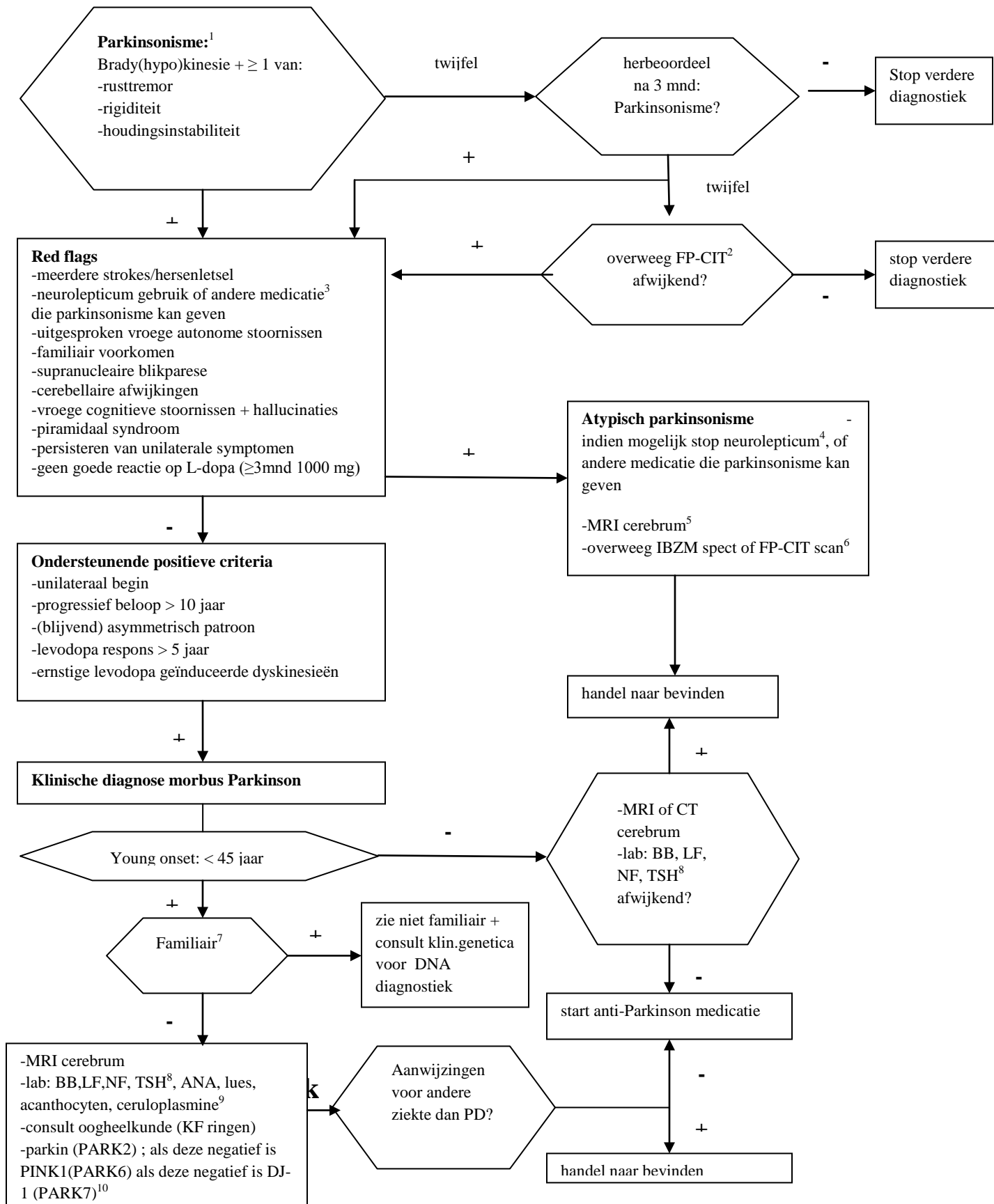


Diagnose Morbus Parkinson

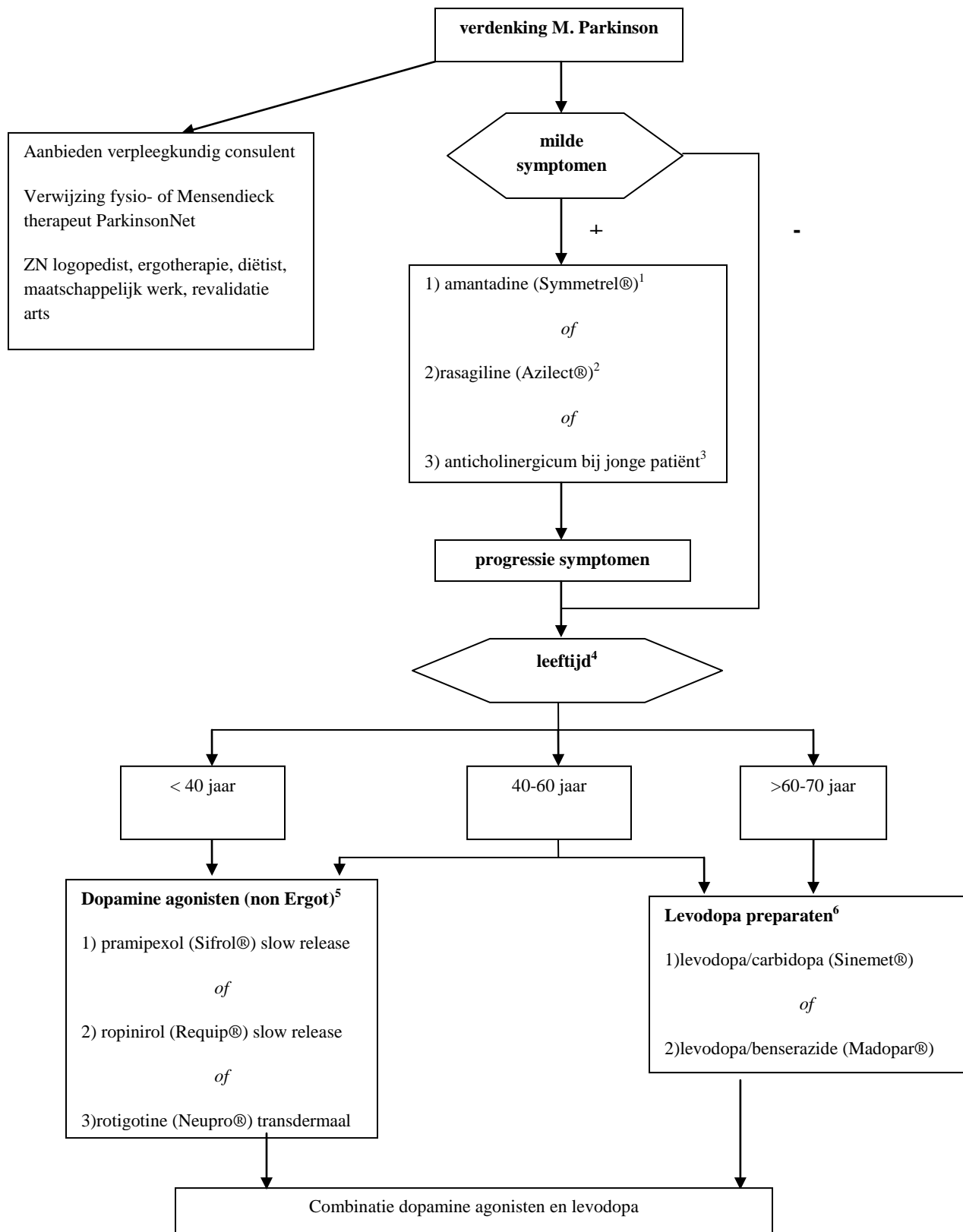
1e versie 9-1-2007 T. den Heijer/A.J.W. Boon, revisie 15-2-2011 F.J. de Jong/A.J.W. Boon. Geldig tot 1-1-2015



