

## Richtlijn ziekte van Parkinson: diagnostiek en behandeling

1<sup>e</sup> versie januari 2007, T. den Heijer en A.J.W. Boon

2<sup>e</sup> versie februari 2011, F.J. de Jong en A.J.W. Boon

3<sup>e</sup> versie oktober 2015, R.G. Wieberdink en A.J.W. Boon

Advies: revisie in 2018

### Disclaimer 1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

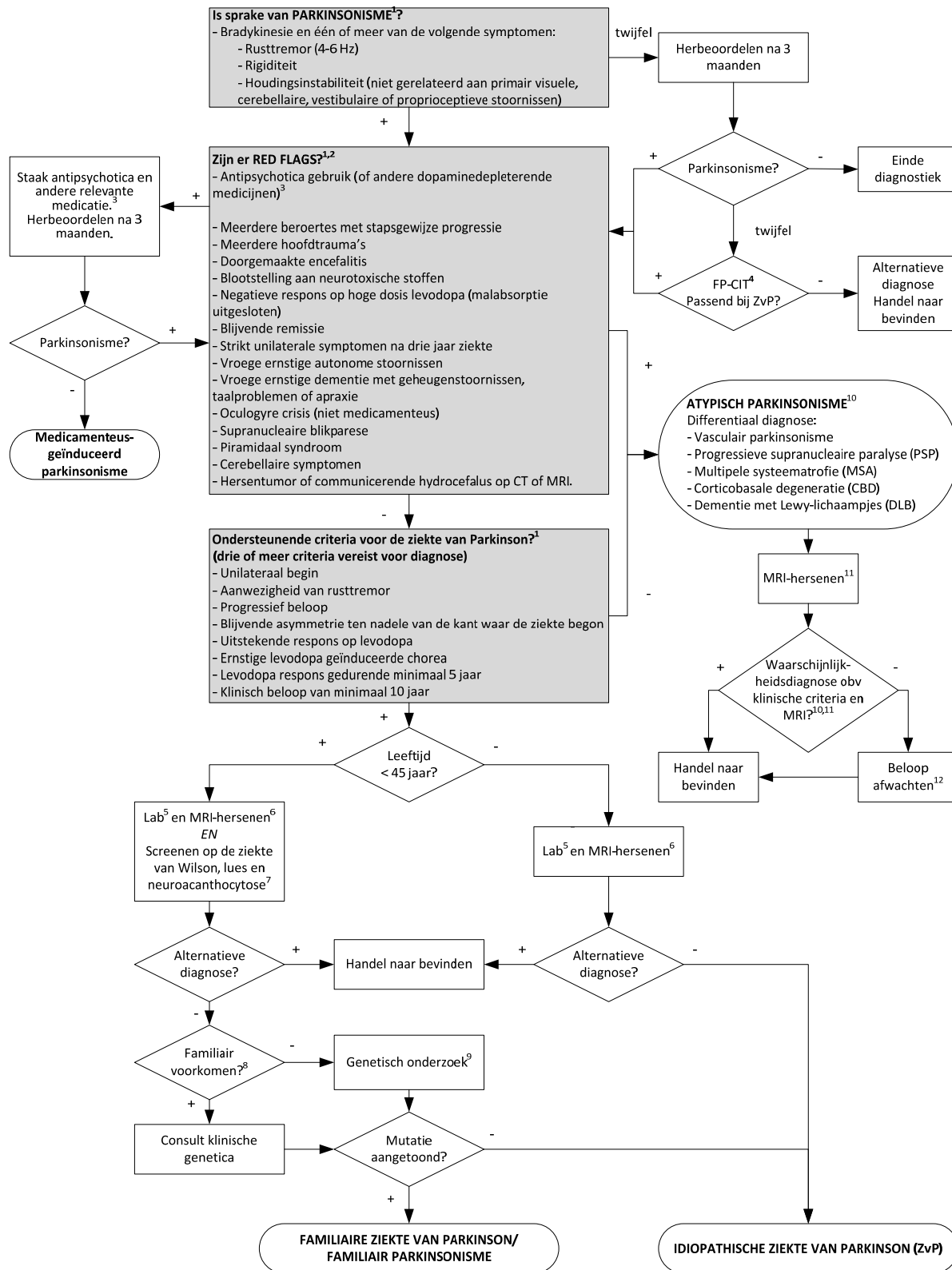
# Stroomschema 1: DIAGNOSTIEK

1<sup>e</sup> versie januari 2007, T. den Heijer en A.J.W. Boon

2<sup>e</sup> versie februari 2011, F.J. de Jong en A.J.W. Boon

3<sup>e</sup> versie oktober 2015, R.G. Wieberdink en A.J.W. Boon

Advies: revisie in 2018

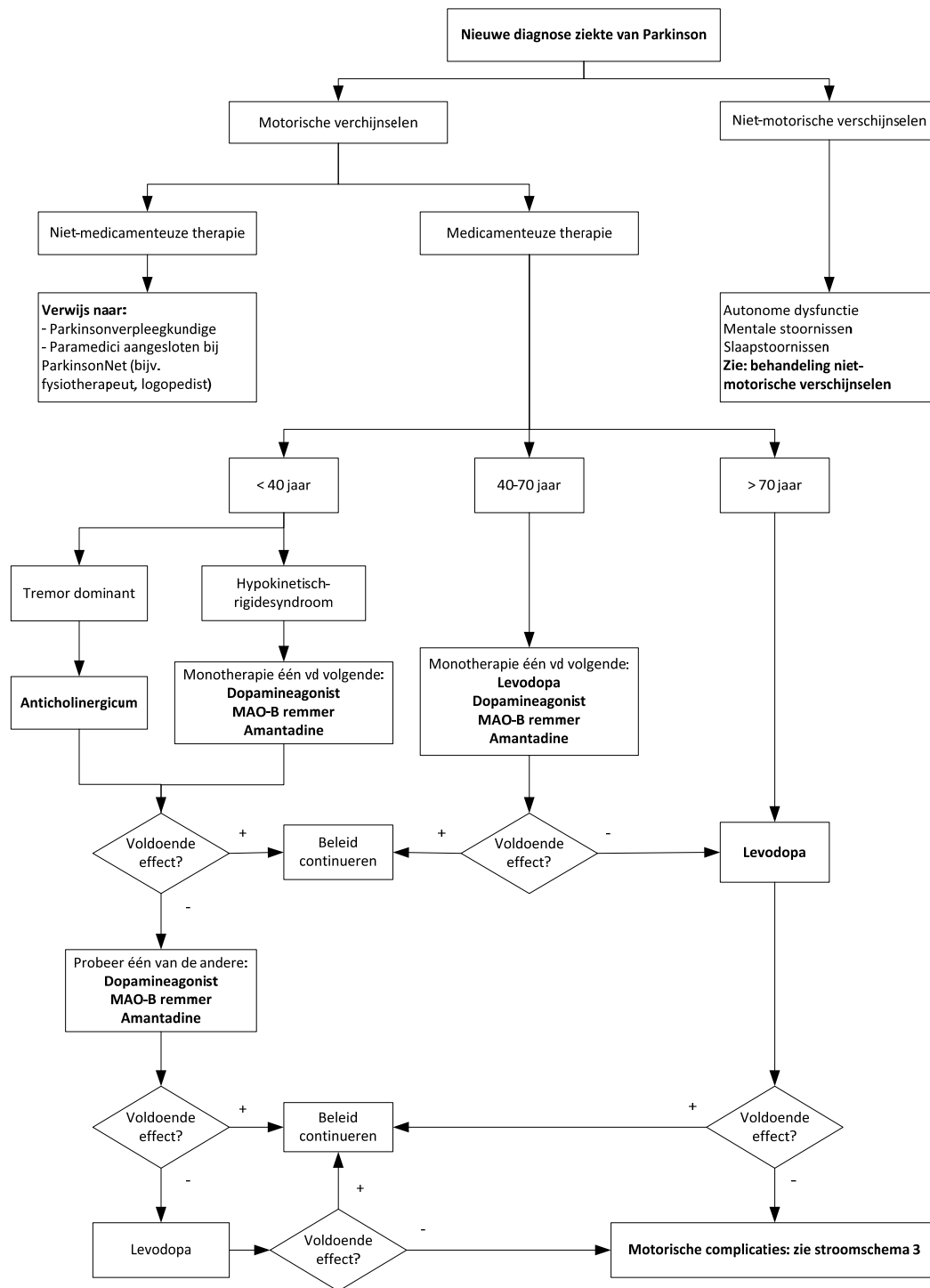


## Toelichting bij stroomschema 1: DIAGNOSTIEK

1. **UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKDPS) criteria** voor de diagnose ziekte van Parkinson.<sup>1</sup>
2. **Red Flags** zijn verschijnselen die suggestief zijn voor een andere oorzaak van parkinsonisme dan de ziekte van Parkinson.
3. **Geneesmiddelen die frequent parkinsonisme als bijwerking geven:** alle typische antipsychotica (o.a. haloperidol), bepaalde atypische antipsychotica (o.a. risperidon, olanzapine), dopaminedepletende medicamenten (tetrabenazine), anti-emetica (metoclopramide) en calciumkanaalblokkers (flunarizine, cinnarizine).  
Geneesmiddelen die zelden parkinsonisme als bijwerking geven: clozapine en olanzapine, quetiapine (atypische antipsychotica), lithium, SSRI's, valproïnezuur, fenytoïne, domperidon.<sup>2</sup>  
Overleg met de voorschrijver of het betreffende geneesmiddel gestaakt kan worden. Medicamenteus-geïnduceerd parkinsonisme kan weken tot maanden na het staken van het middel blijven bestaan. Bij diagnostische twijfel (medicamenteus-geïnduceerd parkinsonisme is typisch maar niet uitsluitend symmetrisch en zonder rusttremor) kan een FP-CIT SPECT-scan uitkomst bieden.<sup>3</sup>
4. **<sup>123</sup>I-FP-CIT** (= SPECT-scan met presynaptische dopaminetransportertracering [DAT]) kan patiënten met een presynaptisch dopaminerg tekort (ZvP, MSA, PSP, CBD) onderscheiden van patiënten zonder presynaptisch dopaminerg tekort (essentiële tremor, psychogeen parkinsonisme, medicamenteus-geïnduceerd parkinsonisme en vasculair parkinsonisme [tenzij strategisch infarct in het putamen]). Bij een presynaptisch tekort is de uptake van de tracer in de nucleus caudatus en het putamen verlaagd. Het is met dit onderzoek niet mogelijk onderscheid te maken tussen ZvP, MSA, PSP en CBD.<sup>3</sup>  
NB. Vanwege de hoge kosten van dit onderzoek: alleen aanvragen na overleg met Agnita Boon.
5. **Laboratoriumonderzoek:** bepaal bij alle patiënten TSH, nierfunctie en leverenzymen ter uitsluiting van een metabole encefalopathie als onderliggende oorzaak van parkinsonisme.
6. **MRI-scan bij verdenking ziekte van Parkinson.** Verricht bij alle patiënten met verdenking op de ziekte van Parkinson eenmaal beeldvorming van de hersenen ter uitsluiting van andere oorzaken van hypokinetisch-rigidesyndroom (vasculaire lesies, normal pressure hydrocefalus, tumor, ziekte van Wilson en andere neurodegeneratieve aandoeningen), bij voorkeur een MRI.<sup>4</sup>
7. **Screening op lues, neuroacanthocytose en ziekte van Wilson:** bepaal bij patiënten jonger dan 45 jaar serum TPHA, FTA, acanthocyten (echinocyten aankruisen op het formulier), koper en ceruloplasmine. Verwijs naar de oogarts voor spleetlamponderzoek naar Kayser-Fleischerringen.<sup>5</sup> Bij de ziekte van Wilson toont de MRI vrijwel altijd afwijkingen, maar deze zijn niet specifiek (T2 bilaterale hyperintense afwijkingen in putamen, nucleus caudatus, thalamus, mesencefalon en/of pons). Het '*face of the giant panda sign*' wordt beschouwd als pathognomonisch voor de ziekte van Wilson, maar wordt slechts bij 14% gezien.<sup>6</sup> Bij twijfel na MRI-, bloed- en spleetlamponderzoek: bepaal koper in 24-uurs urine.<sup>7</sup>  
NB. Bepaal ook luesreacties (TPHA, FTA) bij risicopatiënten ouder dan 45 jaar.
8. **Familiair voorkomen:** meer dan één 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> graads familielid met ziekte van Parkinson, ongeacht de debuutleeftijd.
9. **Genetisch onderzoek.** Bij een jonge debuutleeftijd is vaker sprake van een monogenetische vorm van de ziekte van Parkinson. Ongeveer 50% van de autosomaal recessieve ZvP en 10-20% van de sporadische ZvP met een debuutleeftijd jonger dan 45 jaar wordt veroorzaakt door een mutatie in het *parkin* gen. Andere mutaties zijn veel zeldzamer.<sup>8</sup>  
Bepaal de aanwezigheid van mutaties in het *parkin* gen (PARK2). Indien negatief, overweeg whole exome sequencing (WES) met bewegingsstoornissen filter, in overleg met de klinisch geneticus. Verwijs bij familiair voorkomen, bij consanguine ouders en bij een atypisch fenotype naar de klinisch geneticus.
10. **Atypisch parkinsonisme:** zie bijlagen 1 t/m 5 voor de diagnostische criteria van vasculair parkinsonisme, PSP, MSA, CBD en LBD.<sup>9-13</sup>
11. **MRI-scan bij verdenking atypisch parkinsonisme.** Een T2-gewogen MRI-hersenen kan (vooral in gevorderde stadia) behulpzaam zijn bij het differentiëren tussen de ZvP en atypische parkinsonismen. Afwijkingen die wijzen op **PSP**: atrofie van het mesencefalon, m.n. het '*hummingbird sign*' en atrofie van de superieure cerebellaire pedunkels; frontale en/of temporale corticale atrofie. Afwijkingen die wijzen op **MSA**: afwijkingen van pons en cerebellum, m.n. atrofie en/of hyperintensiteit van de

