

## **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

4<sup>e</sup> versie juli 2022, E.G.P. Dopper, J.P.M.A. Rood, L.E. Daeter en A.J.W. Boon

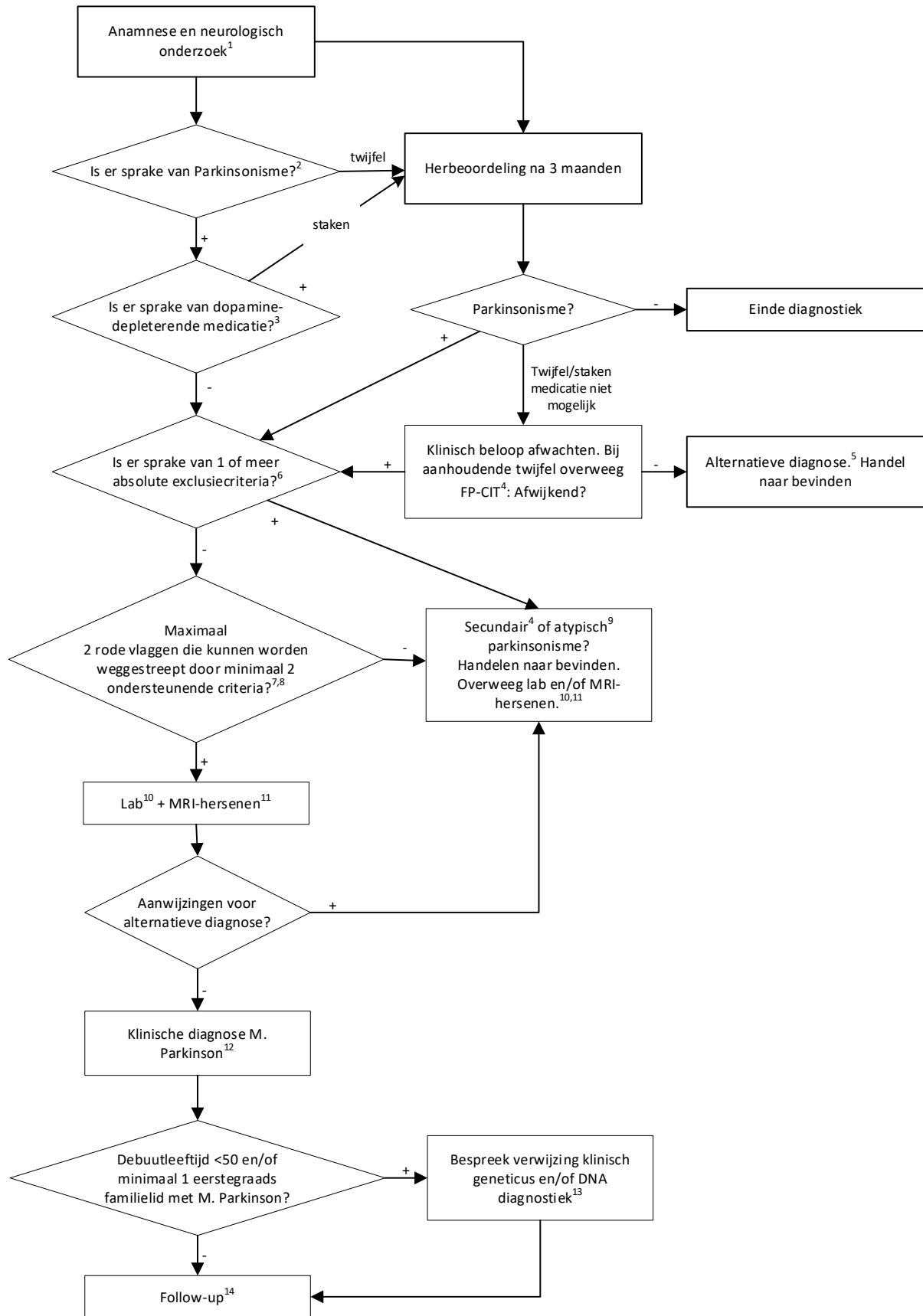
NB deze richtlijn is gedeeltelijk gebaseerd op de landelijke richtlijn ziekte van Parkinson van de Federatie Medisch Specialisten[1]

## INHOUDSOPGAVE

1. Diagnostiek: stroomschema 1 en toelichting
  2. Initiële behandeling: stroomschema 2 en toelichting
  3. Behandeling motorische complicaties: stroomschema 3 en toelichting  
Tabel 1: Medicamenteuze opties voor de behandeling van de motorische verschijnselen en motorische complicaties  
Tabel 2: Equipotente doseringen dopamineagonisten  
Tabel 3: Factoren die van belang zijn bij het maken van een keuze voor derdelijns therapieën  
Tabel 4: Opties voor derdelijns behandelingen
  4. Behandeling niet-motorische verschijnselen
    - I. Autonome disfunctie
      - a. Orthostatische hypotensie
      - b. Postprandiale hypotensie
      - c. Speekselvloed / slikstoornissen
      - d. Gastroparese
      - e. Misselijkheid
      - f. Obstipatie
      - g. Gewichtsverlies / ondervoeding
      - h. Mictiestoornissen
      - i. Seksuele problemen
      - j. Overmatig transpireren
      - k. Pijn
    - II. Mentale stoornissen
      - a. Depressie
      - b. Angst- en paniekaanvallen
      - c. Apathie
      - d. Psychose
      - e. Dementie
      - f. Impulscontrolestoornis
    - III. Slaapstoornissen
      - a. Nachtelijke off-verschijnselen
      - b. REM-slaap gedragsstoornis
      - c. Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen
      - d. Andere oorzaken slapeloosheid
      - e. Overmatige slaperigheid overdag

Tabel 5: Medicamenteuze behandeling van niet-motorische verschijnselen
  5. Perioperatief beleid: stroomschema 4 en toelichting
  6. Taken Parkinsonverpleegkundige / Verpleegkundig Specialist
    - I. Parkinsonverpleegkundige
    - II. Verpleegkundig specialist
  7. Parkinson Carrousel
  8. Klinische Genetica
- Bijlagen:
1. Diagnostische criteria voor dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD)
  2. Diagnostische criteria voor Lewy body dementie (DLB)
  3. Diagnostische criteria voor Progressieve supranucleaire paralyse (PSP)
  4. Diagnostische criteria voor Multipele systeem atrofie (MSA)
  5. Diagnostische criteria voor Corticobasaal syndroom (CBS)
  6. Diagnostische criteria voor Vasculair parkinsonisme

# 1. DIAGNOSTIEK: stroomschema 1



## Toelichting bij stroomschema 1

### 1. Aandachtspunten in de anamnese zijn:

- Motoriek: tremor, stijfheid, (hulpmiddelen bij) lopen, vallen, freezing
- Bulbair: spraak, (ver)slikken, speekselverlies, gewichtsverlies
- Cognitief: geheugen, gedrag, hallucinaties
- Stemming: met name angst en/of paniek, depressie
- Slaap: REM-slaapgedragsstoornis, doorslaapstoornissen, overmatige slaperigheid overdag
- Autonoom: mictie (urge, incontinentie, nycturie), defaecatie, erectiele dysfunctie, orthostase
- Reuk

Bij reeds gebruik van dopaminerge medicaties tevens:

- Overbeweeglijkheid
- Fluctuaties over de dag: relatie met medicatie-inname (evt mbv Meerwaldtkaart, DigiDOPA app)
- Impulscontrolestoornissen

De belangrijkste aandachtspunten in het neurologisch onderzoek zijn: tremor, tonus (rigiditeit, tandrad), spraak, coördinatie (cerebellaire kenmerken), vaardigheid (hypo-/bradykinesie), piramidale kenmerken, lopen, houdingsreflexen, cognitie (op indicatie MOCA/MMSE/FAB), orthostase (laagdrempelig orthostasemeting, kan door doktersassistente).

Eventueel kan gebruik gemaakt worden van een gestandaardiseerde Parkinsonschaal, de MDS-UPDRS.