- 1) UK Parkinson's Disease Society Brain Bank diagnostic clinical criteria. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. JNNP 1992;55:181-184
- 2) Eventuele medicatie hoeft niet gestopt te worden. Normale waarden bij psychogeen parkinsonisme, essentiële tremor, medicatie-geïnduceerd parkinsonisme, vasculair parkinsonisme (tenzij gelokaliseerd infarct)
- 3) Anti-emetica, lithium, calciumkanaal antagonisten, valproïne-zuur, SSRI's
- 4) Parkinsonisme door neurolepticum gebruik kan na staken nog maanden, soms zelfs tot na een jaar, blijven bestaan.
- 5) Afwijkingen die zichtbaar kunnen zijn: o.a. cerebellaire en putamen atrofie bij MSA, hyperintense rim lateraal van het putamen bij MSA, hot cross bun sign bij MSA, atrofie pedunculus cerebelli superior en mesencephalon bij PSP (midsagittaal; pinguïn sign)
- 6) IBZM spect kan verlaagde uptake laten zien bij PSP en MSA, maar kan geen verdere differentiatie geven tussen PSP en MSA. Stoppen van dopamine agonisten (5 keer halfwaarde tijd) en levodopa (12 uur) voor de scan. FP-CIT spect bij twijfel over hypokinetisch-rigide syndroom en ter differentiatie met essentiële tremor, vasculair, functioneel of medicamenteus parkinsonisme.
- 7) Positieve familie anamnese: ≥ 1 1^e of 2^e graads familielid, ongeacht debuutleeftijd
- 8) TSH waarde kan verlaagd zijn tot 2 uur na inname van levodopa, afname vroeg in de ochtend voor de eerste levodopa gift
- 9) Indien ceruloplasmine verlaagd: serum vrij koper, 24-uurs koper, evt. ferroxidase activiteit bepalen (lab inwendige geneeskunde) of mutatie analyse van ATP7B gen. Ceruloplasmine waarden kunnen veranderen bij oestrogeen gebruik, zwangerschap en ontsteking
- 10) Initieel volledige screening parkin gen (PARK2). Als deze negatief zijn PINK1 (PARK6) en als deze negatief is DJ-1 (PARK7). Overleg daarna met de klinisch geneticus voor analyse naar één van de andere PARK genen, m.n. pathogene mutaties in LRRK2 (PARK8). Verwijs bij een atypisch fenotype voor screening naar de klinisch geneticus.

Behandeling motorische symptomen Morbus Parkinson

1e versie 9-1-2007 T. den Heijer/A.J.W. Boon, revisie 15-2-2011 F.J. de Jong/A.J.W. Boon. Geldig tot 1-1-2015



Toelichting behandeling motorische symptomen morbus Parkinson

Verwijs naar de Parkinson verpleegkundige (voor taakverdeling Parkinson verpleegkundige en arts zie bijlage), en zo mogelijk naar een bij het parkinsonnetwerk aangesloten fysio-, Mensendieck therapeut, ergotherapeut en bij slikstoornissen, hypersalivatie, hypofonie naar een logopedist (zie www.parkinsonnet.nl).¹

Bespreek starten medicamenteuze behandeling of afwachten bij geringe symptomen met patiënt. Alle onder 1-6 genoemde opties zijn als monotherapie bespreekbaar afhankelijk van de ernst van de symptomen, leeftijd en de voorkeur van patiënt.

I. Start behandeling

1) amantadine (Symmetrel ®), NMDA antagonist

Complex werkingsmechanisme: N-methyl-D- receptor antagonist, met tevens dopaminerge werking en indirect parasymphaticolytisch effect in de basale ganglia. Mate van effect moeilijk voorspelbaar, werkt vaak snel (binnen dagen), maar vaak slechts relatief kortdurend (6 mnd tot 1 jaar). Effect mn op akinesie en rigiditeit, minder op tremor (level 2).²

Dosering: 1^e week 1 dd 100mg, daarna 2 dd 100mg. Bij dyskinesieën tot max 500 mg

Halfwaardetijd: 9-37 uur

Contra-indicaties: ernstige nierfunctiestoornissen, refractaire epilepsie, psychose

Bijwerkingen: zelden verwardheid, hallucinaties, enkeloedeem, livedo reticularis

2) MAO-B remmers

Remmen de enzymactiviteit van monoamine oxidase B waardoor dopamine afbraak in het centraal zenuwstelsel wordt geremd en de dopamine concentratie stijgt. Relatief gering effect op motore symptomen t.o.v. dopamine agonisten of levodopa, maar kan als monotherapie gebruik levodopa uitstellen (level 1).³ Minder bijwerkingen dan dopamine-agonisten.³ Geen bewezen neuroprotectief effect.^{4,5}

rasagiline (Azilect ®)

Dosering: 1dd 1 mg

Halfwaardetijd: 0.6-2 uur

Contra-indicaties: ernstige leverfunctiestoornissen

Bijwerkingen: hoofdpijn, algehele malaise, versterken bijwerkingen levodopa

Cave: wordt niet door alle verzekeraars volledig vergoed (bijbetaling 94 euro/maand): zie voor actueel vergoedingenoverzicht: www.deziektevanparkinson.nl / www.azilect.nl

selegiline (Eldepryl ®)

Dosering: 5-10 mg, 5-10 mg na het ontbijt, of 5 mg na ontbijt en 5 mg na middageten

Halfwaardetijd: 39 uur

Contra-indicaties: ernstige lever- en nierfunctiestoornissen, instabiele hypertensie, ernstige angina pectoris, aritmieën, psychose.