- middelste cerebellaire pedunkels en hyperintensiteit van de pontocerebellaire vezels ('*hot cross bun*' sign). Het ontbreken van afwijkingen sluit deze aandoeningen niet uit. MRI-bevindingen suggestief voor **CBD**: asymmetrische corticale atrofie, m.n. frontopariëtaal (paracentraal) en unilaterale atrofie van een van de cerebrale pedunkels. Bij de ZvP zijn er in principe geen MRI afwijkingen.<sup>14,15</sup>
12. Bij persisterende **diagnostische twijfel**: wacht het spontane beloop af. Vaak kan later in het ziektebeloop wel een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld worden. De diagnostische accuratesse van verder aanvullend onderzoek is beperkt.<sup>16</sup>

## Stroomschema 2: INITIËLE BEHANDELING

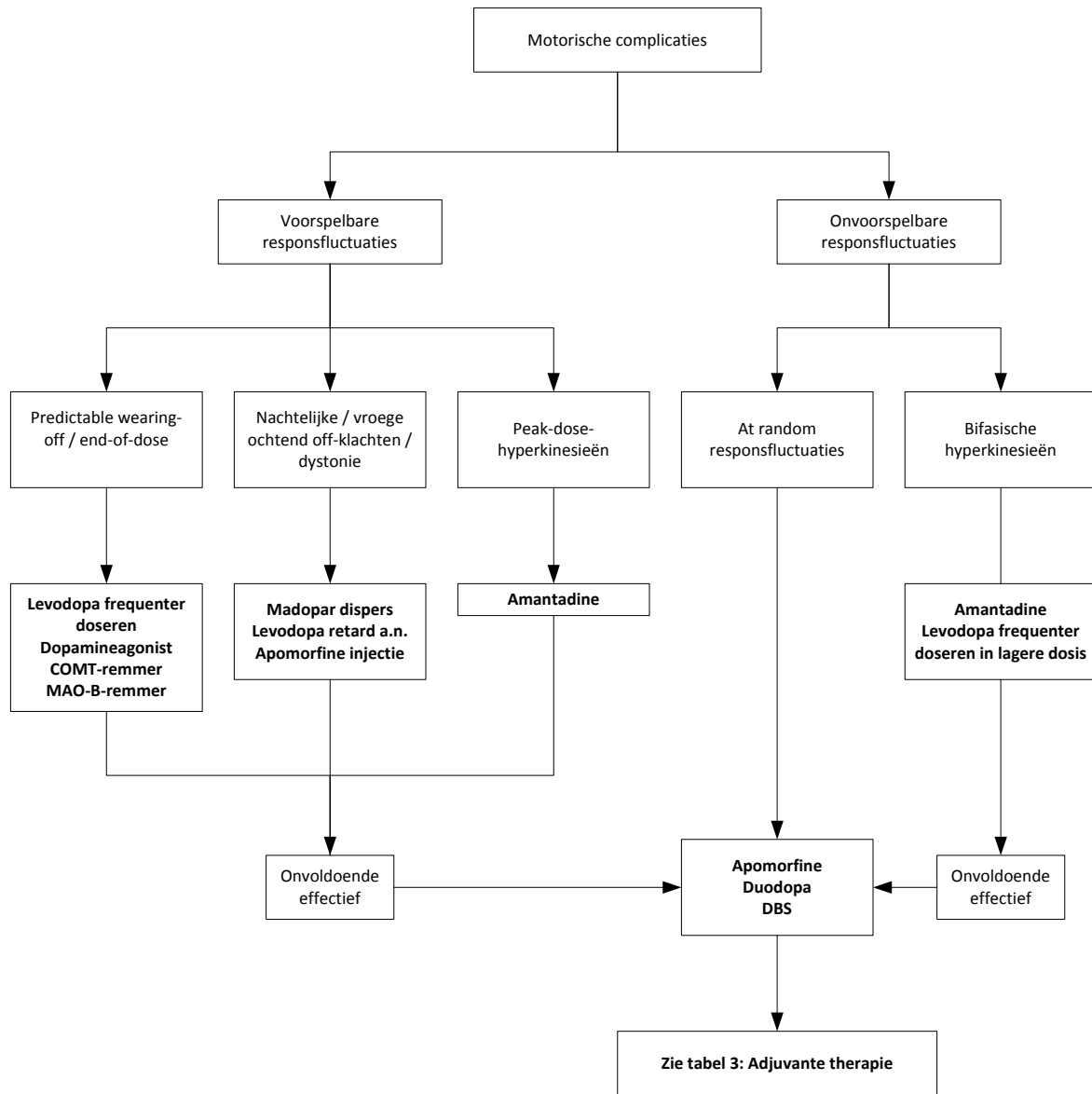


### TOELICHTING MEDICAMENTEUZE THERAPIE:

De keuze voor een bepaald medicament is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de klachten, het bijwerkingenprofiel en de voorkeur van de patiënt.

**ZIE TABEL 1** voor de indicaties, doseringen, contra-indicaties en bijwerkingen.

**Stroomschema 3: BEHANDELING MOTORISCHE COMPLICATIES**



**TOELICHTING MEDICAMENTEUZE THERAPIE:**

De keuze voor een bepaald medicament is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de klachten, het bijwerkingenprofiel en de voorkeur van de patiënt.

**ZIE TABEL 1** voor de indicaties, doseringen, contra-indicaties en bijwerkingen.

**Tabel 1. Medicamenteuze opties voor de behandeling van de motorische verschijnselen en motorische complicaties<sup>4,17-20</sup>**

Groepsnaam Generieke naam (merknaam)	Indicatie - Bewijsniveau	Dosering	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Opmerkingen
<b>Levodopa</b>					
Levodopa/carbidopa (Sinemet)  Levodopa/benserazide (Madopar)	Monotherapie <sup>21</sup> - Niveau 2  Aanwezigheid van (hinderlijke) autonome dysfunctie, slaapstoornissen, impulscontrolestoornissen en cognitieve dysfunctie (met of zonder visuele hallucinaties), zijn indicaties om levodopa voor te schrijven in plaats van dopamineagonisten.	1 <sup>e</sup> week 1dd 62.5 mg 2 <sup>e</sup> week 2dd 62.5 mg 3 <sup>e</sup> week 3dd 62.5 mg Ophogen: 62.5-125 mg per week Max: geen bovengrens; zelden meer dan 2000 mg/dag nodig	Onbehandelde cardiale endocriene, of hematologische aandoeningen. Voorzichtig bij melanoom of niet-gediagnosticeerde gepigmenteerde huidafwijking (verband tussen levodopa en melanoom is controversieel). <sup>22</sup>	Korte termijn: weinig bijwerkingen, meestal voorbijgaand. Hoofdpijn, misselijkheid, braken, orthostatische hypotensie.  Hoge dosering: visuele hallucinaties, opwinding, verwardheid, angstdromen, slaperigheid; dyskinesieën, chorea, dystonie; impulscontrolestoornissen.  Lange termijn: responsfluctuaties (vooral bij jonge beginleeftijd).	Meest effectieve medicament.  Innemen 1/2 uur vóór of 1 uur na de maaltijd en niet samen met (veel) eiwit.  Sondevoeding (SV): Bij voorkeur nachtelijke SV ivm competitie tussen eiwitten uit SV en levodopa. Indien porties overdag: medicatie ½ uur voor de SV innemen/toedienen. (Bij continue SV speelt competitie vanwege lage eiwitconcentratie per uur geen rol). <sup>23</sup>  Niet plots staken (risico op maligne neuroleptica-achtig syndroom).  Indien nog steeds geen effect bij 4dd 250 mg gedurende 6-12 weken: heroverweeg de diagnose (zie 'red flags').
Levodopa/carbidopa retard (Sinemet CR)  Levodopa/benserazide retard (Madopar HBS)	1) Nachtelijke off-gerelateerde klachten, early morning dystonie/akinesie <sup>24</sup> – Niveau 2/3  2) Peak-dose dyskinesieën i.c.m. wearing-off – Niveau 2/3	Ad 1) 100-300 mg voor de nacht  Ad 2) Ter vervanging reguliere levodopa dosis	Zie reguliere levodopa	Zie reguliere levodopa.	
Levodopa/benserazide dispergeerbare tablet (Madopar disper)	Early morning dystonie/akinesie	Zie reguliere levodopa	Zie reguliere levodopa	Zie reguliere levodopa.	
<b>Dopamine agonisten</b>					
Pramipexol (Sifrol, Sifrol MVA)	1) Monotherapie <sup>25,26</sup> – Niveau 1  2) Adjuvante therapie naast levodopa (bij onvoldoende effect) <sup>27</sup> – Niveau 1	1 <sup>e</sup> keuze: pramipexol MVA 1 <sup>e</sup> week 1dd 0.375 mg 2 <sup>e</sup> week 1dd 0.75 mg 3 <sup>e</sup> week 1dd 1.5 mg Ophogen: 0.75 mg per week	Verslavingsgedrag (relatief)  Hoge leeftijd / cognitieve stoornissen	Korte termijn: hallucinaties, hypotensie, misselijkheid, duizeligheid, obstipatie, excessieve slaperigheid, impulscontrole stoornissen.	Minder effectief dan levodopa, maar in beginfase vaak voldoende.  Bij onvoldoende effect of

		<p>Max: 1dd 4.5 mg</p> <p>2<sup>e</sup> keuze: pramipexol reguliere tablet Indien MVA niet verdragen wordt, 3dd doseren</p>		<p>De kans op bijwerkingen neemt toe met de leeftijd.</p> <p>Lange termijn: minder vaak en minder hevige motorische complicaties dan bij langdurig gebruik levodopa.</p>	<p>hinderlijke bijwerkingen: overnight switch van tablet met verlengde afgifte naar reguliere tablet of naar andere dopamine agonist. Zie <b>bijlage 6</b> voor conversiefactoren.</p> <p>Als hinderlijke bijwerkingen op de voorgrond staan: dosis verlagen.</p> <p>Als hinderlijke hyperkinesieën optreden na toevoegen dopamineagonist: dosis levodopa (of pramipexol) verlagen.</p> <p>Denk aan voorlichting over impuls-controlestoornissen.</p>
Ropinirol (Requip, Requip-Modutab)	<p>1) Monotherapie<sup>25,26</sup> – <i>Niveau 1</i></p> <p>2) Adjuvante therapie naast levodopa (bij onvoldoende effect)<sup>28</sup> – <i>Niveau 1</i></p>	<p>1e keuze: ropinirol mva 1<sup>e</sup> week 1dd 2 mg 2<sup>e</sup> week 1dd 4 mg Ophogen: 2 mg per week Max: 1dd 24 mg</p> <p>2e keuze: ropinirol reguliere tablet: 1<sup>e</sup> week 3dd 0.25 mg 2<sup>e</sup> week 3dd 0.50 mg 3<sup>e</sup> week 3dd 0.75 mg 4<sup>e</sup> week 3dd 1 mg Ophogen: 3dd 0.5-1 mg per week Max: 3dd 8 mg</p>	<p>Zie pramipexol.</p> <p>Ernstige nierinsufficiëntie (GFR &lt; 30 zonder dialyse), leverinsufficiëntie.</p>	Zie pramipexol.	<p>Zie pramipexol.</p> <p>Indien startdosering met 2 mg mva per dag niet verdragen wordt: switch naar reguliere tablet.</p>
Rotigotine (Neupro) pleister	<p>1) Monotherapie<sup>29</sup> – <i>Niveau 2</i></p> <p>2) Adjuvante therapie naast levodopa (bij onvoldoende effect)<sup>28</sup> – <i>Niveau 1</i></p> <p>3) Perioperatief ter vervanging van orale medicatie (zie <b>stroomschema 4</b>)</p>	<p>Begin: 1<sup>e</sup> week 2 mg/24 uur Ophogen: 2 mg/24 uur per week Max: 16 mg/24 uur</p>	<p>Zie pramipexol.</p> <p>MRI-scan: vooraf pleister verwijderen ivm risico op brandwonden.</p>	<p>Zie pramipexol.</p> <p>Lokale huidreactie (36%).</p>	Als monotherapie minder effectief en meer bijwerkingen dan ropinirol.
<b>Amantadine</b>					
Amantadine (Symmetrel)	1) Monotherapie (beginstadium bij lichte verschijnselen) <sup>30</sup> –	<p>Ad 1) Begin (en onderhoud): 1<sup>e</sup> week 1dd 100 mg</p>	Hoge leeftijd en cognitieve stoornissen (sterk verhoogd)	Minder bijwerkingen dan levodopa/dopamineagonisten.	Gering en tijdelijk (6-12 mnd) effect op bradykinesie en



