncludeerde studies

Cochrane Risk of Bias (vertaald)								
	Randomisatie gewaarborgd	Randomisatie volgorde niet bekend bij onderzoekers en behandelaars	Participanten en personeel geblindeerd	Analist/onderzoeker geblindeerd	Data incompleet			
Katzenschlager, 2004	-	-	+	+	+			
MINORS (vertaald)								
	Duidelijk omschreven doel	Alle opeenvolgende patiënten geïncludeerd	Data zijn prospectief (van te voren bedacht) verzameld	Klinisch relevant eindpunt	Uitkomst is op gestandaardiseerde manier gemeten	Juiste follow up periode	Minder dan 5% uitgevallen deelnemers	Studie grootte is van te voren berekend.
Vayda, 1978	+	?	+	?	-	?	-	-
HP 200 study group, 1995	+	?	+	+	-	?	?	-

X: niet relevant voor studie type. + laag risico op bias, – hoog risico op bias, ? onbekend risico op bias.

- Randomisatie: patiënten zijn op basis van toeval in een behandel of controle groep terechtgekomen.
- Blinding: patiënt, onderzoeker of behandelaar weet niet welke behandeling een patiënt heeft ontvangen.
- Data incompleet: Niet van alle patiënten is alle informatie aanwezig.
- Opeenvolgende patiënten geïncludeerd: Alle patiënten die binnenkwam en zijn geïncludeerd, er zijn geen patiënten 'gekozen' uit een serie.
- Studiegrootte van te voren bekend: Er is voor het onderzoek uitgerekend hoeveel patiënten van belang zijn voor het aantonen van een verschil in de studie.

Tabel 5. GRADE beoordeling per uitkomst

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal deelnemers		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Studie kwaliteit	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Mucuna pruriens	Levodopa		
UPDRS										
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	zeer ernstig ^c	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,d,e,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
2	niet-gecontroleerde studies						93	0	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Hoehn and Yahr Stage										
1	niet-gecontroleerde studies						60	0	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Overall morbidity										
1	niet-gecontroleerde studies						33	0	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Physical signs										
1	niet-gecontroleerde studies						33	0	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
NUDS										
1	niet-gecontroleerde studies						33	0	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal deelnemers		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Studie kwaliteit	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Mucuna pruriens	Levodopa		
Tapping Baseline										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Best UPDRS "on"										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Best Tapping "on"										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Duration of full "on"										
2	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,d,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Duration of full plus partial "on"										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Time to full "on"										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK
Time to beginning of "on"										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8 ^g	8 ^g	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

		ernstig ^a								
Mean AIMS score										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8	8	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal deelnemers		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Studie kwaliteit	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Mucuna pruriens	Levodopa		
Mean Goetz score										
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^{b,c,f}	niet gevonden	8	8	⊕○○○ ZEER LAAG	BELANGRIJK

- a. Hoog risico op selectie bias. Randomisatie was door een computer uitgevoerd, maar was gebaseerd op volgorde waarin de deelnemers langskwamen bij de arts
- b. Laag aantal deelnemers
- c. Hoge standaardfout
- d. Geen effect grootte gerapporteerd
- e. Aantal benodigde deelnemers was niet van te voren berekend
- f. Selectie van deelnemers en plaats van onderzoek niet bekend
- g. Cross-over trial

Tabel 6. Overzicht onderbouwing claims

Mucuna pruriens:

1. Remt mogelijk de progressie van de ziekte van Parkinson;
2. Versterkt de opname van synthetische levodopa;
3. Werkt sneller, sterker en langer en heeft minder bijwerkingen dan synthetische middelen (levodopa/carbidopa);
4. Bevat naast levodopa andere stoffen verantwoordelijk voor de waargenomen verbeteringen.

		Claim 1	Claim 2	Claim 3	Claim 4
Latté KP, 2008	Overzichtsartikel/ expert opinion	“Mogelijk zou door antioxiderende werking progressie van de ziekte vertragen” Geen onderbouwing met humane studies. Wel aanwijzingen uit dierstudies.	Niet onderzocht	“De bijwerkingen waren in de studie bij dieren en bij mensen met M. pruriens extracten waren minder sterk geprononceerd dan bij synthetische levodopa”. Geen onderbouwing met humane studies. Wel aanwijzingen uit dierstudies.	“NADH en Coenzym Q10, hebben mogelijk een positief effect op Parkinson”
Natural Standard professional monograph, 2012	Artikel niet vindbaar				
Misra L, 2007	Artikel is aankondiging van nieuwe studie.	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Misra L, 2004	Chemisch	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Manyam BV, 2004(b)	Dierstudie	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	“NADH en coenzyme Q-10 waren in significante hoeveelheden Mucuna pruriens aanwezig.”
Tripathi YB, 2002	Chemisch	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht

Halkes SB, 2010	Chemisch	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	“ook andere inhoudsstoffen lijken een bijdrage te leveren.”
Mayam, 2004 (a)	Dierstudie	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht
HP 200 study group, 1995*	Cohort, N=60	Niet onderzocht	MP groep werd vergeleken met een met synt levodopa + MP behandelde groep. Geen significant e verschillen tussen de groepen in Hoehr en yahr stage, UPDRS score.	“Misselijkheid werd gerapporteerd in 7 patiënten, overgeven in 1 en abdominale pijn in 4 patiënten”	Niet onderzocht
Katzenschlager R, 2004*	RCT, N=9	Niet onderzocht	Niet onderzocht	“bijwerkingen waren gelijk in onze studie.”	Niet onderzocht
Vayda AB, 1978*	Cohort N=33	Niet onderzocht	Niet onderzocht	“Het poeder werd goed getolereerd bij de meerderheid van de patiënten, 8 patiënten hadden milde bijwerkingen”	Niet onderzocht
Poort, 2010	Patiënt perspectief	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Patiënten: - Enkel patiënten stoppen na maag-darmklachten maar het is niet bekend of deze gerelateerd zijn aan het gebruik van M. pruriens; - aantal patiënten ervaart minder bijwerkingen	Behalve levodopa bevatten de bonen tetrahydroisochinolinen, noradrenaline en misschien ook tryptaminederivaten zoals serotonine, die als neurotransmitters bij overdracht van signalen binnen de hersenen betrokken zijn.
Nagashayana N, 2000	Cohort N=18, studie gaat over combinatie van bonen	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht
Lieu CA, 2010	Dierstudie	Niet onderzocht	Niet onderzocht	“Mucuna pruriens alleen kan een significant lange-termijn effect hebben” Geen onderbouwing met humane studies, wel dier studie.	Niet onderzocht
Hinz M, 2011	Case study	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht	Niet onderzocht

**Studie ook ingesloten in literatuuroverzicht*

Bijlagen

Bijlage 1. Protocol literatuuroverzicht

“The effectiveness and safety of *Mucuna pruriens* and its use for Parkinson Disease: a systematic review”

Literatuursearch

We starten met het maken van een database met alle typen publicaties, die gaan over de werkzaamheid en veiligheid van *Mucuna pruriens* (seeds/beans) bij de ziekte van Parkinson. Hiervoor zullen de volgende bronnen worden gebruikt:

- Electronische databases:
 - MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Prospective Trialregisters (via WHO Search Portal).
 - Deze zoekactie zal worden uitgevoerd zonder datum of taalrestrictie.
- Experts:
 - Studies in India, via the South Asian Cochrane Centre.
 - ‘Ruwe data’ verkregen via *Mucuna* Projectgroep van experts uit het veld
 - Patiënten ervaringen met *Mucuna pruriens* (Duitsland/Nederland) via De *Mucuna* Projectgroep.
 - Hiervoor kan indien gewenst een interviewronde worden gehouden.

Selectie

De selectie zal bestaan uit twee fasen. In de eerste fase worden de zoekresultaten gescreend op relevantie aan de hand van titel en abstract. De potentieel relevante artikelen worden full-tekst opgevraagd en beoordeeld aan de hand van nog op te stellen in- en exclusie criteria.

De volgende uitkomsten zijn in elk geval van belang om te includeren:

- Pharmacological profile:
 - In relation to therapeutically active constituents: stability and quality of the constituents, stability and quality of marker substances.
 - Pharmacokinetics: absorption, distribution, metabolism and excretion after administration.
- Pharmacodynamics: biochemical and physiological effects after administration.
- Difference between powdered and extract MP formulas.
- Stabilising effect on Parkinsons Disease (PD)

- Neuroprotective effect on PD
- Neuroregenerative effect on PD
- Effect on 'de novo' patients
- Broadening of therapeutic window for PD
- Possible side effects
- Interaction with regular medicine, both possible side effects and enhancement of efficacy of regular medicine

Data-extractie

Auteurs, publicatiedatum, design, onderzoeksvraag, onderzochte populatie (geslacht/leeftijd), stadium aandoening, soort interventie (seeds/beans), dosering, resultaten/conclusie.