Bijwerkingen: hyper/insomnie, hallucinaties, orthostase, versterken bijwerkingen levodopa

Cave: risico op serotonine syndroom bij MAO-B remmers in combinatie met andere medicatie die serotonine-concentratie verhoogt (SSRIs, pethidine)

3) anticholinergica

Parasympatholytisch effect; door remming centrale cholinerge activiteit m.n. effect op tremor, inconsistente resultaten t.a.v. andere motore symptomen (level 1).⁶ Relatief gering effect op motore symptomen t.o.v. dopamine agonisten of levodopa en > 65 jaar meer bijwerkingen (zowel centraal als perifeer).⁶ Geen significante verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen individuele middelen:

trihexiphenyldylchloride (Artane®)

Dosering: 1^e week 3 dd 1 mg, daarna per dag met 1 mg verhogen. Onderhoudsdosering 3 dd 2-5 mg, max. 15 mg/dag

Halfwaardetijd: ca. 33 uur

Contra-indicaties: myasthenia gravis, tardieve dyskinesieën

Bijwerkingen: m.n. bij patiënten ouder dan 65 jaar; centrale bijwerkingen (geheugenstoornissen, verwardheid, agitatie, delier) en perifere bijwerkingen (accommodatiestoornis, glaucoom, droge mond, urineretentie, obstipatie en orthostase)

biperideen (Akineton®)

Dosering: 2dd 0.5-1 mg, max. 3 dd 2 mg of intra-veneus: 2.5-20 mg/dag

Halfwaardetijd: 16-33 uur

Contra-indicaties en bijwerkingen: zie trihexiphenyldylchloride

4) Afhankelijk van vitaliteit en wensen van patiënt

Onder 40 jaar bij voorkeur geen levodopa vanwege hoger risico op dyskinesieën op lange termijn

Tussen 40 en 60-70 jaar in overleg met patiënt dopamine agonisten of levodopa

Boven 70 jaar voorkeur voor levodopa gezien bijwerkingenprofiel dopamine agonisten

5) dopamine agonisten

Compenseren het tekort aan dopamine in het centraal zenuwstelsel door de werking van dopamine te imiteren door directe activatie van de postsynaptische dopamine receptoren (m.n. D2). Reduceren motore symptomen, echter met minder krachtig anti-parkinsonistisch effect en meer bijwerkingen dan levodopa (level 1)⁷

pramipexole (Sifrol®, Sifrol MVA ®non-ergot D2 agonist)

Dosering: start vanwege gebruikersgemak bij voorkeur met vertraagd afgifte preparaat (1 i.p.v. 3 keer per dag). Week 1: 1 dd 0.375 mg, week 2: 1 dd 0.75 mg, week 3: 1 dd 1.5

mg, en vervolgens evt. per week op hogen met max. 0.75 mg tot max. 4.5 mg/dag. Switch van gewone preparaat naar vertraagde afgifte kan overnight en zonder dosisaanpassing. Als het vertraagde afgifte preparaat niet verdragen wordt kan gewicht worden naar het reguliere preparaat (Sifrol MVA 1 dd 0.375 mg : Sifrol 3 dd 0.125 mg).

Halfwaardetijd: 12 uur

Contra-indicaties: verslavingsgedrag (relatief)

Bijwerkingen: misselijkheid, verwardheid, hallucinaties, hypotensie. Plotse slaperigheid. Dyskinesieën minder vaak dan bij levodopa. Toename of afname van libido. Impulscontrole stoornissen als pathologisch gokken, kopen, eten, hypersexualiteit en punding.

ropinirole (Requip®, Requip-Modutab®, non-ergot D2 agonist)

Dosering: start vanwege gebruikersgemak bij voorkeur met vertraagd afgifte preparaat (modutab). Week 1: 1 dd 2 mg, week 2: 1dd 4 mg, z.n. ophogen met 2 mg per week naar 1dd 8 mg, daarna o.g.v. klachten tot max 24 mg/dag. Switch van gewone preparaat naar vertraagde afgifte kan overnight en zonder dosisaanpassing. Reguliere preparaat via starterspakket in 4 weken opbouwen tot 3 dd 1 mg. Vervolgens wekelijks met 1.5-3 mg tot max. 24 mg/dag. 80% van de patiënten merkt pas effect bij 9 mg/dag.

Halfwaardetijd: 3-10 uur

Contra-indicaties: ernstige nier- (kreat<30) of leverfunctiestoornissen, verslavingsgedrag
Bijwerkingen: misselijkheid, verwardheid, hallucinaties, hypotensie. Plotse slaperigheid. Dyskinesieën minder vaak dan bij levodopa. Toename of afname van libido. Impulscontrole stoornissen (zie pramipexol).

rotigotine (Neupro®, non-ergot D2 agonist)

Transdermale toediening, waardoor mogelijk meerdere voordelen: 1 keer per dag doseren, minder gastro-intestinale bijwerkingen, voordeel bij slikstoornissen of bij postoperatieve periodes niets per os, constante plasma-levels waardoor mogelijk ook effect bij motore fluctuaties

Dosering: 2 mg/24 uur, wekelijks op te hogen tot max. 8 mg/24 uur bij monotherapie. In combinatie met levodopa maximale dosering 16 mg/24 uur.

Halfwaardetijd: 5-7 uur

Contra-indicaties: om brandwonden van de huid te voorkomen moet de pleister vooraf aan een MRI of cardioversie worden verwijderd.

Bijwerkingen: huidreacties op de toedieningsplek (36%), misselijkheid, slaperigheid, hallucinaties, verwardheid, levendig dromen, impulscontrole stoornissen.

Vanwege risico op kristalvorming in de pleister in de koelkast bewaren.

Wordt inmiddels door alle verzekeraars volledig vergoed.

pergolide (Permax®, ergot D1, D2-agonist)

Niet meer starten bij nieuwe patiënten i.v.m. risico op valvulopathie (hartklepfibrose), minder frequent ook retroperitoneale/pulmonale/pericardiale fibrose. Bij patiënten die

reeds pergolide gebruiken, checken cardiale klachten, verwijzing naar cardioloog 1 keer/jaar voor een echo, z.n. switchen naar een andere dopamine agonist

Switch van ene dopamine agonist naar andere agonist: Bij bijwerkingen van ene agonist kan andere agonist geprobeerd worden. Switch kan van de ene op de andere dag, zgn “overnight” switch:

Tabel equipotente doseringen dopamine agonisten (mg/dag)

Ropinirol (Requip)	Pramipexol (Sifrol)	Pergolide (Permax)	Rotigotine (Neupro)
2	0.5	0.5	2
4	1	1	4
6	1.5	1.5	6
8	2	2	6-8
12	3	3	6-8

6) levodopa preparaten

dopamine precursor die de bloed-hersen barrière passeert en in het centraal zenuwstelsel wordt omgezet in dopamine. De decarboxylasremmers carbidopa en benserazide remmen de perifere omzetting tot dopamine. Sterk anti-parkinsonistisch effect; “gouden standaard”^{2,3,6,7}.

levodopa/carbidopa (Sinemet®, Sinemet CR®)

levodopa/benserazide (Madopar®, Madopar dispers®, Madopar HBS®)

Dosering: starten met 2-3 dd 62.5-125 mg, en bij uitblijven van effect ophogen tot tenminste 1000 mg/dag gedurende 3 mnd, evt. nog verder ophogen tot 1500 mg/dag als er geen hinderlijke bijwerkingen zijn. Hierna is verder ophogen als er geen effect is niet zinvol.

Halfwaardetijd: 1-2 uur. De biologische beschikbaarheid van Sinemet CR® is 70% en van Madopar HBS® is 50%.

Contra-indicaties: niet-gecompenseerde cardiale, endocriene of hematologische aandoeningen. Voorzichtigheid bij verdachte ongediagnosticeerde gepigmenteerde huidaandoeningen.

Bijwerkingen: in het begin vooral misselijkheid, braken en orthostatische hypotensie. Bij hoge dosering mogelijk visuele hallucinaties, opwinding, verwardheid en angstdromen, slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen, dyskinesieën, chorea, dystonie, ook impulscontrolestoornissen zijn gemeld. Bij plotseling staken is melding gemaakt van een maligne antipsychotica-achtig syndroom.