### 2. Parkinsonisme = bradykinesie in combinatie met rusttremor en/of rigiditeit (Op basis van MDS klinische criteria voor ziekte van Parkinson).[2]

### 3. Medicamenteus-geïnduceerd parkinsonisme is typisch maar niet uitsluitend symmetrisch en zonder rusttremor. Geneesmiddelen die frequent parkinsonisme als bijwerking geven:

- alle typische antipsychotica: o.a. haloperidol (>10%)
- bepaalde atypische antipsychotica: o.a. risperidon (>10%), olanzapine (>10%)
- dopaminedepletende medicamenten: tetrabenazine (>10%)
- anti-epileptica: valproïnezuur (1-10%)
- anti-emetica: metoclopramide (1-10%, vaker bij kinderen/jongvolwassenen en hoge dosering)

Geneesmiddelen die soms tot zelden parkinsonisme als bijwerking geven:

calciumkanaalblockers (flunarizine, cinnarizine (beiden <0.1%)), lithium (0.1-0.01%), SSRI's (verschillende frequentie, iha <1%), fenytoïne (frequentie onbekend), domperidon (0.1-1%).[3]

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. Als medicatie niet gestaakt kan worden, kan een FP-CIT overwogen worden, zie 4.

NB ook bij de atypische antipsychotica clozapine en quetiapine worden extrapiramidale verschijnselen als bijwerking beschreven, echter veel minder frequent dan bij de andere bovengenoemde antipsychotica, daarom zijn dit de voorkeursmiddelen bij behandeling van wanen/hallucinaties bij de ziekte van Parkinson.

### 4. Een FP-CIT (DaT) scan (= SPECT-scan met presynaptische dopaminetransportertracer) dient niet standaard te worden verricht, maar kan bij klinische twijfel patiënten met een presynaptisch dopaminerg tekort (waaronder ZvP) onderscheiden van patiënten zonder

presynaptisch dopaminerg tekort (met name medicamenteus Parkinsonisme (als medicatie niet gestaakt kan worden), essentiële tremor, vasculair Parkinsonisme). 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, DLB, MSA, PSP en CBS.[4, 5] In de beginfase van DLB, MSA, PSP en CBS kan de presynaptische FP-CIT scan nog normaal zijn.

NB. Vanwege de hoge kosten van dit onderzoek: alleen aanvragen na overleg met een staf lid bewegingsstoornissen.

5. Overweeg secundaire oorzaken van Parkinsonisme:

- Infectieus: encephalitis lethargica, neurolyues, toxoplasmose
- Toxisch: koolmonoxide, cyanide, MPTP, mangaan
- Metabool: hypoxie, extrapontiene myelinolyse, ziekte van Wilson, chronisch leverfalen, hypoparathyreoidie
- Overig: M. Huntington, spinocerebellaire ataxie type 2 of 3, frontotemporale dementie met parkinsonisme (FTDP-17), DRPLA, normal pressure hydrocephalus, neuroacanthocytose, psychogeen, ruimte-innemend proces
- *Vasculair parkinsonisme (NB bij strategisch infarct in putamen is FP-CIT scan wel afwijkend)*

6. Absolute exclusiecriteria:[2]

- Cerebellaire verschijnselen: gangatatie, ataxie ledematen, nystagmus, square wave jerks (=aanhoudende correctiesaccaden bij fixeren)
- Verticale blikparese (elke beperking naar beneden of >50% beperking omhoog) of selectieve vertraging van de verticale saccaden
- Een diagnose van gedragsvariant frontotemporale dementie of primair progressieve afasie binnen 5 jaar na de diagnose
- Parkinsonverschijnselen beperkt tot de onderste extremiteiten gedurende meer dan 3 jaar
- Gebruik van dopamine-depleterende/blokkerende medicatie
- Afwezigheid van een duidelijke respons op hoge doseringen levodopa (minimaal 600 mg/dag) bij reeds matig ernstige ziekte (beperkingen in het dagelijks leven). NB 600 mg levodopa komt overeen met 750mg levodopa/carbidopa of levodopa/benserazide. Dit zijn de internationale criteria, in de praktijk houden we in het Erasmus aan dat we minimaal 800 mg levodopa (=1000 mg levodopa/carbidopa of levodopa/benserazide) proberen.
- Corticale sensibele stoornissen, een progressieve afasie of ideomotore apraxie van een ledemaat
- Normale FP-CIT (DaT) scan (NB een FP-CIT (DaT) scan dient NIET routinematig verricht te worden)
- De aanwezigheid van een alternatieve diagnose waarbij Parkinsonisme kan bestaan, waarbij de symptomen waarschijnlijk gerelateerd zijn aan deze aandoening, dan wel waarschijnlijker wordt geacht dan de ziekte van Parkinson (zie 5 en 9)

7. Ondersteunende criteria:[2]

- Uitstekende respons op levodopa (anamnestisch of >30% reductie in UPDRS III)
- Aanwezigheid van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën
- Rusttremor van een extremiteit
- Afname van het reukvermogen die niet anderszins te verklaren is of aanwezigheid van cardiale sympathicus denervatie bij MIBG scintigrafie

8. De rode vlaggen zijn verschijnselen die suggestief zijn voor een andere oorzaak van parkinsonisme dan de ziekte van Parkinson, met name de atypische parkinsonismen (tussen haakjes staan de voornaamste diagnoses genoemd waar bij deze rode vlag aan gedacht moet worden):[2]
- Snelle progressie of noodzaak tot gebruik rolstoel binnen 5 jaar na de diagnose (*MSA, PSP, CBS*)
  - Afwezigheid van progressie van motorische verschijnselen over een periode van 5 jaar of meer, welke niet gerelateerd is aan de behandeling
  - Vroegtijdige bulbair verschijnselen: ernstige dysfonie, dysartrie of dysfagie (*MSA, PSP, CBS*)
  - Inspiratoire respiratoire dysfunctie: inspiratoire stridor, of frequent inspiratoir zuchten (*MSA*)
  - Ernstig autonoom falen binnen 5 jaar na de diagnose: orthostatische hypotensie (30 mmHg systolische of 15mmHg diastolische daling zonder andere verklaring) of ernstige urine-incontinentie of blaasretentie zonder andere verklaring (*MSA*)
  - Recidiverend vallen (>1/jaar) of een gestoorde balans binnen 3 jaar na de diagnose (*PSP*)
  - Disproportionele antecollis of contracturen van handen of voeten binnen 10 jaar na de diagnose (*MSA*)
  - Ontbreken van één of meer van de veel voorkomende non-motor verschijnselen, binnen 5 jaar na het stellen van de diagnose. Het gaat hierbij om slaapstoornissen (doorslaapstoornissen, overmatige slaperigheid overdag, RBD), autonome dysfunctie (obstipatie, milde orthostase, urgeklachten), hyposmie en psychiatrische verschijnselen (depressie, angst, hallucinaties)
  - Piramidale verschijnselen (*MSA, CBS, vasculair parkinsonisme*)
  - Bilateraal en symmetrisch parkinsonisme (*MSA, vasculair parkinsonisme*)
9. Atypische Parkinsonismen (zie [bijlage 2 t/m 6 voor criteria](#)):
- Progressieve supranucleaire paralyse (PSP)
  - Multipele systeematrofie (MSA)
  - Corticobasaal syndroom (CBS)
  - Lewy body dementie (DLB)
  - Vasculair parkinsonisme
- 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.
10. Bepaal bij alle patiënten TSH, nierfunctie en leverenzymen ter uitsluiting van een metabole encefalopathie als onderliggende oorzaak van parkinsonisme. Bij patiënten <50 jaar ook koper en ceruloplasmine ter uitsluiting van M. Wilson. Bij afwijkende waarden koper en/of ceruloplasmine koper in 24-uurs urine bepalen, verwijzing naar oogarts (vraag: Kayser-Fleischer ringen in cornea?). NB op indicatie ook erythrocytenmorfologie (neuroacanthocytose) en lues serologie.
11. Verricht bij alle patiënten met verdenking op de ziekte van Parkinson eenmaal een MRI-hersenen ter uitsluiting van secundaire of atypische Parkinsonismen (zie 4 en 9). NB volgens de landelijke richtlijn is een MRI-scan niet nodig bij een “clinically established” diagnose ziekte van Parkinson, in het Erasmus MC kiezen wij er bewust voor wel bij elke patiënt een MRI-cerebrum te verrichten gezien de grote impact van de diagnose en de extra informatie die dit kan opleveren tav nabije toekomst (uitgebreide witte stof afwijkingen, te veel atrofie voor de leeftijd). Bij contra-indicatie voor MRI kan een CT-cerebrum worden overwogen, al is

deze uiteraard minder sensitief, mn normal pressure hydrocephalus en uitgesproken atrofie kunnen hierop wel beoordeeld worden.