Methodologische kwaliteit

De methodologische kwaliteit van de ingesloten literatuur zal worden beoordeeld aan de hand van de daartoe behorende checklist:

- Systematic reviews met AMSTAR criteria
- Gerandomiseerde clinical trials met Cochrane Risk of Bias tool
- Observatoneel interventie onderzoek met een voor NRS (non-randomised studies) aangepaste versie van de Cochrane Risk of Bias tool.

Beoordeling kwaliteit van de evidence (GRADE)

Indien mogelijk, zal de kwaliteit van de totale body of evidence beoordeeld worden aan de hand van het GRADE systeem. Hierbij wordt per uitkomst(categorie) een beoordeling gemaakt van het vertrouwen in het gevonden effect, d.w.z. de mate van vertrouwen dat het, op de afzonderlijke studies gebaseerde, gepoolde effect overeenkomt met het werkelijke effect. Een hoge mate van vertrouwen geeft maakt de gevonden evidence van hoge kwaliteit. Naast de methodologische kwaliteit van de afzonderlijke studies speelt in deze beoordeling ook mee of de onderzoeksvraag direct dan wel indirect beantwoord wordt, de resultaten van de afzonderlijke studies consistent zijn, de precisie van het geschatte effect (breedte betrouwbaarheidsinterval) en hoe compleet de evidence is (aanwezigheid van publicatiebias).

Rapportage

Er zal een review geschreven worden met daarin de belangrijkste bevindingen, conclusie en discussie. De voertaal van het review en de evidence tabellen zal Engelstalig zijn. Bovendien zal het eindproduct indien wenselijk worden aangeboden ter publicatie aan een biomedisch wetenschappelijk tijdschrift.

Samenstelling van de betrokken onderzoeksgroep

De kern van de onderzoeksgroep zal worden gevormd door:

- Dr. Lotty Hooft, adjunct directeur Cochrane Netherlands (projectleider);
- Drs. Pauline Heus, stafid Cochrane Netherlands
- Drs. René Spijker, informatie specialist Cochrane Netherlands
- Prof. dr. Rob Scholten, directeur Cochrane Netherlands

Verder zal het projectteam worden uitgebreid met (inter)nationale experts uit relevantie klinische vakgebieden. Gedacht wordt aan een multidisciplinaire groep met o.a. neurologen, patiënten of Parkinsonverpleegkundigen.

Samenwerkingsverbanden

Cochrane Netherlands is hét centrum in Nederland als het gaat om het schrijven van systematische literatuuroverzichten (systematic reviews). Dit betreft niet alleen literatuuroverzichten van therapeutische interventies, maar ook reviews over de diagnostische waarde van tests en reviews van observationeel onderzoek, zoals het vaststellen van potentiële ernstige bijwerkingen (“harm”) van bepaalde interventies.

Cochrane Netherlands heeft door haar onafhankelijke positie en haar deelname aan The Cochrane Collaboration een uitstekende reputatie. Cochrane Netherlands beschikt over hooggekwalificeerde wetenschappelijke medewerkers die uitgebreide expertise hebben met betrekking tot de evidence-based medicine werkwijze en de methodologie van systematische reviews.

Cochrane Netherlands heeft tevens toegang tot een uitgebreid nationaal en internationaal netwerk van zowel innoverende en gerenommeerde methodologen als medisch-inhoudelijke experts en werkt met velen van hen intensief samen. De inbreng van deze experts waarborgt de validiteit, geloofwaardigheid en toepasbaarheid van de uit te voeren reviews. Het projectteam zal daarom worden uitgebreid met (inter)nationale experts, zoals het South Asian Cochrane Centre, experts uit andere relevante (klinische) vakgebieden en tevens zullen patiënten ervaringen worden meegenomen.