	<i>Niveau 4</i> 2) Adjuvante therapie: bij <b>hyperkinesieën</b> ; naast dopaminerge medicatie <sup>31</sup> – <i>Niveau 2</i>	2 <sup>e</sup> week 2dd 100 mg Als monotherapie: max. 200 mg.  Ad 2) Hogere dosis; max. 400 mg	risico op hallucinaties). Overig: ernstige nierfunctiestoornissen, refractaire epilepsie.	Zelden: verwardheid, hallucinaties, enkeloedeem, livedo reticularis.	rigiditeit in beginstadium.  Geen/weinig effect op tremor.  Bij onvoldoende effect: switch naar dopamineagonist of levodopa. Amantadine langzaam afbouwen, ervaring leert dat verslechtering kan optreden.
<b>MAO-B-remmers</b>					
Selegiline (Eldepryl)	1) Monotherapie (beginstadium bij lichte verschijnselen) <sup>32,33</sup> – <i>Niveau 1</i>  2) Adjuvante therapie: bij <b>wearing off / end-of-dose</b> verschijnselen, naast dopaminerge medicatie <sup>34</sup> – <i>Niveau 2</i>	5-10 mg per dag: 1dd 5-10 mg (na het ontbijt), of 2dd 5 mg (na ontbijt en lunch)	Cognitieve stoornissen (risico op psychose en verwardheid), hallucinaties. Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen, instabiele hypertensie, ernstige angina pectoris, ritmestoornissen.	Hyper- of insomnie, hallucinaties, orthostase.  Versterken de bijwerkingen van levodopa.	Tijdelijk en beperkt effect.  Amfetamine-achtig effect van selegiline kan worden gebruikt om slaperigheid overdag en inactiviteit te verbeteren.  Interactie met SSRI en pethidine: cave serotonerg syndroom.
Rasagiline (Azilect)	1) Monotherapie (beginstadium bij lichte verschijnselen) <sup>32,33</sup> – <i>Niveau 1</i>  2) Adjuvante therapie: bij <b>wearing off / end-of-dose</b> verschijnselen, naast dopaminerge medicatie <sup>35,36</sup> – <i>Niveau 2</i>	Begin (en onderhoud): 1dd 1 mg	Zie selegiline.	Hoofdpijn, algehele malaise.  Versterken de bijwerkingen van levodopa.	Tijdelijk en beperkt effect.  Hoge kosten, niet in basisverzekering (actuele situatie: zie <a href="http://www.parkinson-vereniging.nl">www.parkinson-vereniging.nl</a> ).
Safinamide (Xadago)	Adjuvante therapie bij <b>wearing off / end of dose</b> verschijnselen naast L-dopa <i>Niveau 1</i>	Begin 1 dd 50 mg, evt 1 dd 100 mg	Niet samen met andere MAO-remmers, pethidine. Liever niet met dextromethorphan, SSRI; voorzichtig bij metformine, aciclovir. Ernstige leverfunctie stoornissen, retinadegeneratie	Slapeloosheid, slaperigheid, hoofdpijn, ortostatische hypotensie, misselijkheid en vallen	Denk aan voorlichting over impulscontrolestoornissen. In studie relatief weinig bijwerkingen.
<b>Anticholinergica</b> <sup>37,38</sup>					
Trihexyphenidylchloride (Artane)	Tremor bij jonge, cognitief goed functionerende patiënt – <i>Niveau 4</i>	Begin: 1 <sup>e</sup> week 1dd 1mg Ophogen: 2 mg per 3-5 dagen Onderhoud: 3dd2 tot 4dd 3 mg Max. 15 mg/dag	Hoge leeftijd en cognitieve stoornissen (hoog risico op cognitieve bijwerkingen en psychose). Myasthenia gravis, tardieve dyskinesieën.	Centraal: cognitieve stoornissen en psychose (vooral maar niet uitsluitend bij ouderen). Perifeer: glaucoom, droge mond, accommodatiestoornissen, urineretentie, obstipatie, orthostase.	Geen effect op hypokinëtisch rigide syndroom.  Niet plots staken vanwege risico op ernstige akinesie, agitatie en/of verwardheid.
Biperideen (Akineton)	Zie trihexyphenidylchloride.	Begin: 2dd 0.5-1 mg Max: 3dd 2 mg	Zie trihexyphenidylchloride.	Zie trihexyphenidylchloride.	Zie trihexyphenidylchloride.
<b>COMT-remmers</b>					

Entacapon (Comtan)	Adjuvante therapie: bij voorspelbare <b>wearing-off / end-of-dose</b> verschijnselen, naast levodopa <sup>39</sup> – <i>Niveau 1</i>  Als monotherapie niet effectief.	200 mg bij iedere levodopa dosis (max 10 stuks per dag)	Leverinsufficiëntie, feochromocytoom, maligne neurolepticasyndroom, rhabdomyolyse.	Diarree, oranjeverkleuring van de urine, hypersomnie, overmatig dromen, anorexie, toename bijwerkingen levodopa.	Niet plots staken ivm risico op maligne neurolepticasyndroom; z.n. levodopa dosis verhogen tijdens afbouwen.
Tolcapone (Tasmar)	Zie entacapon.  NB. Alleen indien entacapon onvoldoende effectief is of niet verdragen wordt	3dd 100 (bij de eerste levodopa gift en 6 en 12 uur daarna) Max: 3dd 200 mg	Leverziekten, stijging leverenzymen. Overig zie entacapon.	Fatale leverinsufficiëntie (zelden; m.n. in de eerste 6 maanden)	Vooraf leverenzymen bepalen, eerste jaar tweewekelijks controleren, daarna 6 maanden maandelijks, dan tweemaandelijks. Na elke dosisverhoging leverenzymen controleren.

Bovenstaande tabel bevat een beknopte weergave van de indicaties, aanbevolen dosering, belangrijkste contra-indicaties en bijwerkingen. Voor een volledig overzicht verwijzen wij naar het farmacotherapeutisch kompas.

### TOELICHTING BIJ STROOMSCHEMA 3: BEHANDELOPTIES IN HET GEVORDERDE STADIUM

Als de motorische verschijnselen en complicaties niet langer adequaat behandeld kunnen worden door aanpassing van de orale medicatie, komt de patiënt in aanmerking voor adjuvante behandeling. Er zijn drie mogelijkheden: diepe hersenstimulatie (DBS) in de nucleus subthalamicus, apomorfine infusie subcutaan en levodopa/carbidopa intestinale gel. Alle drie de behandelingen zijn bewezen effectief, de keuze voor de beste behandeling is steeds een individuele afweging van patiëntkenmerken, comorbiditeit, te verwachten effect, te verwachten bijwerkingen en persoonlijke voorkeur. Er zijn geen studies waar in deze drie behandelingen direct met elkaar zijn vergeleken. DBS is de meest effectieve en op termijn de meest goedkope behandeling, maar ook de meest invasieve, en met de meeste contra-indicaties. Bij de keuze tussen apomorfine en duodenale levodopa heeft meestal apomorfine de voorkeur, omdat het de minst invasieve behandeling is en er weinig contra-indicaties zijn. Als apomorfine onvoldoende effectief blijkt, kan daarna alsnog voor duodenale levodopa worden gekozen. Redenen om direct voor duodenaal levodopa te kiezen in plaats van voor apomorfine zijn problemen met therapietrouw en orofaciale dyskinesieën.

**Tabel 2** bevat een overzicht van factoren die gunstig of ongunstig (of niet relevant) zijn voor elk van de drie behandelingen.

In **tabel 3** staan de belangrijkste indicaties, contra-indicaties, bijwerkingen, voor- en nadelen, doseringen en andere wetenswaardigheden vermeld.

Vragen die relevant zijn voorafgaand aan het maken van een keuze:

- Is sprake van invaliderende responsfluctuaties, dyskinesieën of tremor?
- Hoe is de respons op levodopa?
- Hoe is de algemene medische conditie van de patiënt?
- Is sprake van cognitieve stoornissen of psychiatrische comorbiditeit?
- Is sprake van absolute of relatieve contra-indicaties voor één of meerdere behandelopties?
- Als meerdere behandelopties in aanmerking komen: bij welke van de therapieën bestaat de grootste kans op verbetering van het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven? Welke aspecten van het dagelijks functioneren vindt de patiënt zelf het belangrijkste?

Verder zijn op het KIS (kwaliteitsinformatiesysteem) protocollen te vinden voor het uitvoeren van de apomorfinetest, het instellen van de apomorfinepomp, het instellen van duodopa en de noodprocedures bij complicaties. Deze protocollen zijn vooral bedoeld voor verpleegkundigen, maar ook handig voor de zaalarts.

**Tabel 2. Factoren die van belang zijn bij het maken van een keuze<sup>40-42</sup>**

	DBS	Apomorfine	Duodopa
Leeftijd > 70 jaar	-	*	*
Comorbiditeit	-	*	*
Dysartrie	-	*	*
Houdingsinstabiliteit / balansproblemen	-	+/*	*
Hallucinaties	-	+	+/-
Impulscontrolestoornis	+	+/-	+
Overmatige slaperigheid overdag	*	-	*
Lichte dementie	-	*	*
Matige dementie	-	*	*
Matige depressie	-	+	+/*
Suicide poging	-	*	*
Slikstoornis	-	*	*
Gewichtstoename	-	*	*
Rusteloze benen (RLS, PLMS)	*	+	+

+ Aanwezigheid van de bijwerking/complicatie ondersteunt de keuze voor de behandeling

\* Aan- of afwezigheid van de bijwerking/complicatie is niet van belang voor de behandeling

- Aanwezigheid van de bijwerking/complicatie is een contra-indicatie voor de behandeling