MRI-kenmerken passend bij een secundair of atypisch parkinsonisme:

- PSP: atrofie van het mesencefalon, m.n. het 'hummingbird sign' en atrofie van de superieure cerebellaire pedunkels; frontale en/of temporale corticale atrofie.[6, 7]
- 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).[8]
- CBS: asymmetrische corticale atrofie, m.n. frontopariëtaal (paracentraal) en unilaterale atrofie van een van de cerebrale pedunkels.[9]
- M. Wilson: T2 bilaterale hyperintense afwijkingen in putamen, nucleus caudatus, thalamus, mesencefalon en/of pons). Bij M. Wilson toont de MRI vrijwel altijd afwijkingen, maar deze zijn niet specifiek (Het 'face of the giant panda sign' wordt beschouwd als pathognomonisch voor de ziekte van Wilson, maar wordt slechts bij 14% gezien.[10, 11]
- Normal pressure hydrocephalus (zie separate richtlijn)
- Vasculaire parkinsonisme: lacunaire infarcten en/of witte stofafwijkingen
- Ruimte-innemend proces in de basale kernen
- Auto-immuun encefalitis (zie separate richtlijn)

Bij de ziekte van Parkinson zijn er in principe geen MRI afwijkingen. Recente literatuur suggereert dat afwezigheid van de 'zwaluwstaartconfiguratie' in de substantia nigra op hoge resolutie susceptibiliteitsgevoelige MRI kan wijzen op de ziekte van Parkinson, de diagnostische waarde hiervan moet echter nog worden onderzocht.[12]

#### 12. MDS klinische criteria voor ("clinically established") ziekte van Parkinson:[2]

1. Parkinsonisme (=bradykinesie met rigiditeit en/of rusttremor), EN
2. Afwezigheid van absolute exclusiecriteria, EN
3. Aanwezigheid van minimaal 2 ondersteunende criteria, EN
4. Afwezigheid van rode vlaggen

MDS klinische criteria voor waarschijnlijke ('clinically probable') ziekte van Parkinson:

1. Parkinsonisme, EN
2. Afwezigheid van absolute exclusie, EN
3. Aanwezigheid van maximaal 2 rode vlaggen die kunnen worden weggestreept door aanwezigheid van minimaal 2 ondersteunend criteria (bij 1 rode vlag is 1 ondersteunend criterium voldoende)

NB het onderscheid tussen established of probable ziekte van Parkinson is met name voor research doeleinden relevant, niet zozeer voor de klinische praktijk.

NB De definitieve diagnose ziekte van Parkinson kan alleen op basis van pathologisch onderzoek na overlijden worden gesteld, echter zeker bij een typisch beloop is de klinisch-pathologische correlatie hoog.

#### 13. Minder dan 5-10% van alle patiënten met de ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt door één van de bekende mutaties:[13, 14]

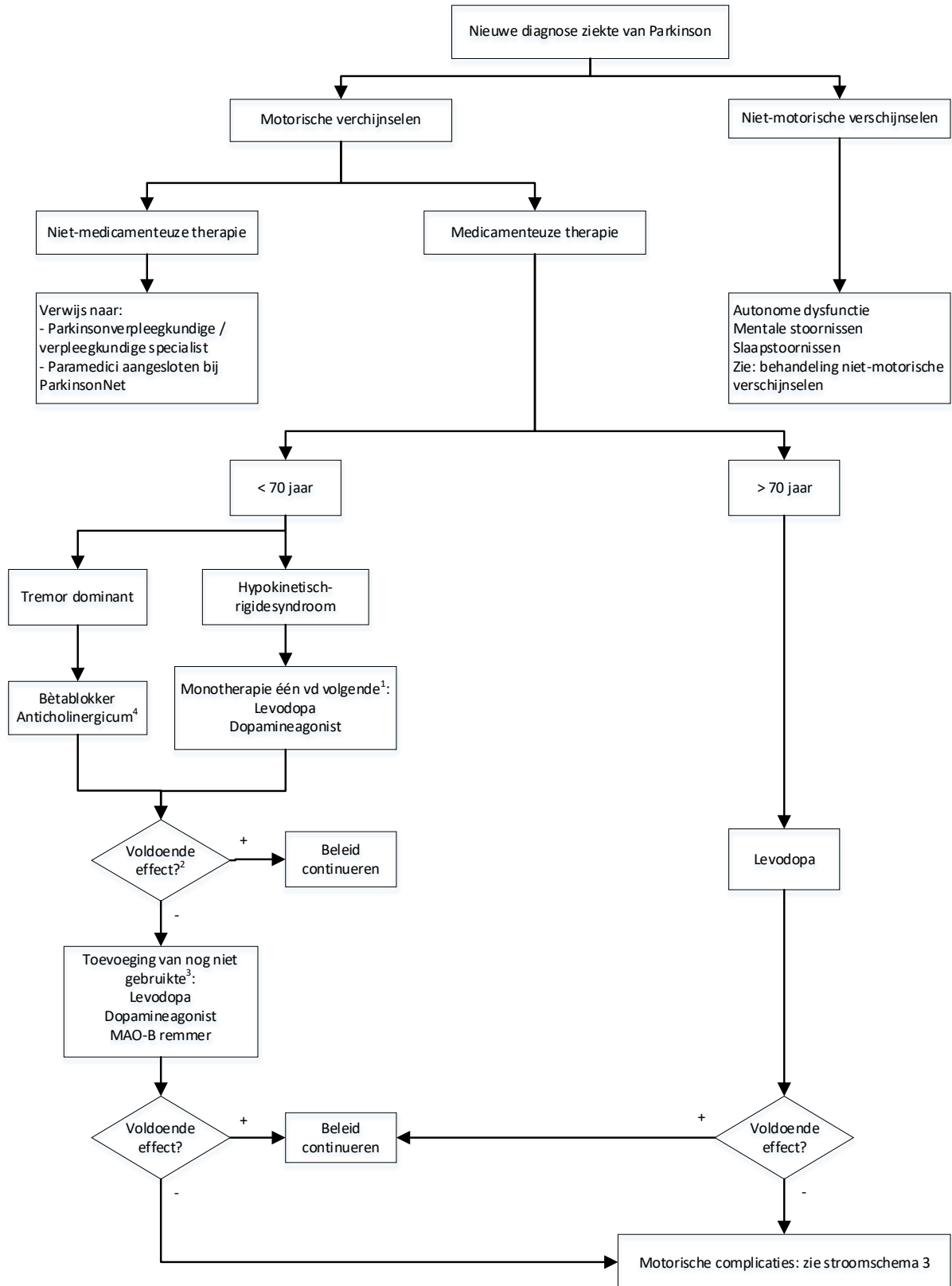
- Autosomaal dominante overerving: *SNCA*, *LRRK2*, *GBS*, *VPS35*
- Autosomaal recessieve overerving: *Parkin*, *PINK1*, *DJ-1*

Tenzij er in de familie van patiënt reeds een mutatie is aangetoond is het meestal kostenefficiënter om direct whole exome sequencing (WES) bewegingsstoornissen in te zetten dan de losse genetische mutaties te testen. Voer DNA diagnostiek alleen uit in overleg met een bewegingsstoornissen specialist en/of klinisch geneticus.

14. Follow-up: de genoemde criteria maken duidelijk dat steeds gecontroleerd moet worden of het beloop nog passend is bij de ziekte van Parkinson, of dat er toch meer kenmerken van bijvoorbeeld een atypisch parkinsonisme komen. Hiervoor zijn de onder 1 genoemde aandachtspunten bij anamnese en neurologisch onderzoek wederom relevant. Patiënten worden gevraagd voorafgaand aan het polibezoek een vragenlijst over hun klachten in te vullen. Patiënten die in het kader van een second opinion zijn gezien, kunnen in principe wanneer de diagnose duidelijk is en die niet in het kader van wetenschappelijk onderzoek worden gevolgd voor follow-up naar de verwijzend specialist worden terugverwezen.