Bijlage 2. Zoekstrategieën

Embase Classic+Embase 1947 to 2016 September 14

#	Searches	Results
1	exp velvet bean/	423
2	("Atmagupta" or "Carpogon" or "Chitedze" or "Cowage-seed" or "Copenhage" or "Cowitch" or "Dolichos-pruriens" or "Kapikachu" or "Macranthus-cochinchinens*" or "Mucuna-aterrima" or "Mucuna-atrocarpa" or "Mucuna-axillaris" or "Mucuna-bernieriana" or "Mucuna-capitata" or "Mucuna-cochinchinensis" or "Mucuna-deeringiana" or "Mucuna-esquirolii" or "Mucuna-hassjoo" or "Mucuna-hirsuta" or "Mucuna-luzoniensis" or "Mucuna-lyonii" or "Mucuna-martinii" or "Mucuna-minima" or "Mucuna-nivea" or "Mucuna-pruriens" or "Mucuna-prurita" or "Mucuna-sericophylla" or "Mucuna-utilis" or "Mucuna-velutina" or "Negretia-mitis" or "Stizolobium-aterrimum" or "Stizolobium-atropurpureum" or "Stizolobium-capitatum" or "Stizolobium-cochinchinense" or "Stizolobium-deeringianum" or "Stizolobium-niveum" or "Stizolobium-pruriens" or "Stizolobium-prurimum" or "Stizolobium-utile" or "Stizolobium-velutinum" or "Yerepe" or "Banana-bean" or "Kapikacchu" or "velvet bean" or "lyon bean" or "lacuna bean").ti,ab,kw,hw.	665
3	1 or 2	665
4	Parkinson disease/	119011
5	parkinson*.ti,ab,kw,hw.	167134
6	antiparkinson.ti,ab,kw,hw.	8506
7	4 or 5 or 6	170250
8	3 and 7	118

Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

#	Searches	Results
1	("Atmagupta" or "Carpogon" or "Chitedze" or "Cowage-seed" or "Copenhage" or "Cowitch" or "Dolichos-pruriens" or "Kapikachu" or "Macranthus-cochinchinens*" or "Mucuna-aterrima" or "Mucuna-atrocarpa" or "Mucuna-axillaris" or "Mucuna-bernieriana" or "Mucuna-capitata" or "Mucuna-cochinchinensis" or "Mucuna-deeringiana" or "Mucuna-esquirolii" or "Mucuna-hassjoo" or "Mucuna-hirsuta" or "Mucuna-luzoniensis" or "Mucuna-lyonii" or "Mucuna-martinii" or "Mucuna-minima" or "Mucuna-nivea" or "Mucuna-pruriens" or "Mucuna-prurita" or "Mucuna-sericophylla" or "Mucuna-utilis" or "Mucuna-velutina" or "Negretia-mitis" or "Stizolobium-aterrimum" or "Stizolobium-atropurpureum" or "Stizolobium-capitatum" or "Stizolobium-cochinchinense" or "Stizolobium-deeringianum" or "Stizolobium-niveum" or "Stizolobium-pruriens" or "Stizolobium-prurimum" or "Stizolobium-utile" or "Stizolobium-velutinum" or "Yerepe" or "Banana-bean" or "Kapikacchu" or "velvet bean" or "lyon bean" or "lacuna bean").ti,ab,kf.	292
2	Mucuna/	143
3	1 or 2	316

4	exp Parkinsonian Disorders/	66131
5	parkins*.ti,ab,kf.	92129
6	4 or 5	101889
7	3 and 6	47

Web of Science

#5	#4 AND #3	(74)
#4	TS=parkinson*	(131199)
#3	#2 OR #1	(1027)
#2	TI=("Atmagupta" OR "Carpogon" OR "Chitedze" OR "Cowage-seed" OR "Copenhage" OR "Cowitch" OR "Dolichos-pruriens" OR "Kapikachu" OR "Macranthus-cochinchinens*" OR "Mucuna-aterrima" OR "Mucuna-atrocarpa" OR "Mucuna-axillaris" OR "Mucuna-bernieriana" OR "Mucuna-capitata" OR "Mucuna-cochinchinensis" OR "Mucuna-deeringiana" OR "Mucuna-esquirolii" OR "Mucuna-hassjoo" OR "Mucuna-hirsuta" OR "Mucuna-luzoniensis" OR "Mucuna-lyonii" OR "Mucuna-martinii" OR "Mucuna-minima" OR "Mucuna-nivea" OR "Mucuna-pruriens" OR "Mucuna-prurita" OR "Mucuna-sericophylla" OR "Mucuna-utilis" OR "Mucuna-velutina" OR "Negretia-mitis" OR "Stizolobium-aterrimum" OR "Stizolobium-atropurpureum" OR "Stizolobium-capitatum" OR "Stizolobium-cochinchinense" OR "Stizolobium-deeringianum" OR "Stizolobium-niveum" OR "Stizolobium-pruriens" OR "Stizolobium-prurimum" OR "Stizolobium-utile" OR "Stizolobium-velutinum" OR "Yerepe" OR "Banana-bean" OR "Kapikacchu" OR "velvet bean" or "lyon bean" or "lacuna bean")	(441)
#1	TS=("Atmagupta" OR "Carpogon" OR "Chitedze" OR "Cowage-seed" OR "Copenhage" OR "Cowitch" OR "Dolichos-pruriens" OR "Kapikachu" OR "Macranthus-cochinchinens*" OR "Mucuna-aterrima" OR "Mucuna-atrocarpa" OR "Mucuna-axillaris" OR "Mucuna-bernieriana" OR "Mucuna-capitata" OR "Mucuna-cochinchinensis" OR "Mucuna-deeringiana" OR "Mucuna-esquirolii" OR "Mucuna-hassjoo" OR "Mucuna-hirsuta" OR "Mucuna-luzoniensis" OR "Mucuna-lyonii" OR "Mucuna-martinii" OR "Mucuna-minima" OR "Mucuna-nivea" OR "Mucuna-pruriens" OR "Mucuna-prurita" OR "Mucuna-sericophylla" OR "Mucuna-utilis" OR "Mucuna-velutina" OR "Negretia-mitis" OR "Stizolobium-aterrimum" OR "Stizolobium-atropurpureum" OR "Stizolobium-capitatum" OR "Stizolobium-cochinchinense" OR "Stizolobium-deeringianum" OR "Stizolobium-niveum" OR "Stizolobium-pruriens" OR "Stizolobium-prurimum" OR "Stizolobium-utile" OR "Stizolobium-velutinum" OR "Yerepe" OR "Banana-bean" OR "Kapikacchu" OR "velvet bean" or "lyon bean" or "lacuna bean")	(1,027)