*Deze tabel is overgenomen uit Biemondcursus bewegingsstoornissen 2015, ref 40.*

**Tabel 3. Adjuvante behandeling in het gevorderde stadium**

Apomorfine subcutane injecties (Apo-go) / subcutane infusie						
Indicaties	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Voor- en nadelen	Dosering / instelling	Opmerkingen	Opmerkingen
<p>1) Onvoorspelbare responsfluctuaties ondanks optimale orale therapie<sup>43,44</sup> – Niveau 2</p> <p>2) Early morning akinesie/dystonie</p> <p>3) Perioperatief ter vervanging van orale medicatie</p>	<p>Excessieve slaperigheid overdag, niet-adequaat behandelbare hypotensie, Parkinson-gerelateerde dementie (met of zonder visuele hallucinaties), ademhalingsdepressie, leverinsufficiëntie.</p>	<p>Huidproblemen (subcutane noduli), (ernstige) slaperigheid, hypotensie, dyskinesieën, misselijkheid, braken, verwardheid en hallucinaties, impulscontrolestoornissen.</p> <p>Lijkt minder hallucinogeen dan orale dopamineagonisten.</p> <p>Zeldzaam: auto-immuun hemolytische anemie.</p>	<p>Voordelen: Minst invasief, eenvoudig te bedienen, omkeerbaar, weinig contra-indicaties, goedkoper dan duodopa.</p> <p>Nadeel: Geen monotherapie, orale medicatie blijft nodig.</p> <p>Te verwachten effect: 40-80% minder off-perioden, 15-65% minder dyskinesieën (door verlagen levodopa)</p>	<p>&lt; 5 off-periodes per dag: subcutane injectie 1-5 mg (d.m.v. een challengegetest wordt stapsgewijs de optimale dosis bepaald); naast de orale parkinsonmedicatie (niet in plaats van)</p> <p>&gt;= 5 off-periodes per dag: continue infusie 1 tot 5 mg per uur (en streef naar verlaging levodopa dosis)</p> <p>Perioperatief: continu infuus 2-3 mg/uur, zie stroomschema 4.</p>	<p>Continue infusie per etmaal 2-3 uur onderbreken om tolerantie te voorkomen.</p> <p>Jaarlijks controle Hb, haptoglobine, LDH en Coombs test ivm risico op hemolytische anemie.</p> <p>Bij plots verminderd effect: controleer of de pomp aan staat en goed ingesteld is. Denk aan UWI of griep als oorzaak van achteruitgang.</p>	<p>Instellen van de pomp: - Meestal klinisch vanwege risico op hypotensie en huidreacties. - Poliklinisch bij goed instrueerbare patiënt en adequate thuissituatie, wekelijks policonrole. - Preventief domperidon 3dd 10 mg, let op interacties met QT-verlengde medicamenten. Vooraf ECG en bij hogere doseringen of langdurig gebruik lab K en Mg.</p> <p>Zie KIS protocollen.</p>
Levodopa/cardidopa intestinale gel (Duodopa)						
Indicaties	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Voor- en nadelen	Dosering / instelling	Opmerkingen	Opmerkingen
<p>Onvoorspelbare responsfluctuaties ondanks optimale orale therapie<sup>45</sup> – Niveau 2</p> <p>Contra-indicaties voor apomorfinepomp: - verminderde compliance door cognitieve stoornissen - orofaciale dyskinesieën</p>	<p>Perifere neuropathie.</p> <p>Overige zie reguliere levodopa (tabel 1).</p>	<p>Problemen gerelateerd aan de PEG-sonde (verstopping, dislocatie, huidirritatie door lekkage van maagsap, opgeblazen gevoel, peritonitis). Levodopa-geïnduceerde polyneuropathie.</p> <p>Overige zie reguliere levodopa (tabel 1).</p>	<p>Voordelen: Cognitieve stoornissen geen bezwaar, echte monotherapie theoretisch mogelijk (in praktijk 's avonds orale levodopa nodig), geschikt bij compliance problemen, vaak verbetering nachtrust, toegang voor sondevoeding.</p> <p>Nadelen: Invasief (vereist PEG-sonde), frequent vervanging sonde nodig (1-2x per jaar), bedieningsgemak niet optimaal (pompsysteem is groot en zwaar), zeer hoge kosten.</p>	<p>Globaal schema: - ochtenddosering ca. 100-200 mg in 10-30 minuten (5-10 ml) - continue onderhoudsdosis meestal 40-120 mg/uur gedurende 16 uur. - 's nachts wordt de pomp stopgezet</p> <p>Verhogen van de onderhoudsdosis: Stappen van 2 mg/uur (0.1 ml/uur) Bij stijfheid z.n. bolus 0.5-2 ml Bij meer dan 5 bolussen per dag: onderhoudsdosis verhogen</p>	<p>Screen vooraf op polyneuropathie (A en NO) en wees alert op het ontstaan. Op indicatie EMG en lab (Vit B6, B12, foliumzuur en homocysteïne).<sup>46</sup></p> <p>Bij plots verminderd effect : denk aan comorbiditeit (UWI, griep, etc.); controleer d.m.v. X-BOZ of de tip van de sonde voorbij Treitz ligt.</p>	<p>Eerst effect aantonen door toediening via nasojejunale sonde, daarna PEGJ plaatsen.</p> <p>Instellen van de pomp gebeurt in de eerste 14 dagen door de duodopa verpleegkundige van de fabrikant, eerst op de afdeling en later thuis.</p> <p>Voor procedures plaatsing sonde en instellen pomp: zie KIS.</p>

**Tabel 3. Adjuvante behandeling in het gevorderde stadium (vervolg)**

Diepe hersenstimulatie ncl. subthalamicus						
Indicaties	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Voor- en nadelen	Dosering / instelling	Opmerkingen	Opmerkingen
<p>1. Onvoorspelbare / medicatieresistente responsfluctuaties (bradykinesie, dystonie, pijn).</p> <p>2. Invaliderende tremor ondanks optimale medicamenteuze behandeling.</p> <p>(3. Hinderlijke impulscontrolestoornis bij patiënt die niet kan functioneren zonder dopamineagonist.)</p>	<p>Ernstige beperkingen tijdens de beste on-fase, balansstoornissen, freezing of hypofonie tijdens on-fase (geen verbetering te verwachten).</p> <p>Ernstige cognitieve stoornissen (kans op toename), actieve psychose of depressie (voorgeschiedenis geen bezwaar), slechte conditie, contra-indicatie voor neurochirurgische ingreep (antistolling die niet kan worden onderbroken, ernstige hypertensie, dysfagie).</p> <p>Hoge leeftijd (relatieve contra-indicatie).</p>	<p>Intracerebrale bloeding, infectie, delier. Mortaliteit van de operatie ca. 1%.</p> <p>Dysartrie, balansproblemen, dubbelzien, spasmen.</p> <p>Ongemak van de verbindingskabels.</p> <p>Cognitieve achteruitgang.</p> <p>Apathie, somberheid, ontremming.</p>	<p>Voordelen: Meest effectieve behandeling, lage kosten.</p> <p>Nadelen: Invasief, risico op complicaties operatie, risico op cognitieve achteruitgang.</p>	<p><b>Ncl. Subthalamicus (STN):</b> Als hypokinetisch-rigidesyndroom of dyskinesieën op de voorgrond staan</p> <p><b>Thalamus (VIM):</b> Bij invaliderende tremor en weinig bradykinesie bij patiënt met cognitieve stoornis</p>	<p>Te verwachten effect op hypokinetisch rigide syndroom: 50% reductie van off-fase en 70% reductie van dyskinesieën. On-fase vergelijkbaar met beste-on fase met levodopa (geen verbetering).</p> <p>Te verwachten effect op tremor: groter effect dan medicatie.</p> <p>Te verwachten effect op impulscontrolestoornissen: afname of verdwijnen (na staken dopamineagonist)</p>	<p>Logistiek: verwijzen naar LUMC, prof. van Hilten</p> <p>Waarschuwingen voor patiënten met neurostimulator: - MRI vaak altijd mogelijk (overleg met DBS-centrum) - Monopolaire coagulatie tijdens operaties gecontra-indiceerd</p> <p>Het instellen van de stimulator kost tijd, optimaal effect wordt pas na enkele maanden bereikt.</p>

## BEHANDELING NIET-MOTORISCHE VERSCHIJNSELEN

De taak van de arts-assistent en van de parkinsonsonverpleegkundige is vooral het signaleren van niet-motorische problemen (voor taakverdeling zie bijlage 8). Omdat de behandeling van een aantal van deze klachten niet het expertisegebied is van de neuroloog, adviseren wij de patiënt voor deze klachten te verwijzen naar de huisarts of een specialist.

### I. AUTONOME DYSFUNCTIE

#### 1. Orthostatische hypotensie<sup>47</sup>

**Definitie:** systolische bloeddrukdaling  $\geq 20$  mm Hg en/of diastolische bloeddrukdaling  $\geq 10$  mm Hg binnen 3 minuten na opstaan.

**Meting:** patiënt 10 minuten laten platliggen, bloeddruk liggend meten; dan bloeddruk staand meten na 1, 2 en 3 minuten (evt. langer doorgaan als de bloeddruk blijft dalen).

**Behandeling:**

**Stap 1.** Staken of dosis verlagen van antihypertensiva, diuretica en andere relevante medicatie (antidepressiva, antipsychotica, tamsulosine).

**Stap 2.** Conservatieve maatregelen: voldoende vocht (1.5-2.0 liter/dag) en zout (6-10 gram/dag) innamen, steunkousen, hoofdeinde bed omhoog (anti-Trendelenburg), instructies bloeddruk verhogende manoeuvres.

**Stap 3.** Medicamenteuze therapie: fludrocortison, midodrine, domperidon (zie **tabel 4**).

#### 2. Postprandiale hypotensie<sup>48</sup>

**Definitie:** systolische bloeddrukdaling  $\geq 20$  mm Hg en/of diastolische bloeddrukdaling  $\geq 10$  mm Hg binnen 2 uur na de maaltijd (meestal na 30-60 minuten).

**Diagnose:** o.b.v. anamnese: duizeligheid/licht in het hoofd bij verticaliseren na de (warme) maaltijd.

**Behandeling:**

**Stap 1.** Zie orthostatische hypotensie.

**Stap 2.** Conservatieve maatregelen: water of koffie drinken voor de maaltijd, frequente kleine maaltijden, koolhydraten beperken.

**Stap 3.** Medicamenteus: coffeine capsule 250 mg, 30 minuten voor de maaltijd (zie **tabel 4**).

#### 3. Speekselverlies / slikstoornissen<sup>49-51</sup>

**Oorzaak:** afname van de slikfrequentie (dus geen toegenomen speekselproductie).

**Behandeling:**

**Slikstoornissen**

**Stap 1.** Optimaliseer de dopaminerge therapie. Eten tijdens de on-fase.

**Stap 2.** Verwijs naar logopedist voor beoordelen ernst en beïnvloedbare factoren en voor slikadviezen.

**Stap 3.** Bij gewichtsverlies: verwijs naar diëtist.

**Stap 4.** Bij onvoldoende effect: overweeg verwijzing naar MDL voor PEG-sonde.

**Speekselverlies**

**Stap 1.** Optimaliseer de dopaminerge medicatie.

**Stap 2.** Verwijs naar logopedist voor slikadviezen.

**Stap 3.** Anticholinerge medicatie: glycopyrronium, atropine (oog)druppels sublinguaal (zie **tabel 4**).

**Stap 4.** Verwijs naar radiotherapeut voor bestraling speekselklieren. Meestal eenmalig en unilateraal zeer effectief. Zelden gecompliceerd door droge mond. Herhaalde bestraling is zelden nodig.

#### 4. Gastroparese<sup>52,53</sup>

**Symptomen:** snelle verzadiging, misselijkheid en braken na het eten, opgeblazen gevoel, gewichtsverlies; vertraagde of uitblijvende respons op levodopa door verminderde resorptie.

**Behandeling:**

**Stap 1.** Algemene adviezen: kleine porties, voldoende vocht en vezels. Behandel bijkomende obstipatie.

**Stap 2.** Verwijs bij hinderlijke klachten naar de MDL-arts.

**Stap 3.** Overweeg parenterale therapie bij resorptieproblemen medicatie: rotigotine pleister, apomorfine subcutaan, levodopa via duodenumsonde, DBS (zie tabellen 1 en 3).

## 5. Misselijkheid<sup>52</sup>

**Oorzaak:** meestal medicamenteus (perifere bijwerking van dopaminerge medicatie) of gastroparese (zie boven).

**Behandeling:** domperidon (zie tabel 4). Geen metoclopramide i.v.m. risico op centrale bijwerkingen.

## 6. Obstipatie<sup>52</sup>

**Oorzaak:** vaak multifactorieel, vertraagde darmpassage (vroeg verschijnsel van autonome dysfunctie) door neurodegeneratie in de plexus myentericus, bijwerking van medicatie (vooral dopamine agonisten en anticholinergica), immobiliteit, gebrekkige vochtinname.

**Behandeling:**

**Stap 1.** Conservatief: voldoende water drinken (minimaal 1.5 liter per dag), voedingsvezels, lichaamsbeweging.

**Stap 2.** Stop anticholinergica.

**Stap 3.** Medicamenteus: verwijs naar de huisarts.

## 7. Gewichtsverlies/ondervoeding<sup>4</sup>

**Oorzaak:** vaak multifactorieel, bijv. verhoogd energieverbruik bij ernstige dyskinesieën, verminderde intake door slikproblemen, verminderde reuk, anorexie als bijwerking van medicatie, cognitief verval, gedragsstoornissen, depressie. Denk ook aan andere medische oorzaken zoals maligniteit of endocriene stoornis.

**Behandeling:** afhankelijk van veronderstelde oorzaak. Verwijs naar diëtist bij gewichtsverlies van meer dan 5% in 1 maand of meer dan 10% in 6 maanden.