II. Motore complicaties

Z.N. Meerwaldt kaart om complicaties te evalueren

1) End of dose deterioration / wearing off

(hypokinesie, tremor, paresthesieën, akathisie, restless legs, autonome en psychische verschijnselen t.g.v. afname van de werking van de dopaminerge medicatie)

Begin met doseren levodopa ≥ 4 /dag en z.n. toevoegen van dopamine agonist, daarna:

1. COMT remmer

Catechol-O-methyltransferase remt de perifere afbraak van dopamine en verlengen de eliminatie halfwaardetijd, waardoor stabielere plasma levodopa spiegels ontstaan.

entacapone (Comtan®), tabletten 200 mg);

Dosering: 1 tablet toevoegen aan iedere levodopa dosis, maximaal 10 x/dag

Halfwaardetijd: 30 min.

Contra-indicaties: leverinsufficiëntie, feochromocytoom, maligne antipsychoticasyndroom, (niet-traumatische) rhabdomyolyse

Bijwerkingen: diarree, urineverkleuring (oranje), hypersomnie, overmatig dromen, anorexie, versterkingen bijwerkingen levodopa. Vanwege risico op maligne neurolepticasyndroom langzaam afbouwen en z.n. levodopa dosis verhogen

tolcapone (Tasmar®), tabletten 100 mg); vanwege mgl hepatotoxiciteit alleen toepassen als Comtan niet verdragen wordt of onvoldoende effect heeft

Dosering: 3dd100 mg (1^e dosis tijdens 1^e levodopa gift, 2^e en 3^e dosis 6 en 12 uur later), zelden verhoging tot 3dd200mg. Als na 3 weken geen effect wordt bemerkt behandeling weer afbouwen

Halfwaardetijd: 2 uur

Contra-indicaties: leverziekten, stijging van leverenzymen, overig: zie Comtan

Bijwerkingen: mogelijk fatale leverinsufficiëntie (zeer zelden), mn binnen 1-6 mnd na starten van de behandeling, overig zie Comtan

Controles: vooraf aan start leverenzymen controleren, het eerste jaar tweewekelijks, daarna een half jaar maandelijks, daarna per twee maanden leverenzymen controleren, eveneens bij dosisverhoging leverenzymen controleren

2. rasagiline 1 dd 1 mg toevoegen

selegiline 5-10 mg 1 of 2dd toevoegen

3. Hypokinesie doorbreken met Madopar Dispers of apomorfine injecties

4. Evt. switch naar slow release levodopa preparaten (Sinemet CR® of Madopar HBS®)

5. Stereotactische chirurgie, zie Ad. III

6. Apomorfine pomp, zie Ad. III

7. Duodenale infusie levodopa (Duodopa), zie Ad. III

Bij end of dose dystonie als 1-4 en 6 geen effect hebben evt botuline toxine

2) Nachtelijke en early morning akinesie

Slow release levodopa preparaten of dopamine agonist A.N.
Madopar dispers of apomorfine injectie in de ochtend.

3) On-off

Zie end of dose. Trial and error als verschijnselen niet voorspelbaar zijn.

4) Peak-dose dyskinesieën (ong. 0.5-1.5 uur na inname levodopa preparaat)

- 1) Amantadine in hoge dosis (max 500 mg) toevoegen. Soms maar tijdelijk effect (<8 mnd)
- 2) Levodopa per dosis reduceren, zn frequenter doseren (streef naar max 6dd)
- 3) Dopamine agonist toevoegen, meer spreiden of dosis verlagen
- 4) Entacapone toevoegen in combinatie met verlagen dosering levodopa
- 5) Stereotactische chirurgie (DBS nucleus subthalamicus)
- 6) Apomorfine pomp
- 7) duodopa

5) End of dose of bifasische dyskinesieën (dyskinesie optredend aan begin en eind van levodopa gift, geassocieerd met de stijgende en dalende spiegel)

Zie end of dose. Apomorfine

6) Freezing

Als uiting van sub-optimale respons

Hogere doseringen levodopa.

Dopamine-agonist toevoegen.

Als uiting van off-fase

Zie end of dose deterioration.

Niet gerelateerd aan een off-fase en on-fase optimaal

Sensory cues (stok op vloer, over lijn stappen, gebruik van ritme).

Dopamine-agonist of levodopa preparaat verhogen of verlagen (trial and error).

Apomorfine

7) Hypokinesie na (warme) maaltijd

Levodopa 30 minuten voor de maaltijd innemen

I.o.m. diëtist eiwitreductie, of andere verdeling over de dag van de eiwit-intake, nl. 's ochtends en 's middags minder.

Hogere dosering levodopa voor de maaltijd.

Dopamine-agonist geven, opname hiervan is niet afhankelijk van de eiwit-intake. N.B. dopamine-agonisten en m.n. anti-cholinergica kunnen ook de maagontlediging remmen en zo opname van levodopa negatief beïnvloeden.

III. Adjuvante behandeling

Behandeling van het gevorderde stadium kent 3 modaliteiten: diepe hersen stimulatie (DBS), apomorfine of duodopa. De keuze is afhankelijk van de ernst en type klachten en wensen van de patiënt. Bij patiënten < 70 jr, zonder cognitieve stoornissen (zie onder) heeft DBS vanwege de grootste effectiviteit op langere termijn en geringere kosten de voorkeur boven apomorfine en duodopa.⁸ De verschillende modaliteiten zijn echter m.n. in open label randomized trials onderzocht en tot dusver niet onderling vergeleken.⁸

1) DBS

Indicaties: Moet alleen worden toegepast bij patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson, bij wie farmacotherapie adequaat is toegepast en niet voldoende (meer) werkzaam is (level 1).⁹ Belangrijkste voorspeller voor postoperatieve verbetering is de pre-operatieve respons op levodopa, daarnaast jongere leeftijd en kortere ziekteduur. Alvorens patiënt te verwijzen naar Prof. Dr. Van Hilten (LUMC), Dr. De Bie (AMC), Dr. Nijssen (Tilburg), overleg met Dr. A. Boon.

Contra-indicaties: cognitieve stoornissen, dementie, andere parkinsonismen, ernstige loop- en balansstoornissen en/of dysarthrie in de beste on-fase, onbehandelde depressie, psychose en slechte algemene conditie.

Soorten DBS:

Als de tremor op de voorgrond staat: nu.subthalamicus stimulatie, of (evt. bilaterale) thalamusstimulatie

Als rigiditeit, hypokinesie en farmacotherapeutisch geïnduceerde dyskinesieën op de voorgrond staan: nu. subthalamicus stimulatie, of (evt. bilaterale) globus pallidus stimulatie

Bijwerkingen: belangrijkste risico's van DBS zijn verergering van dysarthrie (15%), infecties (6%), suïcide (4%), bloeding lijdend tot hemiparese (3%), insulten (1%) en cognitieve stoornissen (1-2%).

2) apomorfine(non-ergot D1,2,3-agonist)

Apomorfine is de meest krachtige dopamine-agonist. De duur van de off-fase kan aanzienlijk verminderen. Moet s.c. worden toegediend.