Scopus

#	Searches	Results
	(TITLE-ABS-KEY ("Atmagupta" OR "Carpogon-capitatus" OR "Carpogon- niveus" OR "Carpopogon-atropurpureum" OR "Carpopogon-capitatum" OR "Carpopogon-capitatus" OR "Carpopogon- niveum" OR "Chitedze" OR "Cowage-seed" OR "Cowhage" OR "Cowitch" OR "Dolichos-pruriens" OR "Kapikachu" OR "Macranthus-cochinchinensis" OR "Marcanthus-cochinchinense" OR "Mucuna- aterrima" OR "Mucuna-atrocarpa" OR "Mucuna-axillaris" OR "Mucuna- bernieriana" OR "Mucuna-capitata" OR "Mucuna-cochinchinensis" OR "Mucuna-deeringiana" OR "Mucuna-esquirolii" OR "Mucuna-hassjoo" OR "Mucuna-hirsuta" OR "Mucuna- luzoniensis" OR "Mucuna-lyonii" OR "Mucuna-martinii" OR "Mucuna- minima" OR "Mucuna-nivea" OR "Mucuna-pruriens" OR "Mucuna- prurita" OR "Mucuna-sericophylla" OR "Mucuna-utilis" OR "Mucuna- velutina" OR "Negretia-mitis" OR "Stizolobium-aterrimum" OR "Stizolobium-atropurpureum" OR "Stizolobium-capitatum" OR "Stizolobium-cochinchinense" OR "Stizolobium-deeringianum" OR "Stizolobium-niveum" OR "Stizolobium- pruriens" OR "Stizolobium-prurimum" OR "Stizolobium-utile" OR "Stizolobium-velutinum" OR "Yerepe" OR "Banana- bean" OR "Kapikacchu" OR "velvet bean" OR "lyon bean" OR "lacuna bean")) AND (TITLE-ABS-KEY (parkinson*))	93

Google scholar

Searches	Results
("velvet beam" "mucuna puriens" "lyon bean") AND parkinson	41

Global index medicus (<http://www.globalhealthlibrary.net/php/index.php>)

Searches	Results
parkinson* AND ("Atmagupta" or "Carpogon" or "Chitedze" or "Cowage-seed" or "Cowhage" or "Cowitch" or "Dolichos-pruriens" or "Kapikachu" or "Macranthus-cochinchinens*" or Mucuna or "Negretia-mitis" or "Stizolobium- aterrimum" or "Stizolobium- atropurpureum" or "Stizolobium- capitatum" or "Stizolobium- cochinchinense" or "Stizolobium- deeringianum" or "Stizolobium- niveum" or "Stizolobium-pruriens" or "Stizolobium-prurimum" or "Stizolobium-utile" or "Stizolobium- velutinum" or "Yerepe" or "Banana- bean" or "Kapikacchu" or "velvet bean" or "lyon bean" or "lacuna bean")	3

AMED (Ebscohost)