## 8. Mictiestoornissen<sup>54,55</sup>

**Symptomen:** meestal nycturie, toegenomen aandrang (urge), toegenomen mictiefrequentie, residugevoel en incontinentie t.g.v. detrusor hyperactiviteit.

**Behandeling:** Altijd eerst urineweginfectie uitsluiten en behandelen.

### *Nycturie*

**Stap 1.** Leefregels: 's avonds minder drinken, koffie en alcohol vermijden.

**Stap 2.** Hulpmiddelen (ter preventie van valpartijen 's nachts): urinaal, postoel, condoomcatheter.

**Stap 3.** Medicatie: desmopressine (zie tabel 4), indien mictiefrequentie hoger dan 3 keer per nacht.

### *Urge-incontinentie, detrusor-sfincter dyssynergie*

**Behandeling:** Verwijs naar de uroloog.

## 9. Seksuele problemen<sup>4</sup>

### *Erectiestoornissen*

**Differentiaaldiagnose:** autonome dysfunctie, depressie, medicatie (beta-blokkers, alfa-blokkers, thiazide diuretica, anxiolytica, digoxine, cimetidine, SSRI's), endocriene stoornis (hypothyreoïdie, verhoogd prolactine, verlaagd testosteron).

**Behandeling:**

**Stap 1.** Aanpassen relevante medicatie (verwijs naar de voorschrijver), behandeling eventuele depressie of endocriene stoornis.

**Stap 2.** Medicamenteus: sildenafil, tadalafil, vardenafil (zie tabel 4).

**Stap 3.** Verwijs naar uroloog of seksuoloog.

### *Hyperseksualiteit*

**Oorzaak:** bijwerking van dopaminerge medicatie. Zie impulscontrolestoornissen.



**Behandeling:** dopaminerge medicatie verlagen of switch naar monotherapie levodopa.

**Overige klachten**

Verwijs naar huisarts, uroloog of seksuoloog.

**10. Overmatig transpireren**<sup>56,57</sup>

**Oorzaak:** gestoorde thermoregulatie als uiting van autonome dysfunctie, maar ook gerelateerd aan responsfluctuaties: tijdens off-fase als de dopaminerge medicatie net is uitgewerkt; tijdens de on-fase in aanwezigheid van hyperkinesieën.

**Behandeling**

**Stap 1.** Sluit andere oorzaken uit (chronische infectie, thyreotoxicose, menopauze), overweeg zo nodig consult internist.

**Stap 2.** Indien off-gerelateerd: pas de parkinsonmedicatie aan.

**Stap 3.** Medicamenteus: oxybutynine (zie **tabel 4**).

**Stap 4.** Botox injecties in oksel, handpalm of voetzool (bij lokale hyperhidrosis).

**11. Seborroisch eczeem**<sup>58</sup>

**Oorzaak:** overmatige talgproductie en ontstekingsreactie door infectie met gist *P. ovale*.

**Behandeling:** verwijs naar de huisarts.

**12. Pijn**<sup>59</sup>

**1) Pijn van houdings- en bewegingsstelsel, secundair aan hypokinesie, rigiditeit en immobiliteit.**

**Behandeling:** indien off-gerelateerd dopaminerge medicatie optimaliseren; conventionele analgetica volgens de WHO pijnladder en fysiotherapie bij een therapeut aangesloten bij het ParkinsonNet.

**2) Dystonie-gerelateerde pijn:**

Vaak in de voet, maar kan ook in andere ledematen voorkomen; gerelateerd aan responsfluctuaties: vaak early morning dystonie, maar ook tijdens andere off-fases.

**Behandeling:** zie **stroomschema 3** (behandeling motorische complicaties) en **tabel 1**.

**3) Akathisie:**

Innerlijk gevoel van rusteloosheid, vaak gepaard met bewegingsdrang. Kan fluctueren met de medicatie en zowel tijdens on- als tijdens off-fases voorkomen.

**Behandeling:** optimaliseren levodopa.

## II. MENTALE STOORNISSEN

### 1. Depressie<sup>60-63</sup>

**Oorzaak:** waarschijnlijk combinatie van biochemische tekorten en reactieve factoren.

**Behandeling:**

**Stap 1.** Verwijs bij ernstige klachten of suïcidale gedachten naar de psychiater.

**Stap 2.** Staak/verlaag medicamenten die stemmingsstoornissen als bijwerking geven (in overleg met de voorschrijver).

**Stap 3.** Optimaliseer de dopaminerge medicatie (reducereer de off-tijd): verhoog de totale dagdosis levodopa of voeg een dopamineagonist toe (bij voorkeur pramipexol).

**Stap 4.** Start antidepressiva of verwijs naar psychiater voor cognitieve gedragstherapie. Tricyclische antidepressiva (nortriptyline) lijken effectiever dan selectieve serotonine reuptake inhibitoren (citalopram, sertraline), maar ten koste van meer bijwerkingen (zie tabel 4). Verwijs bij onvoldoende effect of bijwerkingen van TCA en SSRI naar de psychiater.

### 2. Angst- en paniekaanvallen

Komen vaak samen voor met depressie, maar kunnen ook off-gerelateerd zijn.

**Behandeling:**

Indien de angstklachten optreden tijdens off-fases: optimaliseer de dopaminerge medicatie.

In alle andere gevallen: verwijs naar de psychiater (cognitieve gedragstherapie, antidepressiva).

### 3. Psychose<sup>64-67</sup>

**Hallucinaties:** zeer frequent (>50%), meestal visueel, maar ook auditieve, tactiele en olfactoire hallucinaties kunnen voorkomen. **Wanen:** minder frequent dan hallucinaties. Thema vaak ontrouw, vervolging, jaloezie. De wanen en hallucinatie kunnen leiden tot angst en achterdocht.

**Oorzaak:** complex en multifactorieel; combinatie van delier, neurodegeneratie en gebruikte medicatie. Vaak een eerste aanwijzing voor het bestaan van cognitieve stoornissen.

**Behandeling:**

**Stap 1.** Sluit een onderliggende medische oorzaak uit: infectie (vooral UWI), metabole ontregeling (elektrolytstoornis, uitdroging), endocriene stoornis (hypoglycemie).

Bij niet-beangstigende of niet-hinderlijke psychotische verschijnselen kan worden afgewacht. Deze patiënten kunnen in aanmerking komen voor deelname aan de CHEVAL studie (rivastigmine versus placebo bij niet-hinderlijke hallucinaties, VUMC).

**Indien behandeling nodig is:**

**Stap 2a.** Indien geen cognitieve stoornissen: start een atypisch neurolepticum. Eerste keuze: clozapine; tweede keuze: quetiapine (zie tabel 4). Zodra de symptomen onder controle zijn kan het neurolepticum weer worden afgebouwd.

NB. Het gebruik van klassieke antipsychotica (bijv. haloperidol) en het atypische antipsychoticum risperidon wordt sterk ontraden vanwege kans op verergering van de motorische verschijnselen.

**Stap 2b.** Indien tevens cognitieve stoornissen bestaan in het kader van parkinsondementie: start rivastigmine (zie tabel 4).

**Stap 3.** Pas ondertussen niet-noodzakelijke Parkinson medicatie aan in deze volgorde: staak of verlaag anticholinergica, amantadine, MAO-B remmer, dopamineagonist, levodopa.

### 4. Dementie (PDD)<sup>67-71</sup>

**Diagnostiek en behandeling:**

Voor de diagnostische criteria van PDD, zie bijlage 7. Denk bij cognitieve achteruitgang vroeg in het beloop aan Lewy body dementie (zie bijlage 4).

**Stap 1.** Screen bij aanwijzingen voor cognitieve achteruitgang globaal de volgende domeinen: aandacht (seriële zevens of maanden achterstevoren), uitvoerende functies (fluency, kloktekening), visuospatiële functies (2

pentagons) en geheugen (3 woorden onthouden). De fluency (< 9 woorden in 1 minuut is afwijkend) is de meest sensitieve test voor het detecteren van PDD. De MMSE is vrij ongevoelig voor het detecteren van executieve dysfunctie en daarom minder geschikt voor screenen op PDD.

**Stap 2.** Controleer de bijwerkingen van gebruikte medicatie (o.a. anticholinergica, tricyclische antidepressiva, benzodiazepines en dopamineagonisten geven cognitieve stoornissen als bijwerkingen) en bouw onnodige medicatie af (z.n. in overleg met de voorschrijver).

**Stap 3.** Sluit potentieel behandelbare aandoeningen als oorzaak van cognitieve achteruitgang uit (diabetes mellitus, hypothyreoïdie, elektrolytstoornissen, vitaminedeficiëntie, subduraal hematoom, depressie). Volg hiervoor de lokale richtlijn dementie.

**Stap 4.** Verwijs naar de afdeling neuropsychologie voor een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek.

**Stap 5.** Indien wordt voldaan aan de criteria voor PDD: overweeg rivastigmine (zie **tabel 4**). Rivastigmine heeft een klein gunstig effect op de cognitie en het algemeen functioneren. Zie voor meer gedetailleerd behandelingschema de lokale richtlijn behandeling dementie.

## 5. Impulscontrolestoornis<sup>72,73</sup>

Impulscontrolestoornissen kunnen optreden als bijwerking van dopaminerge medicatie. Vaker bij dopamineagonisten dan bij levodopa, vaker bij jongere patiënten en vaker bij mannen.

**Verschijnselen:** gokverslaving (bijv. casino, loterijen, krasloten), koopverslaving, seksverslaving, vraatzucht, punding (het doelloos herhalen van handelingen), dopamine dysregulatiesyndroom. Bij het dopamine dysregulatiesyndroom is sprake van craving naar medicatie, m.n. levodopa en dopamine agonisten. Dit leidt tot hoger medicatiegebruik dan noodzakelijk is voor het adequaat behandelen van de motorische verschijnselen.

### **Behandeling:**

**Stap 1.** Voorlichting aan patiënt en partner/mantelzorger bij voorschrijven dopaminerge medicatie, vooral de dopamine agonisten.

**Stap 2.** Verlaag de dosering van de dopamineagonist en bouw zo nodig volledig af. Bij verergering van de motorische verschijnselen tijdens afbouwen: 1) start of verhoog levodopa; 2) voeg een COMT-remmer toe; 3) voeg een MAO-B remmer toe. Indien onttrekkingsverschijnselen optreden (dopamine agonist withdrawal syndrome): continueer een dopamineagonist in een zo laag mogelijke dosering en wees alert op verergering van de impulscontrolestoornis.

**Stap 3.** Overweeg verwijzing naar psycholoog of psychiater indien depressie of angstklachten een rol spelen bij het in stand houden van de impulscontrolestoornis.

### III. SLAAPSTOORNISSEN

#### 1. Verstoorde nachtslaap<sup>74,75</sup>

##### i. Nachtelijke motorische onrust

###### *Nachtelijke off-symptomen*

Verhoog de dosis levodopa voor de nacht, kies eventueel voor een langwerkend tablet.

Verwijs naar de fysiotherapeut voor hulp bij transfers en omdraaien in bed.

###### *Dyskinesieën*

Behandeling: zie **stroomschema 2** en **tabel 1**.

###### *REM-slaap gedragsstoornis*

**Diagnostiek:** overweeg een polysomnografie met videoregistratie (alleen bij twijfel over de diagnose).

**Behandeling:** 1<sup>e</sup> keuze clonazepam, 2<sup>e</sup> keuze melatonine (zie **tabel 4**).

###### *Restless legs syndrome / periodic limb movement disorder*

**Diagnostiek:** zie lokale richtlijnen restless legs syndroom en slaperigheid (PLMD).

**Behandeling:** verhoog de dopaminerge medicatie of voeg een dopamineagonist toe voor de nacht.

##### ii. Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

**Snurken en apnoes:** zie de lokale richtlijnen slaperigheid en behandeling van slaapstoornissen.

**Benauwdheid:** een subjectief gevoel van benauwdheid kan optreden als off-gerelateerd symptoom. De behandeling bestaat uit het optimaliseren van de dopaminerge medicatie.

##### iii. Andere oorzaken van slapeloosheid

Nycturie, nachtelijke pijn, bijwerkingen van medicatie, depressie, angststoornis, psychose, dementie (verstoring van het dag-nachtritme), levendige dromen, nachtmerries, psychofysiologische insomnie.

###### **Behandeling:**

Algemene slaaphygiënische adviezen. Behandel indien mogelijk de onderliggende oorzaak (zie betreffende paragraaf bij autonome en mentale stoornissen). Vermijd het gebruik van benzodiazepines vanwege de verhoogde kans op vallen, verwardheid en cognitieve achteruitgang.