Indicaties: ernstige responsfluctuaties of hinderlijke / invaliderende off-perioden; initieel via apo-pen. Indien responsfluctuaties of hinderlijke off-perioden >25% van de dag onder levodopa therapie en > 3 apo-pen injecties per dag en contra-indicatie voor DBS, danwel afzien van operatie door patiënt, dan indicatie voor apomorfine pomp (level 1).^{8,10}

Apomorfinetest: voor starten apomorfine overleg dr. A. Boon. Uitvoering apomorfinetest op dagbehandeling door parkinsoverpleegkundige Josje Hilgers. Starten met domperidon 3 dd 20 mg, 72 uur van tevoren. Zo mogelijk ochtendmedicatie niet of niet volledig innemen, vanwege sneller bereiken off-periode. Start met 1 mg s.c. Als na 60 min. geen

effect naar 2 mg, als na 60 min. opnieuw geen effect, dan naar 3, 4 mg, enz. 5, 7, en 10 mg. De test is negatief als er dan nog steeds geen effect is opgetreden. Apomorfine is dan niet zinvol.

Voorzorgsmaatregelen: Tensie meten 15 min. vooraf en 15 min. na elke verhoging van de dosering apomorfine ivm mogelijke hypotensie.

Noodprocedure:

Excessief braken: Domperidon, 3 dd 60mg rectaal

Hypotensie met klinische verschijnselen: patiënt neerleggen, in Trendelenburg. Indien diastolische RR < 50mmHg en /of bradycardie, pols < 40/min: injectie van 0,5 mg Epinefrine (1mg/ml)s.c. of i.m. controleer opnieuw tensie en pols. Bij uitblijvend effect opnieuw 0,5 mg Epinefrine (bij voorkeur i.v door arts) Bij uitblijvend effect reanimatieteam oproepen

Bij ademhalingsdepressie: Naloxon 0,4 mg/ml intraveneus toedienen.

Dosering: Apo-go pen, samenstelling injectievloeistof 1 ml =10 mg (op recept bij apothek verkrijgbaar). Intermittente toediening bij max. 4 off-perioden per dag, 1-10 mg/injectie s.c. 72 uur voor de eerste toediening van apomorfine starten met domperidon 3 dd 20 mg, dit kan vaak na 6 weken gestopt worden. Apomorfine wordt bij het begin van de off-periode gegeven. Het therapeutisch effect treedt op na ongeveer 10 minuten en duurt 30-60 min. Een continue subcutane infusie met mogelijkheid tot een extra bolus moet overwogen worden bij > 4 off perioden en moet klinisch worden ingesteld. Subcutane infusiepompen te verkrijgen via ApotheekZorg. Starten met 1 mg s.c. per uur en bij uitblijvend effect per dag met 0.5 of 1 mg/uur verhogen. Er is in principe geen maximale dagdosering maar de infusie moet 's nachts wel 4-6 uur worden gestaakt om gewenning en problemen met de buikhuid te voorkomen.

Halfwaardetijd: 30 min.

Contra-indicaties: dementie, gestoorde lever/nierfuncties, instabiele cardiale klachten, lage tensie (RR < 100/60 mmHg) en/of orthostatische hypotensie, hallucinaties, verwardheid, langer bestaande misselijkheid en braken, (zwangerschap en lactatie), voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis.

Bijwerkingen: psychose en verwardheid, veranderingen in libido, duizeligheid, misselijkheid en braken, sedatie, dyskinesieën en orthostatische hypotensie. Een aantal van de perifere bijwerkingen kunnen worden tegengegaan door toediening van domperidon (Motilium) 3 dd 20 mg, te starten 72 uur voor aanvang behandeling, kan vaak na 6 weken gestaakt worden. Subcutane noduli: injectieplaatsen wisselen, cortisonzalf, verdunde oplossing. Eosinofilie in het bloedbeeld. Zeer zelden auto-immun hemolytische anemie.

Follow-up: De dosering van de overige dopaminerge preparaten kan op geleide van de kliniek worden aangepast. Bij aanvang van de therapie is het invullen van de Meerwaldt Parkinson Kaart gewenst om het effect te kunnen beoordelen. I.v.m. risico op hemolytische anemie 1x/jaar controle Hb, haptoglobine, LDH, Coombs test.

Denk bij plotselinge verminderde werkbaarheid aan foute/gewijzigde instelling pompje en controleer of pomp wel aan staat.

3) **Intraduodenale levodopa/carbidopa**

Continue toediening van levodopa gel via een PEG sonde in het duodenum of jejunum. Hierdoor zijn er minder plasmaschommelingen dan na inname van orale levodopa waardoor er minder responsfluctuaties zijn (level 1).¹¹

Duodopatest: vooraf aan start van de behandeling moet klinisch bij voorkeur eerst via een tijdelijke nasoduodenale sonde het effect beoordeeld worden voordat een permanente sonde wordt geplaatst. Deze test wordt i.o.m. de verpleegkundige van Abbott uitgevoerd.

Indicaties: ernstige motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesie bij levodopa-gevoelige M. Parkinson onvoldoende reagerend op andere antiparkinsonmiddelen en contra-indicatie voor operatie of afzien van operatie door patiënt.

Dosering: gel bevat per ml 20 mg levodopa en 5 mg carbidopa. Ochtenddosering gebaseerd op voorgaande ochtenddosering levodopa + volume om sonde te vullen, meestal 100-200 mg levodopa in 10-30 min (5-10 ml), max. 300mg levodopa (15 ml). Onderhoudsdosering: 20-200mg levodopa/uur (1-10 ml/uur). De inname wordt berekend over de totale voorgaande dagdosering levodopa over 16 uur. Dosisaanpassing: in stappen van 2 mg/uur (0.1 ml/uur). Extra bolus (oa bij stijfheid): 0.5- 2ml. Bij ≥ 5 x/dag een bolus de onderhoudsdosering verhogen

Halfwaardetijd: 1-2 uur

Contra-indicaties: gedecompenseerde cardiovasculaire, endocriene of hematologische aandoeningen, lever- long- of nieraandoeningen, gesloten kamerhoekglaucoom, status na melanoom, psychosen

Bijwerkingen: (m.n. bij instellen) orthostatische hypotensie, peak dose dyskinesiën, end of dose akinesie aan het begin van de nacht (als de pomp net uitstaat: evt. pomp continueren of orale levodopa toevoegen), gegeneraliseerde dyskinesie, vergelijkbaar aan levodopa oraal

Denk bij plotselinge verminderde werkbaarheid aan verplaatsing distale deel sonde van duodenum naar de maag: controle middels X-BOZ is dan geïndiceerd

IV. Pré- en post-operatief beleid

1) Kleinere ingrepen

's morgens voor de operatie de laatste gift. In de loop van de dag kan de medicatie worden hervat.

2) Ingrepen waarbij langere tijd geen orale medicatie kan worden toegediend

's morgens voor de operatie de laatste gift.

Akineton: i.m. 50% van de orale dosis of i.v. idem 50% van de orale dosis (langzaam toedienen).

Apomorfine: i.v. (pomp) of s.c injecties. Patiënt moet hier dan tevoren op worden ingesteld.

Rotigotine pleister: omzetting dopamine agonisten via overnight switch (zie tabel Ad. II) met zo nodig extra dosering rotigotine als omzetting levodopa eveneens noodzakelijk is (berekening a.d.h.v. levodopa equivalenten),¹² m.n. voordeel in situaties waarin spoedoperatie geïndiceerd is.