## 2. INITIELE BEHANDELING: stroomschema 2



## Toelichting bij stroomschema 2

Bespreek medicatiemogelijkheden aan de hand van de [keuzekaart](#) Parkinson (beginnend-medicijnen)

1. Vanwege de grotere effectiviteit heeft levodopa de voorkeur. Levodopa geeft bij patiënten jonger dan 40 jaar een verhoogd risico op dyskinesieën, echter bij dopa-sparende therapie is er een geringer effect en meer kans op bijwerkingen. De duur van de ziekte, en niet de duur van de behandeling, lijkt het ontstaan van motorische complicaties te bepalen. Bij patiënten die door hun ziekteverschijnselen weinig of geen beperkingen ervaren lijkt het voordeel van levodopa ten opzichte van dopa-sparende behandeling minder relevant. Patiënt dient te worden geïnformeerd over het risico op impulscontrolestoornissen, en het optreden hiervan dient regelmatig te worden nagevraagd.
2. Bij uitblijvend effect van een dosering minimaal 600 mg/dag levodopa bij patiënten met tenminste matig-ernstige bradykinesie of rigiditeit dient de diagnose ziekte van Parkinson te worden heroverwogen. NB 600 mg levodopa komt overeen met 750mg levodopa/carbidopa of levodopa/benserazide. Dit zijn de internationale criteria, in de praktijk houden we in het Erasmus MC aan dat we minimaal 800 mg levodopa (= 1000 mg levodopa/carbidopa of levodopa/benserazide) proberen.
3. Een MAO-B remmer wordt niet meer gebruikt als mono-therapie maar kan worden toegevoegd als levodopa afbraakremmer. Het middel is niet effectief in combinatie met alleen een dopamineagonist zonder gebruik van levodopa.
4. Bètablokkers kunnen worden voorgeschreven bij functiebeperkingen ten gevolge van een posturele tremor of actietremor zonder overige parkinsonistische klachten zoals bradykinesie. Bètablokkers zijn gecontra-indiceerd bij een voorgeschiedenis met COPD, diabetes mellitus, astma, bronchospasmen, AV-blok, onbehandeld hartfalen, perifere circulatiestoornissen of hypotensie. Anticholinergica kunnen worden voorgeschreven als symptomatische behandeling voor rusttremor bij relatief jonge en op cognitief gebied goed functionerende patiënten. Vanwege de kans op neuropsychiatrische bijwerkingen zijn anticholinergica echter niet het medicament van eerste keuze.

PM

- Er is geen bewijs voor de effectiviteit van medicinale cannabis bij de ziekte van Parkinson.
- Gebruik mucuna pruriens niet als onderdeel van de reguliere behandeling. Vraag bij de anamnese altijd actief naar het gebruik van zelfmedicatie en voedingssupplementen.

Zie verder [tabel 1](#) voor de indicaties, doseringen, contra-indicaties en bijwerkingen.

**Tabel 1. Medicamenteuze opties voor de behandeling van de motorische verschijnselen en motorische complicaties**

Groepsnaam Generieke naam (merknaam)	Indicatie	Dosering	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Opmerkingen
<b>Levodopa</b> Levodopa/carbidopa (Sinemet)  Levodopa/benserazide (Madopar)	Monotherapie <sup>21</sup>  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. Dosering van meer dan 300 mg per gift is ongebruikelijk	Onbehandelde cardiale endocriene, of hematologische aandoeningen. Voorzichtig bij melanoom of niet-geïdiagnosticeerde gepigmenteerde huidafwijking (verband tussen levodopa en melanoom is controversieel).	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).  Cave vitamine B12-tekort met de daaraan gerelateerde klachten, zoals polyneuropathie of macrocytaire anemie. Dit komt vaker voor i.c.m. metformine, PPI's, vegetarisch/veganistisch dieet en hoge leeftijd.	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).  Niet plots staken (risico op maligne neuroleptica-achtig syndroom).  Indien nog steeds geen effect bij 600-900 mg gedurende 6-12 weken: heroverweeg de diagnose (zie 'red flags').  Bepaal bij klinische verdenking op een tekort de vitaminestatus (vitamine D, B12 en B11/foliumzuur, B6 methylmalonzuur <u>homocysteïne</u> ).
Levodopa/carbidopa retard (Sinemet CR)  Levodopa/benserazide retard (Madopar HBS)	1. Nachtelijke off-gerelateerde klachten, early morning dystonie/akinesie <sup>24</sup>  2. Peak-dose dyskinesieën i.c.m. wearing-off	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>Groepsnaam</b> Generieke naam (merknaam)	<b>Indicatie</b>	<b>Dosering</b>	<b>Contra-indicaties</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Opmerkingen</b>
<b>Dopamine agonisten*</b>					
Pramipexol (Sifrol)	1. Monotherapie  2. Adjuvante therapie naast levodopa (bij onvoldoende effect) <sup>27</sup>	1 <sup>e</sup> keuze: pramipexol mga 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 Max: 1dd 4.5 mg  2 <sup>e</sup> keuze: pramipexol reguliere tablet Indien mga niet verdragen wordt, 3dd doseren	Verslavingsgedrag (relatief)  Hoge leeftijd / cognitieve stoornissen	Korte termijn: hallucinaties, hypotensie, misselijkheid, duizeligheid, obstipatie, excessieve slaperigheid, impulscontrole stoornissen.  De kans op bijwerkingen neemt toe met de leeftijd.  Lange termijn: minder vaak en minder hevige motorische complicaties dan bij langdurig gebruik levodopa.	Minder effectief dan levodopa, maar in beginfase vaak voldoende.  Bij onvoldoende effect of hinderlijke bijwerkingen: overnight switch van tablet met verlengde afgifte naar reguliere tablet of naar andere dopamine agonist. Zie <a href="#">Tabel 2</a> voor conversiefactoren.  Als hinderlijke bijwerkingen op de voorgrond staan: dosis verlagen.  Als hinderlijke hyperkinesieën optreden na toevoegen dopamineagonist: dosis levodopa (of pramipexol) verlagen.  Denk aan voorlichting over impuls-controlestoornissen.
Ropinirol (Requip, Requip-Modutab)	1. Monotherapie  2. Adjuvante therapie naast levodopa (bij onvoldoende effect)	1e keuze: ropinirol mga 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  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	Zie pramipexol  Ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 zonder dialyse), leverinsufficiëntie.	Zie pramipexol	Zie pramipexol.  Indien startdosering met 2 mg mga per dag niet verdragen wordt: switch naar reguliere tablet.

Rotigotine (Neupro) pleister	<p>1. Monotherapie</p> <p>2. Adjuvante therapie naast levodopa (bij onvoldoende effect)</p> <p>3. Ter vervanging van orale medicatie bij ernstige gastroparese of maagdarmsstoornissen, of perioperatief (zie stroomschema 4)</p>	<p>Begin: 1<sup>e</sup> week 2 mg/24 uur</p> <p>Ophogen: 2 mg/24 uur per week</p> <p>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>	<p>Als monotherapie minder effectief en meer bijwerkingen dan ropinirol.</p>
Groepsnaam Generieke naam (merknaam)	Indicatie	Dosering	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Opmerkingen
<b>Amantadine</b>					
Amantadine (Symmetrel)	<p>Adjuvante therapie: bij <b>hyperkinesieën</b>; naast dopaminerge medicatie</p> <p>Pathologisch gokken ikv impulscontrolestoornis bij dopaminerge medicatie</p>	Hoge dosis; max. 400 mg	<p>Hoge leeftijd en cognitieve stoornissen; kan psychosen luxeren</p> <p>Overig: ernstige nierfunctiestoornissen, refractaire epilepsie</p>	<p>Minder bijwerkingen dan levodopa/dopamineagonisten</p> <p>Zelden: verwardheid, hallucinaties, enkeloedeem, livedo reticularis</p>	<p>Gering en tijdelijk (6-12 mnd) effect op bradykinesie en rigiditeit in beginstadium</p> <p>Geen/weinig effect op tremor</p> <p>Bij onvoldoende effect: switch naar dopamineagonist of levodopa. Amantadine langzaam afbouwen, ervaring leert dat verslechtering kan optreden</p>
<b>MAO-B-remmers</b>			<p>Niet gelijktijdig met MAO-A remmers en SSRI's vanwege kans op serotonerg syndroom</p> <p>Bij oudere patiënten, vooral bij een cognitieve stoornis cave ontstaan van hallucinaties en verwardheid, evt slapeloosheid, op basis van het amfetamine-effect <small>Fernandez, 2007</small></p>		
Selegiline (Eldepryl)  <i>Enige MAO-B remmer die volledig wordt vergoed</i>	Adjuvante therapie: bij <b>wearing off / end-of-dose</b> verschijnselen, naast levodopa	<p>5-10 mg per dag:</p> <p>1dd 5-10 mg (na het ontbijt), of</p> <p>2dd 5 mg (na ontbijt en lunch)</p>	<p>Zie algemene waarschuwingen bij MAO-B remmers</p> <p>Ernstige lever- en nierfunctiestoornissen, instabiele hypertensie, ernstige angina pectoris, ritmestoornissen</p>	<p>Hyper- of insomnie, hallucinaties, orthostase.</p> <p>Versterken de bijwerkingen van levodopa.</p>	<p>Tijdelijk en beperkt effect</p> <p>Amfetamine-effect kan worden gebruikt om slaperigheid overdag en inactiviteit te verbeteren</p>