#### 2. Overmatige slaperigheid overdag (**Excessive daytime sleepiness, EDS**)<sup>74,75</sup>

**Oorzaken:** verstoorde nachtslaap (zie boven), bijwerking van de Parkinsonmedicatie (m.n. dopamineagonisten, dosisafhankelijk), primaire excessieve slaperigheid (vergelijkbaar met narcolepsie).

Voor het evalueren van de mate van slaperigheid overdag kan de Epworth Sleepiness Scale worden gebruikt (zie lokale richtlijn slaperigheid). Een score van 10 of hoger betekent dat de slaperigheid verhoogd is.

###### **Behandeling:**

**Stap 1.** Advies slaaphygiëne: zorg voor een regelmatig slaap-waakpatroon met voldoende slaapuren, ook in het weekend en tijdens vakanties. Vermijd maaltijden en (in)spannende activiteiten laat op de avond.

**Stap 2.** Staak of verlaag recent gewijzigde medicatie die slaperigheid als bijwerking geeft.

**Stap 3.** Overweeg nader onderzoek van het slaappatroon (polysomnografie, multi-sleep latency test; zie lokale richtlijn slaapstoornissen)

**Stap 4.** Medicamenteuze opties (na uitsluiten andere behandelbare/beïnvloedbare factoren): modafinil (zie **tabel 4**), selegiline (zie **tabel 1**).

**NB.** Patiënten met overmatige slaperigheid mogen niet autorijden.

**Tabel 4. Medicamenteuze behandeling van niet-motorische verschijnselen**

Medicament	Indicatie	Dosering	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Opmerkingen
Fludrocortison <sup>47</sup> (Florinef)	Orthostatische hypotensie die niet verbeterd na conservatieve maatregelen	1dd 0,1-0,2 mg	Hartfalen, chronische nierinsufficiëntie	Hypokaliëmie, hypertensie bij platliggen, hartfalen, elektrolytstoornissen	Effect begint na ongeveer 5 dagen
Midodrine <sup>47</sup> (Gutron)	Ernstige orthostatische hypotensie, als fludrocortison geen effect heeft	3dd 10 mg (niet 's avonds innemen)		Hypertensie bij platliggen, kippensnel, jeuk, tintelingen, hoofdpijn, urineretentie	Werking begint 1 uur na inname  Wordt niet vergoed door de zorgverzekeraars
Domperidon (Motilium)	Perifere bijwerkingen van dopaminerge medicatie (meestal in de eerste week): - orthostatische hypotensie - misselijkheid - gastroparese	3dd 10 mg	Cardiale aandoeningen	Hartritestoornissen, droge mond	Max. 1 week  Bij langer gebruik of hogere doseringen: ECG, Lab K en Mg Let op interacties met andere QT-tijd verlengde medicamenten
Coffeine	Postprandiale hypotensie (off-label)	250 mg (innemen 30 minuten voor de maaltijd)			Laten bereiden door de apotheek (niet in farmacotherapeutisch kompas en medicator).  Hoeveelheid cafeïne is vergelijkbaar met een dubbele espresso.
Glycopyrronium drank 0,2 mg/ml <sup>51</sup>	Overmatig speekselverlies	3dd 1 mg (= 3dd 5 ml)	Glaucoom, obstructie maag-darmkanaal of urinewegen, tardieve dyskinesieën	Anticholinerge bijwerkingen: droge mond, accommodatiestoornissen, urineretentie, obstipatie, hartkloppingen	Dringt niet door de bloedschermbarrière (geen risico op cognitieve achteruitgang)
Atropine 0.5% <sup>50</sup>	Overmatig speekselverlies (off-label)	1-2dd 1-2 druppels sublinguaal	Verhoogde intra-oculaire druk	Ataxie, verwardheid, tachycardie, droge mond, maag-darmklachten, urineretentie	De oogdruppels 1% worden niet vergoed, de 0.5% door de meeste zorgverzekeraars wel, onder bepaalde voorwaarden.
Desmopressine (Minrin)	Nycturie >3x per nacht	0,1 mg a.n., z.n. na enkele weken met 0.1 mg verhogen tot max 0.4 mg a.n.	Polydipsie, hartfalen, hyponatriëmie, nierinsufficiëntie (GFR < 50 ml/min), SIADH	Hypervolemische hyponatriëmie, slaperigheid, hoofdpijn	Vochtbeperking (ivm risico op waterintoxicatie) vanaf 1 uur vóór tot 8 uur na toediening  Natriumcontrole 3 dagen na begin en na elke dosisverhoging
Oxybutynine (Dridase)	Overmatig transpireren	1dd 2.5 mg, z.n. ophogen tot 3dd 2.5 mg	Cognitieve stoornis, obstructieve mictiestoornis, glaucoom	Obstipatie, misselijkheid, droge mond, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, verwardheid	
Sildenafil (Viagra)  Alternatieven: tadalafil, vardenafil	Erectiestoornissen	25-100 mg zo nodig	Recent myocardinfarct of beroerte, (orthostatische) hypotensie, ernstige leverfunctiestoornissen.	Hoofdpijn, duizeligheid, flushing, misselijkheid, dyspepsie	

**Tabel 4. Medicamenteuze behandeling van niet-motorische verschijnselen (vervolg)**

Medicament	Indicatie	Dosering	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Opmerkingen
Nortriptyline (Nortrilen)	Depressie (eerste keuze)	1dd 25 mg in de ochtend Na 3 dagen 2dd 25 mg Zo nodig geleidelijk verder ophogen tot max. 150 mg	Gelijktijdig gebruik van MAO-remmer (risico op serotoninesyndroom; MAO-remmer dienst minstens 14 dagen gestaakt zijn)	Anticholinerge effecten (droge mond, obstipatie, orthostatische hypotensie, tachycardie, urineretentie, accommodatiestoornissen), stijging leverenzymen, QT-verlenging	
Citalopram (Cipramil)	Depressie (tweede keuze), indien nortriptyline gecontra-indiceerd.	1dd 20 mg, zo nodig verhogen tot 1dd 40 mg Bij ouderen dosering halveren.	Gelijktijdig gebruik van MAO-remmer (risico op serotoninesyndroom), verlengd QT-interval.	Maag-darmklachten, seksuele functiestoornissen, hoofdpijn, anorexie, agitatie, slapeloosheid, verhoogde bloedingsneiging. Verergering van de parkinsonsymptomen.	Niet plots staken.
Sertraline (Zoloft)	Depressie (tweede keuze), indien nortriptyline gecontra-indiceerd.	1dd 50 mg, z.n. per week met 50 mg ophogen tot max 1dd 200 mg	Gelijktijdig gebruik van MAO-remmer.	Slapeloosheid, duizeligheid, moeheid, slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, diarree, misselijkheid.	Bij ouderen voorzichtig doseren i.v.m. kans op hyponatriëmie.  Niet plots staken.
Clozapine (Leponex)	Hallucinaties bij patiënt zonder cognitieve stoornissen	1dd 6.25 mg a.n. Z.n. geleidelijk ophogen met stappen van 6.25-12.5 mg tot max. 100 mg of bijwerkingen	Gestoorde beenmergfunctie, psychose tgv intoxicatie, ernstige nier-, lever- of hartziekte.	Agranulocytose, sedatie, orthostatische hypotensie, convulsies, anticholinerge verschijnselen, myocarditis, cardiomyopathie.	Lab controle witte bloedbeeld: 4-5 maanden wekelijks, daarna maandelijks tot 1 maand na het staken van de behandeling  Niet plots staken.
Quetiapine (Seroquel)	Hallucinaties bij patiënt zonder cognitieve stoornissen	1dd 12.5 mg a.n. Z.n. geleidelijk ophogen tot max. 200 mg	Ziekte van Parkinson. Alleen voorschrijven indien clozapine gecontra-indiceerd is!	Sedatie, orthostatische hypotensie, droge mond, hoofdpijn, gewichtstoename, toename parkinsonisme	Effectiviteit niet overtuigend aangetoond. Geen lab controles nodig.
Rivastigmine (Exelon)	- Hallucinaties bij patiënt met cognitieve stoornissen - Parkinsondementie (met of zonder hallucinaties)	Pleister: 4.6 mg/dag (als snel effect gewenst is of bij slikstoornissen). Oraal: 1dd 1.5 mg, na 1 week verhogen naar 2dd 1.5 mg. Z.n. geleidelijk verder ophogen tot max. 2dd 6 mg.		Misselijkheid, braken, anorexie, dehydratie, duizeligheid, hypotensie, hartritestoornissen, slapeloosheid, toename tremor, vallen.	De pleister geeft minder vaak maagklachten dan de orale vorm.  Langzaam afbouwen i.v.m. kans op plotsse cognitieve achteruitgang.
Clonazepam (Rivotril)	REM slaap gedragsstoornis (off-label) – 1 <sup>e</sup> keuze	0.25 mg a.n., z.n. geleidelijk ophogen tot max. 2 mg a.n.	Myasthenia gravis, OSAS, ernstige leverschade.	Nystagmus, spierzwakte, vermoeidheid, slaperigheid, duizeligheid, ataxie. Paradoxe reacties.	
Melatonine (Circadin)	REM slaap gedragsstoornis (off-label) – 2 <sup>e</sup> keuze	2 mg 1-2 uur voor het slapen gaan, in te nemen met wat voedsel	Gelijktijdig gebruik fluvoxamine.	Rusteloosheid, slapeloosheid, nachtmerries, hoofdpijn.	
Modafinil (Modiodal)	Overmatige slaperigheid overdag	1dd 100 mg, z.n. ophogen naar 1dd 200 mg	Ongecontroleerde matige tot ernstige hypertensie, cardiale aritmieën	Hoofdpijn, psychische klachten	Vooraf ECG controle, tijdens gebruik regelmatig bloeddruk controle

## **PERIOPERATIEF BELEID**

### **I. Kleine/korte ingrepen**

Bij voorkeur zo vroeg mogelijk in de ochtend plannen. Vóór de operatie de laatste gift innemen, zo snel mogelijk na de operatie medicatie weer hervatten.

### **II. Ingrepen/aandoeningen waarbij langere tijd geen orale medicatie kan worden ingenomen**

#### **1) Levodopa en/of dopamineagonisten<sup>76</sup>**

Apomorfine subcutaan of rotigotine transdermaal, zie **stroomschema 4**.

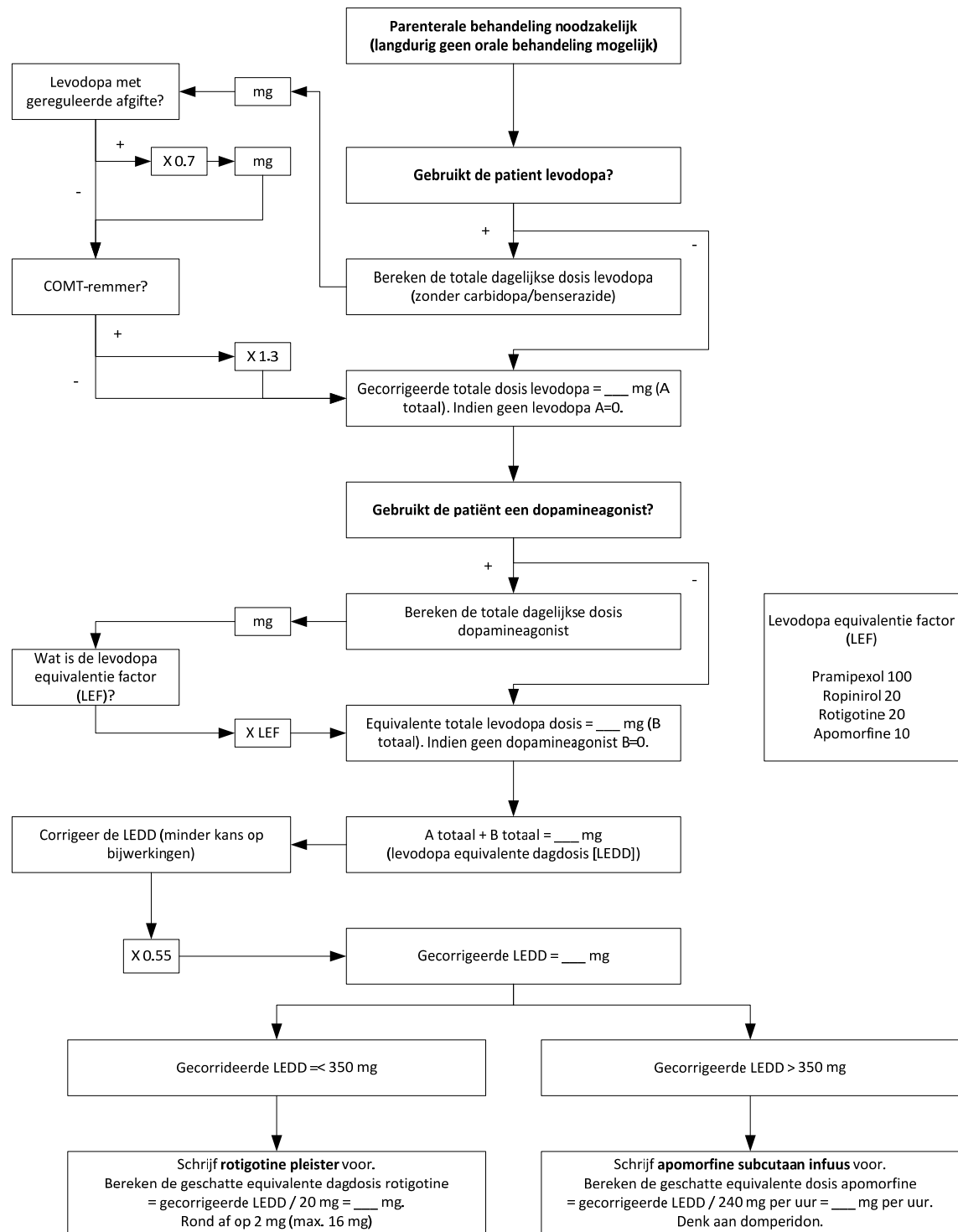
Bij voorkeur enkele dagen van tevoren instellen zodat de patiënt aan de nieuwe medicatie kan wennen en de dosering zo nodig bijgesteld kan worden; in acute situaties is vooraf instellen vaak niet mogelijk.