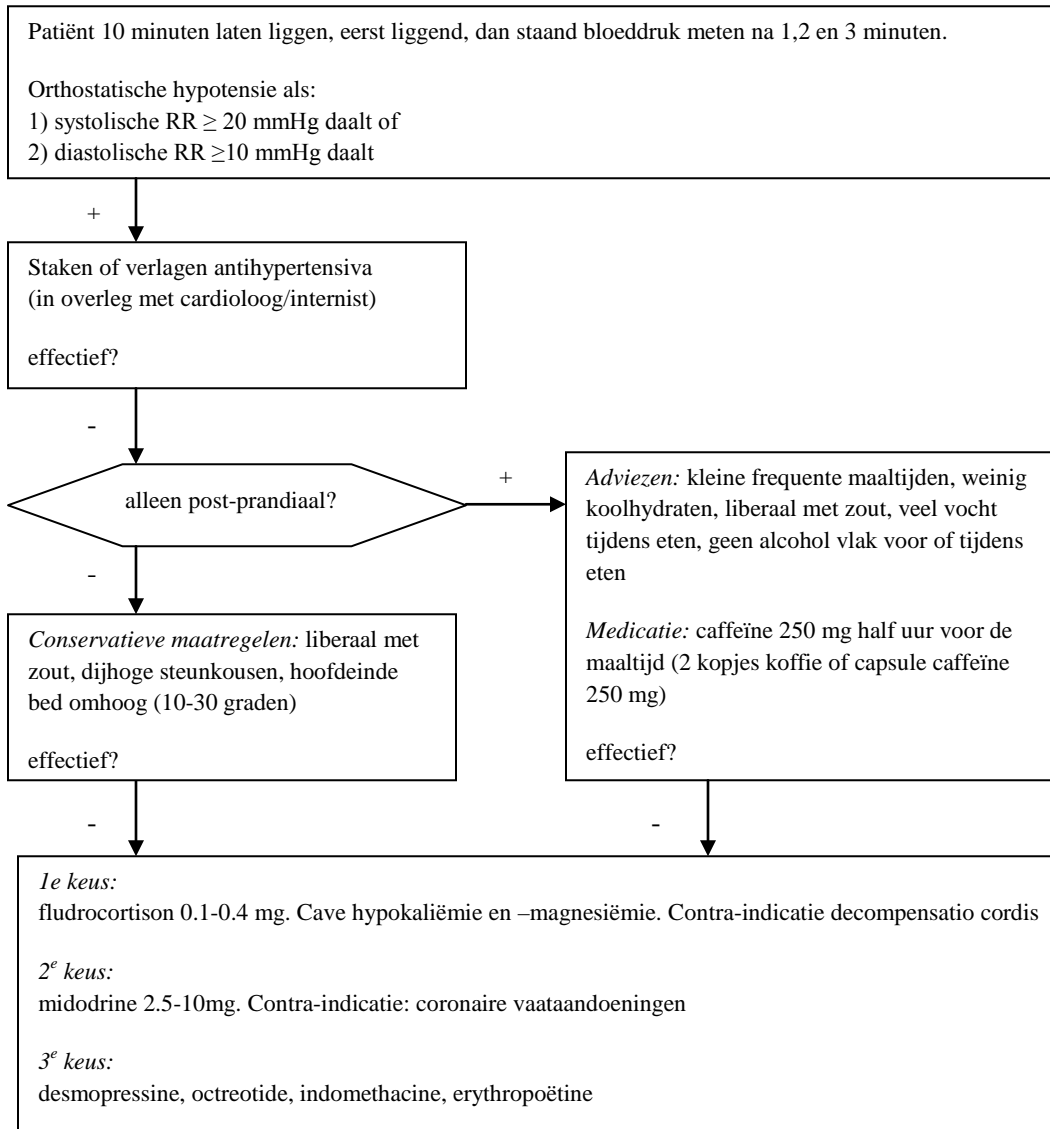
Cave maligne neuroleptica syndroom bij te snel verlagen of stoppen van antiparkinson medicatie

Behandeling niet-motorische symptomen M. Parkinson

I. Autonome functiestoornissen

1e versie 9-1-2007 T. den Heijer/A.J.W. Boon, revisie 15-2-2011 F.J. de Jong/A.J.W. Boon. Geldig tot 1-1-2015

1) orthostatische hypotensie



2) nausea

vaak medicamenteus: m.n. bij initiatie levodopa / apomorfine, in mindere mate bij dopamine agonisten. Misselijkheid en braken is te bestrijden door toevoeging van de perifere dopamine-antagonist domperidon, dosering 2-3 dd 20 mg.

3) obstipatie

Verhogen vezelrijkheid maaltijden en 2 l vocht per dag

Meer lichaamsbeweging

Stop anti-cholinergica

Speciale yoghurt drankjes (Activia, Yakult, etc)

Metamucil (2-3 dd 1 zakje), Legendal (zakjes à 6 of 12 mg, 12-24 mg/dag), Lactulose (1 dd 30 ml), Microlax (1 maal /week 1)

4) gewichtsverlies

verwijs naar de diëtist bij meer dan 5% gewichtsverlies in 1 maand of 10% gewichtsverlies in 6 maanden

5) mictiestoornissen

Bij mictiestoornissen altijd urineweginfectie uitsluiten. Meestal ontstaat t.g.v. detrusor hyperactiviteit toename mictie-frequentie, nycturie en imperatieve mictiedrang

Nycturie:

1. hygiëne adviezen: minder drinken later op de avond, geen koffie of alcohol
2. urinaal / posteel / condoomcatheter
3. indien persisterend (>3x / nacht) desmopressine 1 evt 2 pufjes intranasaal a.n. overwegen. Denk aan natriumcontrole

Urge-incontinentie / imperatieve mictiedrang:

Consult uroloog (detrusorhyperreflexie, -dyssynergie, prostaathyperplasie?). Indien g.b. dan oxybutynine (Dridase, 3 dd 2.5-5 mg). Cave: cognitieve stoornissen.

Detrusorsfincterdyssynergie:

intermitterende zelf-catheterisatie (bij retentie > 100 ml) of verblijfscatheter (zelden nodig).

6) slikstoornissen

1. Logopedie ter optimalisering slikactie
2. Eten tijdens on-fase
3. Zacht dieet
4. Evt. voedingsfistel

7) sialorroe

speekselverlies ontstaat door de met bewegingsarmoede gepaard gaande afname van spontane slikbewegingen, zie ad 5), niet zozeer door primaire hypersalivatie zn scopolamine pleister m.g.a. 1.5 mg per 3 dagen / atropine 1% oogdruppels 1-2dd 1-2 dr sub-linguaal (cave bijwerkingen parasymphaticolytica), of radiotherapie

8) hyperhydrosis

in off fase tgv uitwerken dopaminerge medicatie

in on fase m.n. bij dyskinesieën

Denk bij niet duidelijk aan on of off fase gerelateerde hyperhydrosis aan andere onderliggende aandoeningen; o.a. hyperthyroidie, overweeg z.n. consult interne

9) Sexuele problematiek

m.n. erectiele dysfunctie

Vaak t.g.v. medicatie: β -blokkers, α -methyldopa, clonidine. Antidepressiva, m.n. SSRI's kunnen libidoverlies veroorzaken DD o.a. depressie
Ook andere problemen als o.a. ejaculatio praecox
mogelijk t.g.v. dopaminerge medicatie.
Overweeg consult uroloog / sexuoloog