					Interactie met SSRI en pethidine: cave serotoninerig syndroom
Rasagiline (Azilect)	Adjuvante therapie: bij <b>wearing off / end-of-dose</b> verschijnselen, naast levodopa	Begin (en onderhoud): 1dd 1 mg	Zie selegiline.	Hoofdpijn, algehele malaise.  Versterken de bijwerkingen van levodopa.	Tijdelijk en beperkt effect  Wordt niet volledig vergoed
Safinamide (Xadago)	Adjuvante therapie bij wearing off / end of dose verschijnselen naast L-dopa	Begin 1 dd 50 mg, evt 1 dd 100 mg	Zie algemene waarschuwingen bij MAO-B remmers  Niet samen met pethidine, liever niet met dextromethorphan, voorzichtig bij metformine, aciclovir. Ernstige leverfunctie stoornissen, retinadegeneratie	Slapeloosheid, slaperigheid, hoofdpijn, orthostatische hypotensie, misselijkheid en vallen	Denk aan voorlichting over impulscontrolestoornissen. In studie relatief weinig bijwerkingen.  Remt naast de afbraak van levodopa ook het vrijkomen van glutamaat  Wordt niet volledig vergoed
Groepsnaam Generieke naam (merknaam)	Indicatie	Dosering	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Opmerkingen
<b>COMT-remmers</b>					
Entacapon (Comtan)	Adjuvante therapie: bij voorspelbare wearing-off / end-of-dose verschijnselen, naast levodopa  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 i.v.m. 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  Wordt alleen in uitzonderlijke gevallen voorgeschreven vanwege potentiële hepatotoxiciteit	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.
<b>Bètablokkers</b>					
Propranolol	Functiebeperkingen ten gevolge van een posturele of actietremor	10 tot 40 mg/gift, 1 à 2 uur voordat de te verwachten stressvolle situatie zich voordoet.	COPD, diabetes mellitus, astma, bronchospasmen, AV-blok, onbehandeld hartfalen, perifere circulatiestoornissen, hypotensie	Bradycardie, dyspneu, slaapstoornissen, nachtmerries. Koude handen en voeten, fenomeen van Raynaud. Vermoeidheid, traagheid	
<b>Anticholinergica</b>					
Trihexyphenidylchloride (Artane)	Tremor bij jonge, cognitief goed functionerende patiënt	Begin: 1 <sup>e</sup> week 1dd 1mg Ophogen: 2 mg per 3-5 dagen Onderhoud: 3dd2 tot 4dd 3 mg	Hoge leeftijd en cognitieve stoornissen (hoog risico op	Centraal: cognitieve stoornissen en psychose (vooral maar niet uitsluitend bij ouderen).	Geen effect op hypokinetisch rigide syndroom.

		Max. 15 mg/dag	cognitieve bijwerkingen en psychose). Myasthenia gravis, tardieve dyskinesieën.	Perifeer: glaucoom, droge mond, accommodatiestoornissen, urineretentie, obstipatie, orthostase.	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>Cholinesteraseremmers</b>					
Rivastigmine	Loop- en balansstoornissen met bijkomende cognitieve stoornissen, kan gunstig effect hebben op aandachtsfuncties en cognitie.	Begin dosering: 1,5 mg 2x/dag tijdens de maaltijd; bij goed verdragen na minimaal twee weken verhogen met 1,5 mg per keer; onderhoudsdosering: 3-6 mg 2x/dag; maximaal 6 mg 2x/dag  Pleister: Begin dosering: 4,6 mg/etmaal; bij goed verdragen na minimaal vier weken verhogen tot aanbevolen werkzame onderhoudsdosering van 9,5 mg/etmaal	Overgevoeligheid voor carbamaatderivaten	Maag-darmklachten, duizeligheid, anorexie, dehydratie.  Alleen orale toedieningsvorm formeel geregistreerd, echter transdermale toediening geeft minder kans op bijwerkingen.	Wees vanwege een additief effect voorzichtig bij gelijktijdig gebruik van $\beta$ -blokkers en andere middelen die bradycardie (klasse III anti-aritmica, calciumantagonisten, digoxine, pilocarpine) veroorzaken, en maak zo nodig een ECG.  Kans op gewichtsverlies

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.

Afkortingen: mga = met gereguleerde afgifte

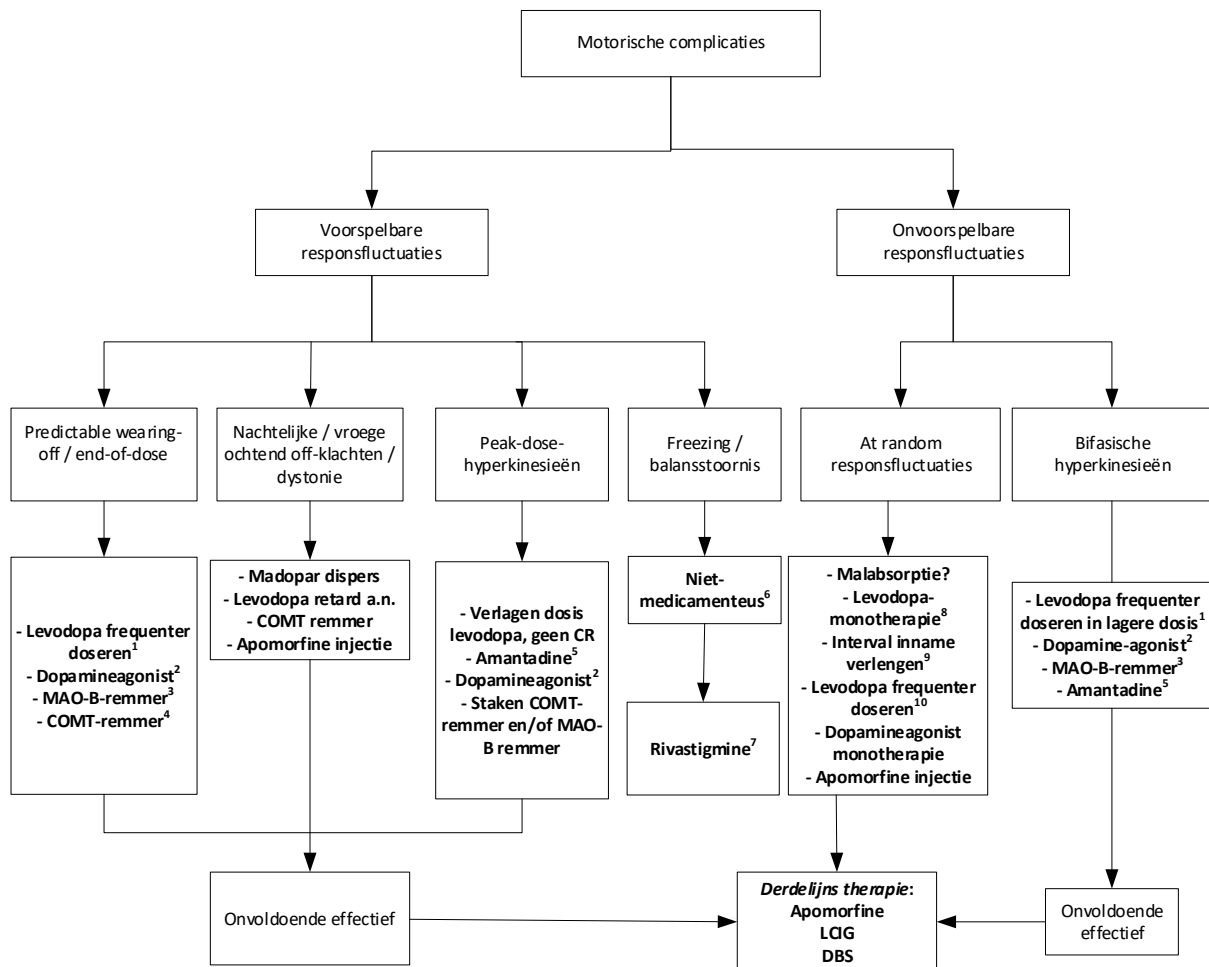
**Tabel 2. Equipotente doseringen dopamineagonisten**