Gevaar plots staken dopaminerge medicatie: immobiliteit en maligne neuroleptica-achtig syndroom.

#### **2) Biperideen**

Intramusculair of langzaam intraveneus, 50% van de orale dosis, over de dag verdeeld.

#### Stroomschema 4: PERIOPERATIEF BELEID BIJ DOPAMINERGE MEDICATIE



Dit stroomschema is overgenomen/vertaald uit: *BMJ. 2010;341:c5718 (ref 76).*



## Bijlage 1: Klinische criteria VASCULAIR PARKINSONISME<sup>9</sup>

### A. Parkinsonisme

- Bradykinesie  
*EN*
- Minstens 1 van de volgende: rusttremor, rigiditeit, houdingsinstabiliteit

### B. Cerebrovasculaire aandoening

- Relevante cerebrovasculaire schade bij beeldvorming (CT of MRI)  
*OF*
- Focale neurologische uitval passend bij een doorgemaakte beroerte

### C. Een relatie tussen A en B. In de praktijk:

- *Acuut vasculair parkinsonisme*: een acuut, of geleidelijk progressief begin met strategisch infarct in/bij de globus pallidus pars externa, substantia nigra pars compacta of ventrolaterale thalamuskernen, of een groot infarct in de frontaalkwabben.  
Het parkinsonisme bestaat aanvankelijk uit een contralateraal gelokaliseerd hypokinetisch-rigidesyndroom of een schuifelend looppatroon en is ontstaan binnen 1 jaar na het infarct.
- *Subacuut vasculair parkinsonisme*: geleidelijk ontstaan parkinsonisme met bilaterale klachten bij presentatie, vroeg in het beloop ontstaan van een schuifelend looppatroon of vroeg ontstane cognitieve dysfunctie, en uitgebreide subcorticale witte stofafwijkingen bij beeldvorming.

### D. Exclusie criteria

- Herhaald hersenletsel
- Bewezen encefalitis in de voorgeschiedenis
- Behandeling met neuroleptica bij start van de symptomen
- Hersentumor, communicerende hydrocefalus
- Alternatieve verklaring voor het parkinsonisme

## Bijlage 2: Klinische criteria PROGRESSIEVE SUPRANUCLEAIRE PARALYSE (PSP)<sup>11</sup>

### A. Zeker PSP

Typische klinische bevindingen bevestigd door typisch neuropathologisch onderzoek

### B. Waarschijnlijk PSP

Bij mensen > 40 jaar langzaam progressief ontwikkelende klachten van:

- Verticale blikparese
- Houdingsinstabiliteit en veelvuldig vallen (binnen 1 jaar na het debuut)

### C. Mogelijk PSP

Bij mensen > 40 jaar langzaam progressief ontwikkelende klachten van:

- Verticale blikparese  
*OF*
- Vertraagde saccades  
*EN*
- Houdingsinstabiliteit en veelvuldig vallen (binnen 1 jaar na het debuut)

### D. Exclusie criteria

- Encefalitis in de recente voorgeschiedenis
- M. Whipple
- Structurele afwijkingen bij beeldvormend onderzoek
- Alternatieve verklaring voor de symptomen
- Ernstig asymmetrisch parkinsonisme
- 'Alien limb' fenomeen
- Corticale sensibele stoornissen
- Focale frontale of temporo-pariëtale atrofie
- Hallucinaties of wanen, niet gerelateerd aan dopaminerge medicatie
- Alzheimer dementie
- Cerebellaire verschijnselen
- Onverklaarde autonome stoornissen

### E. Ondersteunende symptomen

- Symmetrische akinesie of rigiditeit (proximaal >> distaal)
- Abnormale houding van de nek, m.n. retrocollis
- Afwezige of slechte respons op levodopa
- Vroege dysfagie en dysartrie
- Vroeg ontstaan van cognitieve afwijkingen; meer dan 2 van: apathie, verminderd abstractievermogen, verminderde verbale fluency, utilisatie of imitatie gedrag, primitieve reflexen

### Bijlage 3: Klinische criteria **MULTIPELE SYSTEEM ATROFIE (MSA)**<sup>12</sup>

#### **A. Zeker MSA**

Typische klinische bevindingen bevestigd door typisch neuropathologisch onderzoek

#### **B. Waarschijnlijk MSA**

- Autonoom falen: urine incontinentie met erectiele dysfunctie bij mannen en/of orthostatische hypotensie (daling van > 30 mm Hg systolisch of > 15 mm Hg diastolisch)  
*EN*
- Weinig effect van levodopa op parkinsonisme (bradykinesie met rigiditeit, tremor of houdingsinstabiliteit)  
*OF*
- Cerebellair syndroom (gangataxie met dysartrie, ataxie van de ledematen of cerebellaire stoornissen)

#### **C. Mogelijk MSA**

- Parkinsonisme (bradykinesie met rigiditeit, tremor of houdingsinstabiliteit)  
*OF*
- Cerebellair syndroom (gangataxie met dysartrie, ataxie van de ledematen of cerebellaire stoornissen)  
*EN*
- Minimaal 1 verschijnsel suggestief voor autonome dysfunctie (onverklaarde incontinentie voor urine, frequent of incompleet uitplassen, erectiele dysfunctie bij mannen of orthostatische hypotensie welke niet voldoet aan de criteria voor probable MSA)  
*EN*
- Minimaal 1 additioneel verschijnsel

#### **D. Additionele verschijnselen bij mogelijke MSA-P en/of MSA-C**

- *Possible MSA-P of MSA-C*
  - Babinski met hyperreflexie
  - Inspiratoire stridor
- *Possible MSA-P*
  - Snel progressief parkinsonisme
  - Slechte respons op levodopa
  - Houdingsinstabiliteit binnen 3 jaar na begin van motorische verschijnselen
  - Gangataxie, cerebellaire dysartrie, ataxie van de ledematen of cerebellaire oogbewegingsstoornissen
  - Dysfagie binnen 5 jaar na begin van de motorische verschijnselen
  - Atrofie van putamen, middelste cerebellaire pedunkels, pons of cerebellum op MRI
  - Hypometabolisme in putamen op FDG-PET
- *Possible MSA-C*
  - Parkinsonisme (bradykinesie en rigiditeit)
  - Atrofie van putamen, middelste cerebellaire pedunkels, pons of cerebellum op MRI
  - Hypometabolisme in putamen op FDG-PET
  - Presynaptische nigrostriatale dopaminerge denervatie op SPECT of PET

#### **E. Ondersteunende verschijnselen**

- Orofaciale dystonie
- Disproportionele antecollis
- Camptocormia en/of Pisa sign
- Contracturen van handen/voeten
- Inspiratoir zuchten
- Ernstige dysfonie
- Ernstige dysartrie
- Nieuw of toegenomen snurken
- Koude acra
- Dwanglachen/huilen

- Schokkerige, myoclonus-achtige houdings-/actietremor/polyminiomyoclonus

**F. Niet-ondersteunende verschijnselen**

- Klassieke geldtel tremor
- Klinisch significante polyneuropathie
- Hallucinaties, niet medicamenteus geïnduceerd
- Debuutleeftijd > 75 jaar
- Positieve familieanamnese voor parkinsonisme of ataxie
- Dementie
- Witte stofafwijkingen suggestief voor MS

#### Bijlage 4: Klinische criteria DEMENTIE MET LEWY LICHAAMPJES (DLB)<sup>10</sup>

- A. Essentiële symptomen** (essentieel voor de diagnose DLB, zowel waarschijnlijk als mogelijk)
- Dementie, gedefiniëerd als progressief cognitief verlies dat interfereert met het normale sociale of werkgerelateerde functioneren.
  - Prominente of persisterende aantasting van het geheugen. Hoeft in de vroege stadia van het ziektebeeld niet aanwezig te zijn, maar is meestal duidelijk aanwezig bij ziekteprogressie.
  - Afwijkende testresultaten voor aandacht, fronto-subcorticale en visuospatiële functies.
- B. Waarschijnlijk DLB**
- Aanwezigheid van alle essentiële symptomen (A).  
*EN*
  - Aanwezigheid van 2 van de 3 kenmerken (D).  
*OF*
  - Aanwezigheid van 1 kenmerk (D) en 1 van de suggestieve symptomen (E)
- C. Mogelijk DLB**
- Aanwezigheid van alle essentiële symptomen (A).  
*EN*
  - Aanwezigheid van 1 van de 3 kenmerken (D)  
*OF*
  - Aanwezigheid van 1 van de suggestieve symptomen (E)
- D. Kenmerken**
- Fluctuerende cognitie waarbij variaties in aandacht en alertheid op de voorgrond staan
  - Terugkerende, gedetailleerde visuele hallucinaties
  - Parkinsonisme
- E. Suggestieve symptomen**
- REM slaap gedragsstoornis
  - Heftige reactie op neuroleptica
  - Verminderde dopamine opname in de basale kernen bij FP-CIT- of PET-scan
- F. Ondersteunende symptomen**
- Herhaaldelijk vallen en syncope
  - Ernstige autonome stoornissen
  - Voorbijgaand bewustzijnsverlies
  - Gevoeligheid voor neuroleptica (ernstige bijwerkingen, interacties)
  - Uitgebreide wanen
  - Hallucinaties in andere modaliteiten
  - Depressie
  - Relatief behoud van de mediale temporale hersenkwabben op CT of MRI
  - Abnormale MIBG scintigrafie van het myocard (lage uptake)
  - Op het EEG prominente trage activiteit en temporaal scherpe golven
- G. Niet-ondersteunende symptomen**
- Beroerte, vastgesteld door focale neurologische uitval of beeldvorming
  - Bewijzen bij lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek voor andere (hersens-) aandoeningen die het beeld kunnen verklaren
  - Wanneer het parkinsonisme pas optreedt bij reeds ernstig gevorderde dementie

## Bijlage 5: Klinische criteria CORTICOBASALE DEGENERATIE (CBD)<sup>13</sup>

### A. Criteria

- Geleidelijk begin en progressief beloop  
*EN*
- Corticale dysfunctie (minimaal 1 van de volgende)
  - Focale of asymmetrische ideomotore apraxie
  - 'Alien limb' fenomeen
  - Corticale gevoelsstoornissen
  - Visueel of sensibel hemineglect
  - Constructieve apraxie
  - Focale of asymmetrische myoclonus
  - Apractische spraak of niet-vloeiende afasie*EN*
- Extrapiramidale dysfunctie (minimaal 1 van de volgende)
  - Focale rigiditeit of rigiditeit van de ledematen zonder duidelijke, aanhoudende respons op levodopa
  - Focale dystonie of asymmetrische dystonie van de ledematen
- Zonder aanwijsbare oorzaak (bijvoorbeeld tumor of infarct)

### B. Ondersteunende positieve criteria

- Enige mate van focale of gegeneraliseerde cognitieve dysfunctie bij neuropsychologisch onderzoek, waarbij het leervermogen en het geheugen relatief gespaard zijn
- Focale of asymmetrische atrofie bij beeldvorming (MRI, CT), meest prominent in de pariëtofrontale cortex
- Focale of asymmetrische hypoperfusie op SPECT en/of PET scan, meest prominent in de pariëtofrontale cortex en/of basale kernen en/of thalamus

**Bijlage 6: Equipotente doseringen dopamineagonisten (mg/dag)**

Pramipexol (Sifrol) <sup>a</sup>	Ropinirol (Requip) <sup>b</sup>	Rotigotine (Neupro) <sup>c</sup>	Pergolide (Permax) <sup>d</sup>
0.5	2	2	0.5
1	4	4	1
1.5	6	6	1.5
2	8	6-8	2
3	12	6-8	3

- a. Switch van preparaat met verlengde afgifte (1dd) naar reguliere tablet (3dd) kan overnight en zonder dosisaanpassing.
- b. Switch van preparaat met verlengde afgifte (1dd, modutab) naar reguliere tablet (2dd) kan overnight en zonder dosisaanpassing.
- c. Pleister.
- d. Wordt niet meer voorgeschreven vanwege ernstige cardiale bijwerkingen. Indien een patiënt dit nog blijkt te gebruiken: switch naar één van de andere dopamine agonisten. Als de patiënt niet zonder kan: jaarlijks echo van het hart.