10) seborroe

Teer shampoo (Resdan RX Shampoo, flacon à 125 ml)
Locaal hydrocortison (1% preparaat)

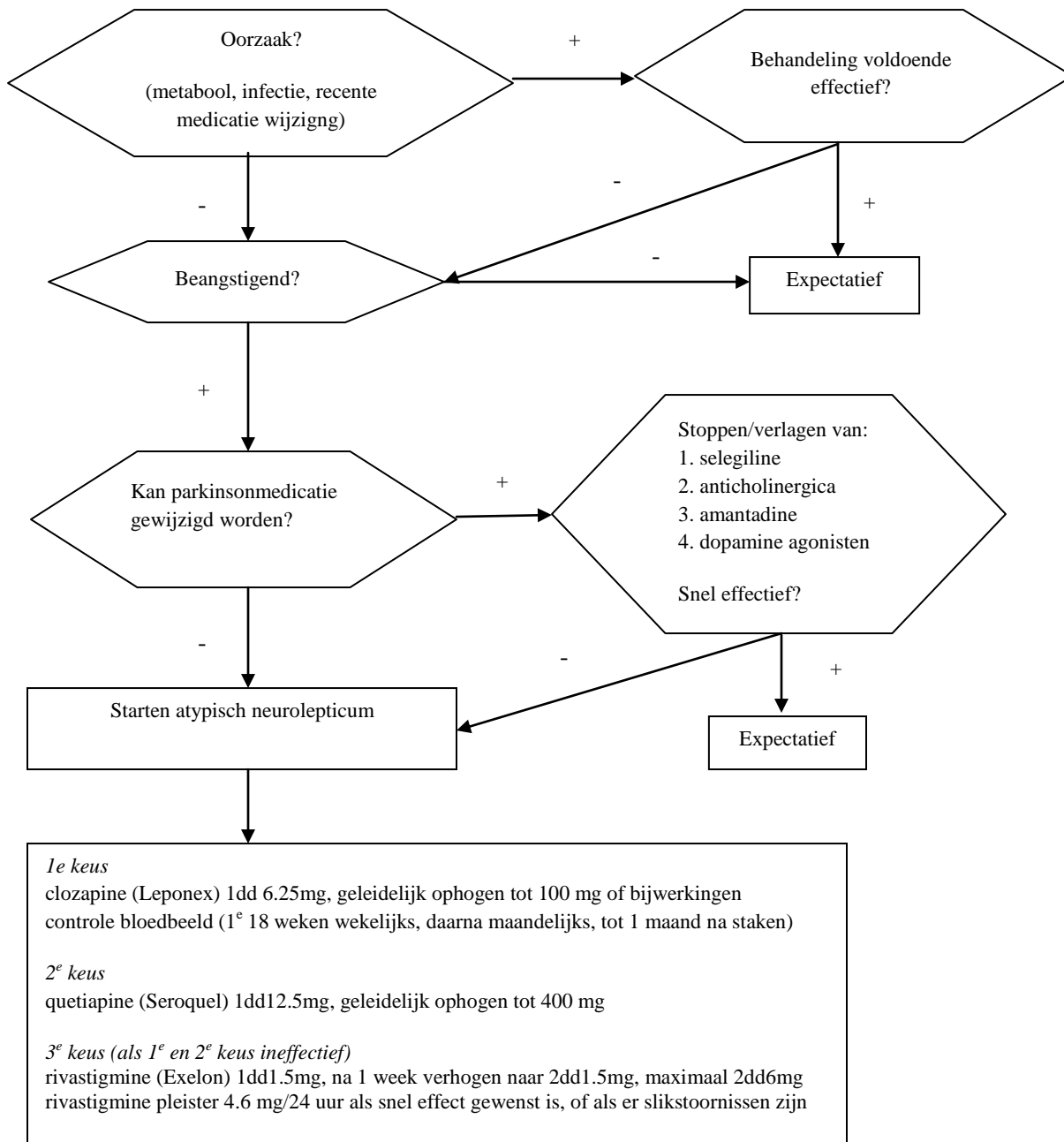
11) pijn

klachten van het houdings- en bewegingsapparaat vaak t.g.v. hypokinesie en/of rigiditeit:
aanpassen dopaminerge medicatie, zonodig fysiotherapie en analgetica volgens WHO
pijnladder
off-fase gerelateerde dystonie (m.n. in voet, vaak tijdens diepe off-fase, vroeg in de ochtend): ophogen dopaminerge medicatie, z.n. vervroegen ochtenddosering
neuropathische pijn in verloop zenuw of wortel, zo nodig pregabaline of lyrica (amitryptiline minder geschikt vanwege risico op (toename) cognitieve stoornissen)
centrale pijn soms vroeg in het beloop, asymmetrisch, bijvoorbeeld in schouderregio; zie neuropathische pijn

II. mentale stoornissen

1) Hallucinaties / psychose

1e versie 9-1-2007 T. den Heijer/A.J.W. Boon, revisie 15-2-2011 F.J. de Jong/A.J.W. Boon. Geldig tot 1-1-2015



2) Depressie

Frequent voorkomend (20-45%), piek in begin stadium en piek in eind stadium
Symptomen: somberheid tenminste 2 weken, vroeg opstaan, pessimistische gedachten over de wereld en de toekomst, suïcidale gedachten

Differentiaal diagnose: "non-motor" fluctuaties, aanpassingsstoornis, medicatie geïnduceerde stemmingsstoornis (Sinemet ®), dementie

Behandeling: zeer weinig randomized controlled trials in Parkinson patiënten¹³

1. Start zo mogelijk met TCA nortriptyline: bewezen effectief (level 1)¹⁴

Dosering: start 1dd25 mg in de ochtend, na 3 dagen 2dd25 mg, zn ophogen tot max. 150mg

Voorzorgen: vooraf aan start ECG bij pt > 55 jr, tijdens behandeling laagfreq. controle bloedbeeld en leverenzymen, bij leverenzymstoornissen plasmaspiegelbehandeling

Bijwerkingen: anticholinerge effecten (droge mond, orthostatische hypotensie, afname maag-darmliteit, mydriasis, accommodatiestoornissen, urineretentie, tachycardie), stijging van leverenzymen, ECG-afwijkingen: verlengd QT of QRS-complex

Contra-indicaties: Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers, vanwege het risico van een serotoninesyndroom, niet starten binnen 2 weken na de laatste gift van een irreversibele, niet selectieve MAO-remmer

2. Als nortriptyline vanwege contra-indicaties niet mogelijk is, start dan een SSRI (paroxetine 1dd 10 mg, na 2 weken ophogen 1dd 20 mg, max 40 mg) / (fluvoxamine 1dd 100 mg, effectieve dosis 100-200 mg, evt ophogen tot 300 mg).

3. Verwijzing psychiatrie: als nortriptyline of een SSRI onvoldoende effectief zijn, of vanwege bijwerkingen gestaakt worden, of vanwege bijkomende vitale kenmerken als niet eten/drinken, suïcidale gedachten.