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

- a. Switch van preparaat met verlengde afgifte (1dd) naar reguliere tablet (3dd), kan overnight en zonder dagdosisaanpassing.
- b. Switch van preparaat met verlengde afgifte (1dd, modutab) naar reguliere tablet (2dd), kan overnight en zonder dosisaanpassing.
- c. Pleister.



### 3. BEHANDELING MOTORISCHE COMPLICATIES: stroomschema 3



#### Toelichting bij stroomschema 3

Bespreek medicatiemogelijkheden aan de hand van de [keuzekaart](#) Parkinson (extra medicijnen). Zie verder [tabel 1](#) voor de indicaties, doseringen, contra-indicaties en bijwerkingen.

1. Daarnaast is het van belang de resorptie te optimaliseren in het geval van obstipatie
2. Bij het toevoegen van dopamine-agonisten dient de dosering levodopa te worden verlaagd indien hyperkinesieën optreden.[15] Er is een voorkeur voor de vertraagde afgifte preparaten.
3. Kosten van MAO-B-remmers zijn hoger dan bij andere adjuvante behandelingen (met uitzondering van selegiline dat volledig vergoed wordt). MAO-B-remmers zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een cognitieve stoornis vanwege het risico op hallucinaties en verwardheid, en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van anti-depressiva (SSRI's).
4. Eerste keuze is entacapon. Het geven van een combinatiepreparaat (entacapon + levodopa/carbidopa) kan worden overwogen wanneer de patiënt een goede en stabiele respons vertoont op de niet-combinatiepreparaten. Een combinatiepreparaat gaat gepaard met hogere kosten.

5. Overweeg amantadine in hogere doses (minimaal 300 mg, tot 400 mg/dag) voor de behandeling van dyskinesieën. Bij oudere patiënten en patiënten met matige/ernstige cognitieve klachten moet amantadine met grote voorzichtigheid worden voorgeschreven vanwege risico op hallucinaties/ psychose.
6. Onderzoek wat de onderliggende oorzaak is bij een houdingsafwijking (bijvoorbeeld dystonie of spierzwakte). Analyseer het valrisico, vraag ook naar valangst, zijn er medisch behandelbare factoren (zoals visus, polyfarmacie, orthostase)?  
Verwijs naar een fysio-, ergo- of oefentherapeut met expertise op het gebied van de ziekte van Parkinson via [www.parkinsonnet.nl](http://www.parkinsonnet.nl).
7. Er is geen plaats voor routinematig gebruik van rivastigmine. Indien er bijkomende cognitieve stoornissen zijn, is orale toevoeging van rivastigmine een behandelmogelijkheid.
8. Andere medicatie afbouwen, geen CR (controlled release), enige voorkeur dispers
9. Tijd tussen medicatie-innames verlengen tot herkenbaar patroon (3-5 uur)
10. Doseerschema levodopa monotherapie aanpassen; frequenter doseren, indien à 2 uur inname dan sterke indicatie voor 3<sup>e</sup> lijns behandeling of slokjes madopar dispers oplossing.
11. Derdelijns therapieën: Als de er ernstige responsfluctuaties en/of er hinderlijke dyskinesieën zijn die onvoldoende onder controle zijn met orale medicatie en impact hebben op de ADL zijn, komt de patiënt in aanmerking voor derdelijns behandeling. Ook ernstige bijwerkingen van orale medicatie kunnen een indicatie vormen voor derdelijns behandeling, mits de orale medicatie wel effectief is. Er zijn drie mogelijkheden: diepe hersenstimulatie (DBS) in de nucleus subthalamicus, globus pallidus pars interna of ventrolaterale kern van de thalamus, subcutane apomorfine infusie (losse injecties via pen of continue infusie via pomp) en levodopa-continue intestinale gel (LCIG, werd eerder “duodopapomp” genoemd). Bespreek de verschillende opties met patiënt aan de hand van de [keuzekaart](#) Parkinson (extra behandelingen). Alle drie de behandelingen zijn bewezen effectief in het reduceren van “OFF-tijd” en het bevorderen van “ON-tijd” zonder hinderlijke dyskinesieën.[16-19] 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 waarin deze drie behandelingen prospectief direct met elkaar zijn vergeleken. DBS is op termijn de meest goedkope behandeling, maar ook de meest invasieve, en met de meeste contra-indicaties. Bij de keuze tussen apomorfine en LCIG 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 LCIG worden gekozen. Redenen om direct voor LCIG te kiezen in plaats van voor apomorfine zijn problemen met therapietrouw en orofaciale dyskinesieën. NB OFF-verschijnselen die in het geheel niet reageren op orale medicatie, zullen ook niet reageren op de derdelijnsbehandeling. Een uitzondering is een tremor die niet goed op orale medicatie reageert, hierbij kan DBS wel goed effect hebben en apomorfine vaak ook. Eventueel kan een ON-OFF meting worden gedaan om het effect van de orale medicatie te objectiveren. Hierbij wordt patiënt gevraagd in de ochtend geen medicatie in te nemen, waarna een poliklinische beoordeling door arts of verpleegkundig specialist van de OFF-verschijnselen wordt gedaan, vervolgens neemt patiënt op de poli een dubbele dosering van de medicatie, waarna de ON-fase kan worden beoordeeld. [Tabel 3](#) bevat een overzicht van factoren die gunstig of ongunstig (of niet relevant) zijn voor elk van de drie behandelingen. In [tabel 4](#)

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

Patiënten die in aanmerking komen voor een derdelijns behandeling, moeten een afspraak krijgen op het spreekuur van de verpleegkundig specialist, die meer uitleg kan geven over de verschillende behandelingen, en de pompen / DBS apparatuur kan laten zien, en indien voor apomorfine of LCIG wordt gekozen ook de logistiek en instelling hiervan verzorgt (zie ook onder [Verpleegkundig Specialist](#)). DBS wordt voornamelijk niet in het Erasmus MC uitgevoerd, hiervoor dient verwezen te worden naar het LUMC (prof. dr. van Hilten) ETZ Tilburg (dr. van Asseldonk), AUMC Amsterdam (prof. dr. de Bie). Naar welk ziekenhuis wordt verwezen is afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en eventueel de actuele wachttijden. Op KMS zijn de KMS richtlijnen '[Duodopa toedienen via PEG-J, pomp instellen bij volwassenen](#)', '[Apomorfine](#)' '[Apomorfinetest, afnemen bij volwassenen](#)' en '[Apomorfine, noodprocedures bij gebruik](#)' te vinden. In deze protocollen is onder meer te vinden wat de verantwoordelijkheden van de zaalarts zijn bij opname voor PEG-plaatsing en/of het instellen van de duodopapomp, zoals aanpassing van de orale medicatie en aanvragen van bloedonderzoek en welke noodmedicatie te gebruiken bij bijwerkingen van de apomorfine. Wijzigingen in pompstanden gaan altijd in overleg met de verpleegkundig specialist (Laura Daeter), tel 0642642245. Ook voor overige vragen mbt de pompen kan zij gebeld worden. NB derdelijns behandeling mogen alleen in overleg met een stafid bewegingsstoornissen worden opgestart.