## Bijlage 7. Criteria voor dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD)<sup>68</sup>

### A. Kerncriteria

- Diagnose ziekte van Parkinson volgens de UKPDS Brain Bank criteria.
- Dementie met sluipend begin en langzame progressie, met de volgende kenmerken:
  - Stoornissen in meer dan twee cognitieve domeinen
  - Achteruitgang ten opzichte van het premorbide niveau
  - Beperkingen bij de (i)ADL door cognitieve problemen (niet door motorische beperkingen of autonome stoornissen)

### B. Aanvullende criteria

- Cognitieve stoornissen:
  - Verminderde aandacht (vaak fluctueren)
  - Gestoorde executieve functies (planning, shifting)
  - Gestoorde visuospatiële functies (oriëntatie, constructie)
  - Geheugenstoornissen (herkenning meestal intact)
  - Taal: meestal behouden, soms woordvindstoornis of gestoord begrip voor complexe zinnen
- Gedragveranderingen:
  - Apathie
  - Stemmingsstoornissen en angst
  - Hallucinaties (meestal visueel)
  - Wanen (meestal paranoïde)
  - Excessieve slaperigheid overdag

### C. Kenmerken die de diagnose PDD niet uitsluiten, maar wel onzeker maken

- Comorbide aandoening die ook kan leiden tot cognitieve achteruitgang (bijv. vasculaire wittestofafwijkingen)
- Onbekend tijdsinterval tussen het ontstaan van de motorische verschijnselen en het ontstaan van de cognitieve problemen.

### D. Kenmerken die de diagnose PDD uitsluiten

- Cognitieve of gedragsveranderingen die uitsluitend in het kader van andere aandoeningen voorkomen, zoals
  - Acute verwardheid t.g.v. systeemziekte of intoxicatie
  - Majeure depressie volgens de DSM-IV criteria
- Kenmerken compatibel met de waarschijnlijkheidsdiagnose vasculaire dementie (zie **bijlage 1**).

## Waarschijnlijk PDD

- A. Kerncriteria: beide aanwezig
- B. Aanvullende criteria: typisch cognitief profiel met stoornis van 2 of meer van de 4 kenmerkende cognitieve domeinen; aanwezigheid van 1 of meer van de 5 genoemde gedragsveranderingen (het ontbreken van gedragsverandering sluit de diagnose niet uit).
- C. Alle onder C genoemde kenmerken zijn afwezig.
- D. Alle onder D genoemde kenmerken zijn afwezig.

## Mogelijk PDD

- A. Kerncriteria: beide aanwezig
- B. Aanvullende criteria: atypisch cognitief profiel met stoornis van 1 of meerdere domeinen met bijvoorbeeld een prominente afasie of amnesie met ongestoorde aandacht; gedragsveranderingen kunnen wel of niet aanwezig zijn.  
OF
- C. Eén of meer van de onder C genoemde kenmerken is aanwezig.
- D. Alle onder D genoemde kenmerken zijn afwezig.



## Bijlage 8: TAKEN PARKINSONVERPLEEGKUNDIGE

1. Signaleren van klachten en symptomen (zie onderstaande **tabel** voor taakverdeling tussen Parkinsonverpleegkundige en arts-assistent).
2. Inschatten van veranderingen in zorgbehoefte.
3. Bieden van uitleg en begeleiding, bijv. m.b.t. het innemen van medicatie , slaaphygiëne.
4. Bieden van ondersteuning bij bijv. acceptatie-, psychosociale- en relationele problemen.
5. Bieden van advies bij bijv. het aanvragen van hulpmiddelen, thuiszorg en vergoeding.
6. Klinische taken: begeleiden en instellen apomorfine en Duodopa.

Symptomen	Parkinsonverpleegkundige	Arts
Motorische verschijnselen	Inventarisatie grootste motorische probleem	Primair ingaan op grootste motorische probleem, uitvragen overige motorische symptomen
Vallen	Frequentie	Zo nodig verdere analyse
Autonome dysfunctie	Obstipatie, gewichtsverlies, mictie, erectiele dysfunctie, seksuele problematiek	Orthostase, slikstoornissen, speekselverlies
Mentale stoornissen	Stemming, cognitie, hallucinaties, impulscontrolestoornissen	Idem, om reëel beeld te krijgen
Slaapstoornissen	Inventarisatie	Zo nodig verdere analyse

## PARAMEDISCHE ZORG

Verwijs altijd naar een therapeut aangesloten bij ParkinsonNet, gebruik hiervoor de speciale ParkinsonNet aanvraagformulieren (te vinden in polikamer rood, in de formulierenkast op het secretariaat en bij Josje).

## REFERENTIES

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 1992;55(3):181-184.
2. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. Mar 2012;8(1):15-21.
3. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. Dec 2011;95(4):614-628.
4. Bloem BR, van Laar T, Keus SH, et al. *Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson*. Alphen a/d Rijn: van Zuiden Communications; 2010.
5. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. Jan 2015;14(1):103-113.
6. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, et al. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord*. Apr 30 2010;25(6):672-678.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. Mar 2012;56(3):671-685.
8. Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease--state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat Disord*. Jan 2014;20 Suppl 1:S23-28.
9. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord*. Jun 2004;19(6):630-640.
10. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. Dec 27 2005;65(12):1863-1872.
11. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. Jul 1996;47(1):1-9.
12. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. Aug 26 2008;71(9):670-676.
13. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54 Suppl 5:S15-19.
14. Koyama M, Yagishita A, Nakata Y, et al. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology*. Nov 2007;49(11):905-912.
15. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. Dec 2012;27(14):1754-1762.
16. Aerts MB, Esselink RA, Abdo WF, et al. Ancillary investigations to diagnose parkinsonism: a prospective clinical study. *J Neurol*. Feb 2015;262(2):346-356.
17. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. Apr 23-30 2014;311(16):1670-1683.
18. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. Oct 2011;26 Suppl 3:S2-41.
19. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. Jan 2013;20(1):5-15.
20. Farmacotherapeutisch K. Geneesmiddelenteksten. 2015; [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl).
21. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. Dec 9 2004;351(24):2498-2508.
22. Vermeij JD, Winogrodzka A, Trip J, et al. Parkinson's disease, levodopa-use and the risk of melanoma. *Parkinsonism Relat Disord*. Sep 2009;15(8):551-553.
23. Van Asseldonk MJMD, Dicke HC, Van den Beemt BJW, et al. *Richtlijn diëtiëk bij de ziekte van Parkinson*. Den Haag: Boom Lemma uitgevers; 2012.
24. Wolters EC, Tesselaaar HJ. International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol*. Mar 1996;243(3):235-240.
25. Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. Jan 23 2007;68(4):272-276.
26. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, et al. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord*. Dec 2006;21(12):2110-2115.
27. Clarke CE, Speller JM, Clarke JA. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD002261.

28. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(1):CD001516.
29. Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, et al. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* Sep 2013;28(10):1447-1450.
30. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(1):CD003468.
31. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003467.
32. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ.* Sep 11 2004;329(7466):593.
33. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD004898.
34. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* Apr 2004;19(4):426-432.
35. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* Feb 2005;62(2):241-248.
36. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* Mar 12-18 2005;365(9463):947-954.
37. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003735.
38. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, et al. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* Dec 1992;115 ( Pt 6):1701-1725.
39. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD004554.
40. van Laar T. *Behandeling van de ziekte van Parkinson in het gevorderde stadium: Biemond Cursus Bewegingsstoornissen*; 2015.
41. Worth PF. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol.* Jun 2013;13(3):140-152.
42. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* Nov 2013;260(11):2701-2714.
43. van Laar T, Jansen EN, Essink AW, et al. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* Sep 1993;95(3):231-235.
44. Wenzel K, Homann CN, Fabbrini G, et al. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* Jul 2014;14(7):833-843.
45. Olanow CW. Levodopa: effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. *Mov Disord.* Jan 2015;30(1):37-44.
46. Borgemeester RWK, van Laar T. Levodopa en het risico op een neuropathie bij patiënten met de ziekte van Parkinson. *Tijdschr Neurol Neurochir.* 2014;115:147-154.
47. Wu CK, Hohler AD. Management of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease. *Pract Neurol.* Apr 2015;15(2):100-104.
48. Luciano GL, Brennan MJ, Rothberg MB. Postprandial hypotension. *Am J Med.* Mar 2010;123(3):281 e281-286.
49. Postma AG, Heesters M, van Laar T. Radiotherapy to the salivary glands as treatment of sialorrhea in patients with parkinsonism. *Mov Disord.* Dec 2007;22(16):2430-2435.
50. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord.* Nov 2002;17(6):1318-1320.
51. Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology.* Apr 13 2010;74(15):1203-1207.
52. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* Jun 2015;14(6):625-639.
53. Doi H, Sakakibara R, Sato M, et al. Nizatidine ameliorates gastroparesis in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord.* Apr 2014;29(4):562-566.

54. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* Jun 2006;21(6):737-745.
55. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Urodyn.* Mar 25 2015.
56. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Dec 2003;18(12):1459-1463.
57. Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* Jun 26 2015.
58. Gregory R, Miller S. Parkinson's disease and the skin. *Pract Neurol.* Aug 2015;15(4):246-249.
59. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S98-103.
60. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry.* Oct 2011;168(10):1066-1074.
61. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* Jun 2010;9(6):573-580.
62. Rocha FL, Murad MG, Stumpf BP, et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* May 2013;27(5):417-423.
63. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8(11):e79510.
64. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord.* May 2011;26(6):1022-1031.
65. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet.* Jun 12 1999;353(9169):2041-2042.
66. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* Mar 11 1999;340(10):757-763.
67. Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* Nov 2006;21(11):1899-1907.
68. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* Sep 15 2007;22(12):1689-1707; quiz 1837.
69. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* Dec 9 2004;351(24):2509-2518.
70. Poewe W, Wolters E, Emre M, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord.* Apr 2006;21(4):456-461.
71. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD006504.
72. Weintraub D, David AS, Evans AH, et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Feb 2015;30(2):121-127.
73. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches. *Mov Disord.* Feb 2015;30(2):150-159.
74. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* Mar 16 2010;74(11):924-931.
75. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* Oct 2011;26 Suppl 3:S42-80.
76. Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ.* 2010;341:c5718.

[Mov Disord.](#) 2014 Feb;29(2):229-37. doi: 10.1002/mds.25751. Epub 2013 Dec 9.

# Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations.

[Borghain R](#)<sup>1</sup>, [Szasz J](#), [Stanzione P](#), [Meshram C](#), [Bhatt M](#), [Chirilineau D](#), [Stocchi F](#), [Lucini V](#), [Giuliani R](#), [Forrest E](#), [Rice P](#), [Anand R](#); Study 016 Investigators.

[JAMA Neurol.](#) 2016 Dec 12. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4467. [Epub ahead of print]

## Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial.

[Schapira AH](#)<sup>1</sup>, [Fox SH](#)<sup>2</sup>, [Hauser RA](#)<sup>3</sup>, [Jankovic J](#)<sup>4</sup>, [Jost WH](#)<sup>5</sup>, [Kenney C](#)<sup>6</sup>, [Kulisevsky J](#)<sup>7</sup>, [Pahwa R](#)<sup>8</sup>, [Poewe W](#)<sup>9</sup>, [Anand R](#)<sup>10</sup>