TX (Parkinson*) AND TX ("Atmagupta" or "Carpogon" or "Chitedze" or "Cowage-seed" or "Cowhage" or "Cowitch" or "Dolichos-pruriens" or "Kapikachu" or "Macranthus-cochinchinens*" or "Mucuna" or "Negretia-mitis" or "Stizolobium-aterrimum" or "Stizolobium-atropurpureum" or "Stizolobium-capitatum" or "Stizolobium-cochinchinense" or "Stizolobium-deeringianum" or "Stizolobium-niveum" or "Stizolobium-pruriens" or "Stizolobium-prurimum" or "Stizolobium-utile" or "Stizolobium-velutinum" or "Yerepe" or "Banana-bean" or "Kapikacchu" or "velvet bean" or "lyon bean" or "lacuna bean")	6
---	---

Bijlage 3. Meetinstrumenten en uitkomstmaten

UPDRS

De Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is een vragenlijst die in 6 domeinen (psychisch, ADL, motorische evaluatie, complicatie van therapie, Hoen en Yahr classificatie en Schwab and England ADL schaal) symptomen en klachten van de ziekte van Parkinson beoordeeld. Een hogere score laat meer symptomen zien.

AIMS

De Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS) is een 5-punts schaal die zichtbare dyskinesie in verschillende lichaamsdelen beoordeeld. Een hogere score laat meer klachten zien.

Goetz

De 5-punts Goetz schaal beoordeelt belemmeringen door de ziekte van Parkinson tijdens motorische taken.¹³

Hoehn en Yahr

De Hoehn en Yahr schaal beoordeelt achteruitgang door de ziekte van Parkinson op een schaal van 1 tot 5. In schaal 1 heeft een patiënt alleen unilaterale betrokkenheid, in schaal 5 is de patiënt rolstoel gebonden.⁶⁴

NUDS

De Northwestern University Disability Scores (NUDS) geeft een score aan op de gebieden lopen, aankleden, hygiëne, eten en spraak, waarbij een lagere score minder klachten betekent.¹⁵

Referentielijst

1. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, B. M. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 12, 1240–4 (2004).
2. Bloem, P. dr. B. R. *et al. Multidisciplinaire richtlijn. Ziekte van Parkinson. Ziekte van Parkinson* (2005).
3. Clarke, C. E. Medical management of parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, i22–i27 (2002).
4. Foundation, N. *Mucuna pruriens*, Orthomoleculaire therapie.
5. Misra, L. & Wagner, H. Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* seeds. *Phytochemistry* 65, 2565–2567 (2004).
6. Dc, M. L. & Latté, K. P. *Mucuna pruriens* (L.) DC. *Zeitschrift für Phyther.* 2008; 199–206 (2008).
7. Van Meer, P. J. K., Kooijman, M., Gispens-de Wied, C. C., Moors, E. H. M. & Schellekens, H. The ability of animal studies to detect serious post marketing adverse events is limited. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 64, 345–349 (2012).
8. van Meer, P. J. K., Kooijman, M., van der Laan, J. W., Moors, E. H. M. & Schellekens, H. The value of non-human primates in the development of monoclonal antibodies. *Nat. Biotechnol.* 31, 882–3 (2013).
9. Kooijman, M. *Why animal studies are still being used in drug development. Thesis ISBN978-90-6464-735-2.* (2013).
10. Slim, K. *et al.* Methodological index for non-randomised studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *Aus New Zeal. J Surg* 73, 712–716 (2003).
11. Pezzoli. *Mucuna pruriens* Therapy in Parkinson's Disease. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680977>>
12. Cilia, R., Laguna, J., Cassani, E., Cereda, E. & Pezzoli, G. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Neurol. Sci.* 357, e262–e263 (2015).
13. Katzenschlager, R. *et al.* *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: A double blind clinical and pharmacological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1672–1677 (2004).
14. HP-200 study group. An alternative medicine treatment for Parkinson's disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in Parkinson's Disease Study Group. *J. Altern. Complement. Med.* 1, 249–255 (1995).