**Tabel 3. Factoren die van belang zijn bij het maken van een keuze voor derdelijns therapie[20]**

	DBS	Apomorfine	LCIG
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

LCIG = levodopa-continue intestinale gel

*Deze tabel is overgenomen uit Biemondcursus bewegingsstoornissen 2015[20]*

**abel 4. Adjuvante behandeling in het gevorderde stadium**

<b>Diepe hersenstimulatie[16, 17]</b>					
<b>Indicaties</b>	<b>Contra-indicaties</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Voor- en nadelen</b>	<b>Dosering / instelling</b>	<b>Opmerkingen</b>
<p>1) Onvoorspelbare / medicatiereistente responsfluctuaties (bradykinesie, dystonie, pijn).</p> <p>2) Invaliderende tremor ondanks optimale medicamenteuze behandeling.</p>	<p>Ernstige beperkingen tijdens de beste 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 verbindingkabels.</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): of Globus pallidus pars interna (GPi):</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>Logistiek: verwijzen naar LUMC, ETZ of AUMC</p> <p>Waarschuwingen voor patiënten met neurostimulator: - MRI vaak 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>
<b>Apomorfine subcutane injecties (Apo-go pen) of infusie[19, 21]</b>					
<b>Indicaties</b>	<b>Contra-indicaties</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Voor- en nadelen</b>	<b>Dosering / instelling</b>	<b>Opmerkingen</b>
<p>1) Onvoorspelbare responsfluctuaties ondanks optimale orale therapie</p> <p>2) Early morning akinesie/dystonie</p> <p>3) Perioperatief ter vervanging van orale medicatie</p>	<p>Parkinson-gerelateerde dementie (met of zonder visuele hallucinaties), ademhalingsdepressie, leverinsufficiëntie</p>	<p>Huidproblemen (subcutane noduli), slapeloosheid, slaperigheid, misselijkheid, dyskinesieën, (orthostatische) hypotensie, verwardheid en hallucinaties, impulscontrolestoornissen.</p> <p>Soms: auto-immuun hemolytische anemie, trombocytopenie</p> <p>Het effect van antihypertensiva en cardiaal actieve middelen kan worden versterkt</p>	<p>Voordelen: Minst invasief, eenvoudig te bedienen, omkeerbaar, weinig contra-indicaties, goedkoper dan LCIG</p> <p>Nadeel: Geen monotherapie, orale medicatie blijft nodig.</p>	<p>&lt; 5 off-periodes per dag: subcutane injectie 1-5 mg (d.m.v. een challengetest 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 <u>stroomschema 4</u>.</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.</p> <p>Preventief domperidon 3dd 10 mg, let op interacties met QT-verlengde medicatie. Vooraf ECG en bij hogere doseringen of langdurig gebruik lab K en Mg.</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>Zie KIS protocollen.</p>

Levodopa continue intestinale gel (LCIG)[18]					
Indicaties	Contra-indicaties	Bijwerkingen	Voor- en nadelen	Dosering / instelling	Opmerkingen
<p>1) Onvoorspelbare responsfluctuaties ondanks optimale orale therapie</p> <p>2) Contra-indicaties voor apomorfinepomp: - verminderde compliance door cognitieve stoornissen - orofaciale dyskinesieën</p>	<p>Perifere neuropathie.</p> <p>Overige zie reguliere levodopa (<a href="#">tabel 1</a>).</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 (<a href="#">tabel 1</a>).</p>	<p><b>Voordelen:</b> 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><b>Nadelen:</b> Invasief (vereist PEGJ-sonde), frequent vervanging sonde nodig (1-2x per jaar), bedieningsgemak niet optimaal (pompsysteem is groot en zwaar), zeer hoge kosten.</p>	<p><b>Globaal schema:</b> - 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>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 verpleegkundige van de fabrikant, eerst op de afdeling en later thuis.</p> <p>Screen vooraf op polyneuropathie (A en NO) en wees alert op het ontstaan hiervan. Op indicatie EMG en lab (Vit B6, B12, foliumzuur en homocysteïne).</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. Zie ook: <a href="https://kms.erasmusmc.nl/QC/Q-485-FN">https://kms.erasmusmc.nl/QC/Q-485-FN</a></p>

#### 4. 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

###### a. Orthostatische hypotensie

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

**Meting** (door doktersassistente): patiënt 10 minuten laten platliggen, bloeddruk liggend meten; dan bloeddruk staand meten na 1, 3 en 5 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) inname, steunkousen (bij enkel of pretibiaal oedeem), hoofdeinde bed omhoog (anti-Trendelenburg), instructies bloeddruk verhogende manoeuvres.

**Stap 3.** Medicamenteuze therapie (alleen bij klinisch relevante orthostatische hypotensie met bijvoorbeeld collapsen): fludrocortison, midodrine, domperidon, pyridostigmine (zie tabel 5).

###### b. Postprandiale hypotensie

**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 (dubbele espresso) drinken voor de maaltijd, frequente kleine maaltijden, koolhydraten beperken.

**Stap 3.** Medicamenteus: coffeine capsule 250 mg, 30 minuten voor de maaltijd (zie tabel 5).

###### c. Speekselverlies / slikstoornissen

**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 van ParkinsonNet voor beoordelen ernst en beïnvloedbare factoren en voor slikadviezen.

**Stap 3.** Bij gewichtsverlies: verwijs naar diëtist (evt van ParkinsonNet).

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

Bij verdenking op stille aspiratie dient videofluoroscopie (slikvideo) of FEES (Flexibele Endoscopische Evaluatie van het Slikken) te worden verricht; bij verdenking op cricofaryngeale disfunctie (hypertrofie of Zenker's divertikel) dient een slikvideo te worden gemaakt, met verwijzing naar een KNO-arts.

**Speekselverlies**

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

**Stap 2.** Verwijs naar logopedist (ParkinsonNet) voor slikadviezen.

**Stap 3.** Anticholinerge medicatie: glycopyrronium, atropine (oog)druppels sublinguaal (zie tabel 5).

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

#### **d. Gastroparese**

**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 (zie tabel 1) apomorfine subcutaan, LCIG, DBS (zie derdelijns behandelingen).

#### **e. Misselijkheid**

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

**Behandeling:** domperidon (zie tabel 5). Geen metoclopramide i.v.m. risico op centrale bijwerkingen.

#### **f. Obstipatie**

**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, beperkte vochtinname.

**Behandeling:**

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

**Stap 2.** Stop anticholinergica.

**Stap 3.** Medicamenteus:

- vezelsupplementen, zoals psyllium en methylcellulose;
- voorschrijven van laxantia; met name osmotisch werkende laxantia;
- indien nodig een klysma;
- start domperidon ter bevordering gastro-intestinale motiliteit.

#### **g. Gewichtsverlies/ondervoeding**

**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 of een BMI <20. Overweeg ook verwijzing naar huisarts voor verdere analyse naar de oorzaak van het gewichtsverlies.

#### **h. Mictiestoornissen**

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

**Behandeling:** Altijd eerst urineweginfectie uitsluiten en behandelen. Bij frequent en veel urineren ook diabetes mellitus uitsluiten middels bloedonderzoek.

**Nycturie**

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

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

**Stap 3.** Verwijs naar uroloog.

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

**Behandeling:** Verwijs naar de uroloog.

## **i. Seksuele problemen**

### ***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 5).

**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.

## **j. Overmatig transpireren**

**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 5).

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

## **k. Pijn**

### ***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

### a. Depressie

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

NB vraag altijd naar suïcidaliteit indien er sprake is van depressieve klachten, verwijst in dat geval altijd naar de psychiater.

#### **Behandeling:**

**Stap 1.** Psycho-educatie over depressieve klachten aan patiënt en naasten

**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.** Verwijs naar psychiater voor cognitieve gedragstherapie (mits cognitieve functies intact).

**Stap 5.** Bij ernstige depressieve klachten of als cognitieve gedragstherapie niet effectief of mogelijk is overweeg antidepressiva. Tricyclische antidepressiva (nortriptyline) lijken effectiever dan selectieve serotonine reuptake inhibitoren (citalopram, sertraline), maar ten koste van meer bijwerkingen (zie tabel 5). Verwijs bij onvoldoende effect of bijwerkingen van TCA en SSRI naar de psychiater.