3) Angstaanvallen

Als off-fenomeen: dopaminerge medicatie aanpassen

Indien niet in het kader van het hypokinetisch rigide syndroom: consult psychiater

4) Cognitieve functiestoornissen / dementie

Screen bij bij cognitieve achteruitgang de geheugen- en executieve functies, middels MMSE en word fluency.

Onderzoek mogelijke onderliggende aandoeningen die cognitieve achteruitgang mede kunnen verklaren: zie lokale richtlijn diagnostiek en behandeling dementie. Denk bij een vroeg dementieel syndroom in het beloop (< 1 jr binnen debuut hypokinetisch-rigide syndroom) m.n. aan Lewy body dementie.

Rivastigmine pleister (cholinesteraseremmer) starten indien voldaan wordt aan criteria voor Parkinson dementie; verbetert cognitie en ADL(level 1).¹⁵ Dosering: 4.6 mg/24 uur, bij onvoldoende effect zn na 4 wk ophogen naar 9.5 mg/24 uur. Bijwerkingen: initieel duizeligheid, slaperigheid. Aanbrengen op onbehaarde droge huid bovenrug of bovenarm (via dijbeen of buik lagere biologische beschikbaarheid).

Memantine (NMDA-antagonist): er zijn enige aanwijzingen voor effectiviteit bij Parkinson dementie (level 2).¹⁶ Dosering: start met 1 dd 5 mg, per week met 5 mg op te hogen naar 20 mg. Contra-indicaties: leverfunctiestoornissen, recent myocard infarct, ongecontroleerde hypertensie.

5) Impulscontrole stoornis

Ontremming door m.n. dopaminerge medicatie: dopamine-agonisten > levodopa en ook na DBS: vraag specifiek naar verschijnselen van hypersexualiteit en verslavingsgedrag (vooral koop- en gok-verslaving, maar ook eten), punding (stereotype motorische handelingen) en craving naar medicatie (dopamine dysregulatie syndroom):
Let op therapietrouw en neiging tot individuele overdosering
Uitleg is vaak al voldoende
Evt. aanpassen medicatie: verlagen dosering en zn staken dopamine agonisten
Evt. consult sexuoloog

III. Slaapstoornissen

Zeer frequent voorkomend (70-90%) en potentieel erg invaliderend, en kunnen zowel een uiting zijn van motore als non-motore symptomen bij morbus Parkinson, of secundair aan andere onderliggende factoren, zoals. m.n. medicatie

Algemeen: besteedt altijd aandacht aan de slaaphygiëne. Verricht z.n. aanvullende diagnostiek middels poly(somno)grafie / multiple sleep latency test (zie richtlijnen diagnostiek en behandeling slaperigheid overdag). Diagnostiek van parasomnieën in een daartoe gespecialiseerd slaapcentrum.

Specifieke adviezen:

1) **Insomnie**

- 1. Mentale stoornissen als depressie, dementie: oorzaak analyseren en zn behandelen
- 2. Nachtelijke akinesie; slow release levodopa preparaat of dopamine agonist a.n.
- 3. Early morning akinesie: Madopar dispers of apomorfine injectie in de ochtend
- 4. Medicatie-gerelateerd: o.a. insomnie door opwinding door hogere dopamine concentratie; vervroeg of verlaag de laatste dosering levodopa of dopamine-agonist, bij selegiline inname in de avond ontstaat insomnie door de metaboliet; dexamfetamine, laatste dosering niet na 14 uur innemen (bij rasagiline ontstaan geen amfetamine metabolieten, hierdoor minder insomnie)
- 5. Overig: denk ook aan nycturie, nachtelijke pijn bij bijv. restless legs syndroom: (zie separate richtlijn)

2) **Parasomnieën**

Slaapwandelen / nachtmerries / nachtelijke paniek / hallucinaties en REM-sleep behaviour disorder: motorisch uitleven van dromen door wegvallen van REM-slaap atonie (schreeuwen, slaan, schoppen, aanvallen van partner die 'vijand' is, vaak amnesie voor het gebeuren). rivotril 0.5-1 mg a.n., evt. ophogen naar 2 mg a.n (bij 90% effectief).

3) **Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen**

obstructief/centraal slaapapnoe syndroom, nachtelijke stridor: zie richtlijn behandeling slaapstoornissen

4) **Excessive daytime sleepiness / hypersomnie**

Slaperigheid overdag of plotse slaapaanvallen, de laatste met abrupt begin en onvoorspelbare en variabele duur: bij m.n. non-ergot dopamine-agonisten, levodopa. Zolang deze klachten zich voordoen autorijden of bedienen van machines die potentieel gevaarlijke situaties opleveren ontraden. Gebruik voor evaluatie van de ernst van de klachten de (modified) Epworth Sleepiness Scale

Referenties

1. Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, De Beer H, Poot E, Buskens E, Aarden W, Munneke M, namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.
2. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003468.
3. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006661.
4. Olanow CW, et al. for the ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. NEJM 2009;361:1268-78.
5. Van Laar T, Boon AJW, Bloem BR. Rasagiline: niet voor elke nieuwe parkinsonpatiënt. NTVG 2010;154:A2496.
6. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003735.
7. Stowe R, Ives N, Clarke CE, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, Shah L, Wheatley K, Gray R. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2): CD006564.
8. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15:728-41.
9. Bronstein JM, et al. Deep brain stimulation for Parkinson Disease: An expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2010; Oct 11,(Epub ahead of print).
10. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. Drugs Aing. 2004;21:687-709.
11. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology 2005;64:216-223.
12. Wüllner U, et al. Transdermal rotigotine for perioperative management of Parkinson's disease. J Neural Transm 2010;117:855-859.
13. Shabnam GN, Kho D. Therapies for depression in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003465.
14. Menza M, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. Neurology 2009;72:886-892.
15. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004747.
16. Aarsland D, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Neurology 2009;8:613-618.
17. Poewe W. Treatments for Parkinson disease – past achievements and current clinical needs. Neurology 2009;72:S65-73.
18. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol 2009;256:S293-298.

Bijlage. Taken Parkinson verpleegkundige

1. Signaleren van klachten en symptomen (zie voor taakverdeling tussen Parkinson verpleegkundige en arts-assistent onderstaande tabel).

Symptomen	Parkinson verpleegkundige	Arts
Motor	inventarisatie grootste motorische probleem	primair ingaan op grootste probleem, uitvragen overige motore symptomen
Vallen	Frequentie	zo nodig verdere analyse
Autonome dysfunctie	obstipatie gewichtsverlies* mictiestoornissen erectiele dysfunctie sexuele problematiek	orthostase slikstoornissen hypersalivatie
Mentale stoornissen	stemming, cognitie, hallucinaties en impulscontrole stoornissen door beiden om reëel antwoord te krijgen	
Slaapstoornissen	inventarisatie	zo nodig verdere analyse

*Meting 2 x per jaar. Op indicatie vaker, z.n. via huisarts

2. Inschatten van veranderingen in zorgbehoefte
3. Bieden van uitleg en begeleiding (denk o.a. aan adviezen m.b.t. medicatie inname, slaaphygiëne)
4. Bieden van ondersteuning (bij o.a. acceptatie-, psychosociale en relationele problemen)
5. Bieden van advies (bij o.a. aanvragen van hulpmiddelen, thuiszorg, vergoeding geneesmiddelen)
6. Klinische taken: begeleiden instellen apomorfine en duodopa