15. Vayda AB, Rajgopalan TS, M. N. Treatment of Parkinsons disease with the cowhage plant - *Mucuna pruriens* (Bak). *Neurol India* 36, 171–6 (1978).
16. Giessen, R. H. M. van der. *PTX-200 A product for the treatment of Parkinson's Disease. Phytrix Investigator's Brochure.* (2005).
17. Cilia J. and Pezzoli, G. and Cereda, E. and Cassani, E., R. and L. *Mucuna pruriens* therapy in Parkinson's disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study. *Mov. Disord.* 30, S425 (2015).
18. Cilia. PACTR201611001882367. trials.gov.
<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
19. Misra L, W. H. Extraction of the bioactive principles from *Mucuna pruriens* seeds. *Ind J Biochem Biophys* 44, 56–60 (2007).
20. Rajeshwar Y, Kumar GP, Gupta M, M. & UK. Studies on in vitro antioxidant activities of methanol extract of *Mucuna pruriens* (Fabaceae) seeds. *Eur Bull Drug Res* 13, 31–39 (2005).
21. Radad K, Gille G, R. W. Short review on dopamine agonists: insight into clinical and research studies relevant to Parkinson's disease. *Pharmacol Rep* 57, 701–712 (2005).
22. Tharakan B, Dhanasekaran M, M.-B. J. & BV., M. Anti-parkinson botanical *Mucuna pruriens* prevents levodopa induced plasmid and genomic DNA damage. *Phytother Res* 21, 1124–1126 (2007).
23. Lieu, C. a., Kunselman, A. R., Manyam, B. V., Venkiteswaran, K. & Subramanian, T. A water extract of *Mucuna pruriens* provides long-term amelioration of parkinsonism with reduced risk for dyskinesias. *Park. Relat. Disord.* 16, 458–465 (2010).
24. Poort, S. R., Kan, C. J. Van, Holzenspies, M. & Vijver, M. van de. *Mucuna pruriens* bij de ziekte van Parkinson; een patiëntenperspectief. *Ned. Tijdschr. voor fytotherapie* 23, 5–10 (2010).
25. Manyam, B. V., Dhanasekaran, M. & Hare, T. a. Neuroprotective effects of the antiparkinson drug *Mucuna pruriens*. *Phyther. Res.* 18, 706–712 (2004).
26. Halkes, S. B. A. et al. Antioxidant-activiteit van. *Ned. Tijdschr. voor fytotherapie* 23, 11–13 (2010).
27. Author unknown. [Velvet bean in Parkinson's disease]. *Praxis* (Bern. 1994). 94, 130
28. Phelps C, K. and H. *Neurology: General Practice: The Integrative Approach Series. book* (books.google.com, 2012).
29. Gonzalez-Redondo R. and DiCaudo, C. G., R. and G.-M. The clinical effects of *mucuna* and green tea in combination with levodopa-benserazide in advanced

- Parkinson's disease: Experience from a case report. *Mov. Disord.* 31, S639 (2016)
30. Nakamoto B. B. and Tse, G. G. and McMurtray, A. M., B. K. and K. Case of levodopa toxicity from ingestion of *Mucuna gigantea*. *Hawaii. J. Med. Public Health* 72, 157–160 (2013)
 31. Bhat KR, R. and S. Agrobotanical, nutritional and bioactive potential of unconventional legume-*Mucuna*. *Livest. Res. Rural Dev.* (2007).
 32. Hiremath Aruna, K. V. and. Role of Matrabasti and Kapikacchu Beeja (*Mucuna pruriens* Seed) powder in Kampavata (Parkinson's disease). *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* 3, 387–390 (2012)
 33. Jayaraj D. J. and Manigandan, K. and Padarthi, P. K. and Namasivayam, E., R. L. and R. An overview of parkinson's disease and oxidative stress: Herbal scenario. *Neuropathol. Dis.* 1, 95–122 (2012)
 34. Koh H. and Kondo, T. and Sakata, M. and Nagashima, Y., J. and I. Effects of soybean ingestion on pharmacokinetics of levodopa and motor symptoms of Parkinson's disease - In relation to the effects of *Mucuna pruriens*. *J. Neurol. Sci.* 361, 229–234 (2016)
 35. Kondo M. and Nomoto, M. and Nishimori, H., T. and S. Potential therapeutic application of *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, S260(2016)
 36. Latte B. M., K. P. and B. L-Dopa deriving from the beans of vicia faba and *Mucuna pruriens* as a remedy for the treatment of Parkinson's disease. [German]. *Schweizerische Zeitschrift fur GanzheitsMedizin* 22, 292–300 (2008)
 37. Mahajani, S. S. Evaluation of 'HP200', a formulation of the natural source of levodopa from seed of *Mucuna pruriens*(Bak) for the treatment of Parkinson's disease. *Naunyn- Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 358, R495–R495 (1998).
 38. Mohan S. and Kasture, V., M. and K. *Mucuna pruriens* seeds in treatment of Parkinson's disease: Pharmacological review. *Orient. Pharm. Exp. Med.* 13, 165–174(2000)
 39. MS and Malgaonkar, MM and Shirolkar, AR, and N. A comparative assessment of pharmacologically active principles and antioxidant activity of activity of commonly occurring mucuna. *International Journal* (2015)
 40. Mythri G. and Bharath, M. M., R. B. and H. Therapeutic potential of natural products in parkinson's disease. *Recent Patents Endocrine, Metab. Immune Drug Discov.* 6, 181–200 (2012)
 41. Pollen, B. *Mucuna pruriens* Seed Powder (5 lbs). znaturalfoods.com
 42. Brandabur, M. Complementary drug options for PD. *Mov. Disord.* 25, S587(2010).
 43. Champy A. and Maciuk, A. and Mazars, G. and Figadere, B., P. and H. *Mucuna pruriens* efficacy in Parkinson disease: Systematic approach of clinically observed synergy. *Planta Medica. Conf. 8th Jt. Meet.*

44. Damlo, S. AAN releases recommendations on treatment of Parkinson's disease. *Am. Fam. Physician* 75, 922–925 (2007)
45. Deokar PA and Kshirsagar, S, G. and D. Phytochemistry and pharmacological activity of *Mucuna pruriens*: a review. *Pharm. Biol February 2016; vol. 3 (Issue 1): 50-59. (2015).*
46. Fabbrini C. and Berardelli, A., G. and C. Drug Insight: New drugs in development for Parkinson's disease. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2, 600–610
47. Kluger B. D., B. and G. Mechanisms for alternative treatments in Parkinson's disease: acupuncture, tai chi, and other treatments. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 14, 451 (2014)
48. Lim, T. K. *Mucuna pruriens*. *Edible Med. Non-Medicinal Plants. Fruits: Volume 2* (2012).
49. Liu Z. and Bian, Z. and Li, M. and Gao, J. and Chung, V. and Kum, W. F. and Fong, W. L., L. and Z. Efficacy and safety of herbal medicines for idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Mov. Disord.* 21, 1709–1715 (2006)
50. Mohan K. P. and Nagashayana, N. and Sankarankutty, P. and Nampoothiri, M. R. V., P. K. and M. Association of L-DOPA with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 176, 124–127 (2000)
51. Narayanan N. and Natarajan, K., N. and R. Review on 'Mucuna' - The wonder plant. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 17, 86–93 (2015)
52. Parikh P., G. G. and K. Experimental and clinical studies with *Mucuna pruriens* (Bak.) in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 87, 31 (2003)
53. Patil, N. D. *Mucunapruriens*: Phytopharmacological Review. *Res. J. Pharmacogn Year : 2012, 4, 3; 158-163. (2012).*
54. Privitera A. and Cilia, R. and Cham, M. and De Marco, P. and Bonetti, A. and Pezzoli, G. and Cereda, E. and Amboni, M. and Barichella, M. and Cassani, E. and Iorio, L. and Zecchinelli, A. and Ferrario, E. and Zecca, L. and Sparvoli, F. and Ofofu-Budu, K., G. and A. *Mucuna pruriens*: A new strategy for Parkinson's disease treatment in Africa. An update. *Mov. Disord.* 29, S136–S137 (2014)
55. Rabb, S. Parkinson's: an alternative approach. *drsharonrabb.com* date accessed: 25-11-2016
56. Rahman P. and Kartika, B., H. and M. Herbal treatment of Parkinsonism: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 5, 185–191 (2014)
57. Reich W. J. and Gronseth, G. and Suchowersky, O. and Perlmutter, J. and Zesiewicz, T., S. and W. Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66, 976–982 (2007)

58. Reich W. J. and Gronseth, G. and Suchowersky, O. and Perlmutter, J. and Zesiewicz, T., S. and W. Appendix C: Practice parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidenced-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 13, 170–176 (2008)
59. Sankhla B. and Lalkaka, J., C. and S. Epidemiology and treatment of Parkinson's disease in India. *Park. Relat. Disord.* 9, S105–S109 (2010)
60. Sharma R and Khan, I and Bhardwaj, P and Arif, T, P. and S. *Research and reviews: journal of pharmacology and toxicological studies.* 2; 3, (2014)
61. Sladek, J. R. Neural development, a risky period. *Exp. Neurol.* 237, 43–45(2012)
62. Zesiewicz M. L., T. A. and E. Potential influences of complementary therapy on motor and non-motor complications in parkinsons disease. *CNS Drugs* 23, 817–835(2007)
63. Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. & van Hilten, B. J. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 17, 867–876 (2002).
64. Hoehn MM, Y. M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 427–42 (1967).

Cochrane Netherlands