### b. Angst- en paniekaanvallen

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

#### **Behandeling:**

Indien de angstklachten optreden tijdens off-fases:

1. optimaliseer de dopaminerge medicatie.
2. overweeg bij persisterende 'wearing-off' anxiety een serotonerg-werkend antidepressivum, zoals citalopram
3. overweeg incidenteel gebruik van een kortwerkend benzodiazepine, bijvoorbeeld alprazolam, cave verhoogd valrisico, cognitieve bijwerkingen en ontwikkeling van tolerantie en afhankelijkheid

Indien angstklachten situationeel zijn (tijdens bepaalde handeling of ADL-functies), gerelateerd aan motorische parkinsonverschijnselen: overweeg behandeling door fysiotherapeut, ergotherapeut of oefentherapeut met expertise op het gebied van de ziekte van Parkinson, waarbij de betreffende situaties geoefend worden, eventueel mede ondersteund door oefeningen met een gedragstherapeut.

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

### c. Apathie

**Oorzaken:** geïsoleerde apathie, dopamine-agonist onttrekkingsyndroom, een depressieve stoornis, cognitieve achteruitgang of bijwerking van medicatie

Stap 1. Behandel comorbiditeit, als dat de apathie daar onderdeel van is, zie depressie en dementie

Stap 2. Optimaliseer dopaminerge medicatie in het geval van dopamine-agonist onttrekkingsyndroom

Stap 3. Bij geïsoleerde apathie geeft psycho-educatie aan patiënt en familie en adviseer interventie gericht op motivatie en activatie, zoals ergotherapie en/of dagbesteding

Stap 4. Overweeg rivastigmine (zie tabel 5) als de apathie niet op gedragsinterventie reageert

### d. Psychose

**Hallucinaties:** zeer frequent (>50%), meestal visueel, maar ook auditieve, tactiele en olfactorische

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, verricht bij ontstaan van wanen of hallucinaties analyse hiernaar.

### **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.

### **Indien behandeling nodig is:**

**Stap 2a.** Indien geen cognitieve stoornissen: start een atypisch neurolepticum. Eerste keuze: clozapine; tweede keuze: quetiapine (zie [tabel 5](#)). Zodra de symptomen onder controle zijn kan het neurolepticum weer worden afgebouwd.

NB. Het gebruik van klassieke antipsychotica (bijv. haloperidol) en de atypische antipsychotica risperidon en olanzapine 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 5](#)).

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

### **e. Dementie**

**Diagnostiek:** zie [bijlage 1](#) voor de diagnostische criteria voor dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD). Denk bij cognitieve achteruitgang vroeg in het beloop aan [Lewy body dementie](#).

### **Behandeling:**

**Stap 1.** Breng de cognitieve functies in kaart middels een MOCA. Indien dit niet mogelijk is, volstaat in eerste instantie de fluency (< 9 woorden in 1 minuut is afwijkend), dit 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. Volg hiervoor de lokale [richtlijn dementie diagnostiek](#).

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

**Stap 5.** Indien wordt voldaan aan de criteria voor licht tot matig ernstig PDD: overweeg rivastigmine (zie [tabel 5](#)). Rivastigmine heeft een klein gunstig effect op de cognitie en het algemeen functioneren. Heroverweeg de medicatie bij ernstige dementie. Zie voor meer gedetailleerd behandelingschema de lokale [richtlijn behandeling dementie](#).

### **f. Impulscontrolestoornis**

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 voor cognitieve gedragstherapie indien depressie of angstklachten een rol spelen bij het in stand houden van de impulscontrolestoornis.  
Stap 4. Overweeg behandeling met naltrexon (zie tabel 5) of in geval van pathologisch gokken amantadine (zie tabel 1)

### III. SLAAPSTOORNISSEN

#### a. 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.

#### b. REM-slaap gedragsstoornis

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

**Behandeling:** alleen geïndiceerd als patiënt uit bed valt of zichzelf of partner verwond ten gevolge van de REM-slaap gedragsstoornis. 1<sup>e</sup> keuze clonazepam, 2<sup>e</sup> keuze rivastigmine (zie [tabel 5](#)).

#### *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.

#### c. Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

**Snurken en apnoes:** zie [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.

#### d. 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:**

**Stap 1.** Algemene slaaphygiënische adviezen: regelmatig slaap-waakritme, op vaste tijden in en uit bed, overdag alleen geplande slaapjes met vaste eindtijd, geen alcohol of cafeinehoudende dranken in de avond, vermijd maaltijden en (in)spannende activiteiten laat op de avond, geen televisie kijken uur voor slapen. Behandel indien mogelijk de onderliggende oorzaak (zie betreffende paragraaf bij autonome en mentale stoornissen).

**Stap 2.** Overweeg behandeling met lichttherapie, melatonine (zie [tabel 5](#)) en of rotigotine (zie [tabel 1](#)). Vermijd het gebruik van benzodiazepines vanwege de verhoogde kans op vallen, verwardheid en cognitieve achteruitgang.

#### e. Overmatige slaperigheid overdag (Excessive daytime sleepiness, EDS)

**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.** Algemene slaaphygiënische adviezen (zie boven).

**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.** Na uitsluiten andere behandelbare/beïnvloedbare factoren overweeg lichttherapie en/of medicamenteuze opties: modafinil, coffeïne (zie [tabel 5](#)),

**Stap 5.** Overweeg een verwijzing naar een slaapcentrum voor behandeling met natriumoxybaat

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

**Tabel 5. Medicamenteuze behandeling van niet-motorische verschijnselen[22]**

Medicament	Indicatie	Dosering	Contra-indicaties*	Bijwerkingen	Opmerkingen
Fludrocortison (Florinef)	Orthostatische hypotensie die niet verbetert na conservatieve maatregelen	1dd 0,1-0,2 mg	Ulcus ventriculi/duodeni, acute infectie, onbehandeld hartfalen	Hypokaliemie, hypertensie, hallucinaties, hoofdpijn, convulsies, hartfalen, diarree	Effect begint na ongeveer 5 dagen
Midodrin (Gutron)	Ernstige orthostatische hypotensie, als fludrocortison geen effect heeft	3dd 2.5mg, zonodig geleidelijk ophogen tot 3dd10 mg (laatste dosis minimaal 4u voor slapen gaan)	Ernstige hartaandoeningen, acute/ernstige nierinsuff, ernstige occlusieve vaataandoeningen, prostaathyperplasie, urineretentie, diabetische retinopathie, feochromocytoom, hyperthyreoidie, nauwe-kamerhoekglaucoom	Hypertensie bij platliggen, dysurie, kippenvet, jeuk, tintelingen, hoofdpijn, urineretentie	Werking begint 1 uur na inname <i>Wordt niet vergoed door de zorgverzekeraars</i>
Domperidon (Motilium)	Perifere bijwerkingen van dopaminerge medicatie (meestal in de eerste week): - orthostatische hypotensie - misselijkheid - gastroparese	3dd 10 mg, max 60mg/dag	Cardiale aandoeningen, prolactinoom, leverinsufficiëntie	Hartritmestoornissen, 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
Pyridostigmine (Mestinon)	Ernstige orthostatische hypotensie	40-240mcg/dag	mechanische obstructie van maag-darmkanaal, gal- of urinewegen, overgevoeligheid voor bromiden	Zelden huiduitslag, syncope, aritmieën, maag-darmklachten	
Coffeïne	Postprandiale hypotensie (off-label)	250 mg (innemen 30 minuten voor de maaltijd)		Tachycardie, hyperglycemie	Laten bereiden door de apotheek (niet in farmacotherapeutisch kompas en medicator).  Hoeveelheid coffeïne 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, myasthenia gravis, colitis ulcerosa, ernstige nierfunctiestoornis	Anticholinerge bijwerkingen: droge mond, accommodatiestoornissen, urineretentie, obstipatie, hartkloppingen	Dringt niet door de bloeds-hersenbarriere (geen risico op cognitieve achteruitgang)
Atropine 0.5% <sup>50</sup>	Overmatig speekselverlies (off-label)	1-2dd1-2 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.

Sildenafil (Viagra)  Alternatieven: tadalafil, vardenafil	Erectiestoornissen	25-100 mg zo nodig	Recent myocardinfarct of beroerte, (orthostatische) hypotensie, ernstige leverfunctiestoornissen, retinitis pigmentosa	Hoofdpijn, duizeligheid, flushing, misselijkheid, dyspepsie	
Oxybutynine (Dridase)	Overmatig transpireren	1dd 2.5 mg, z.n. elke 5dg ophogen tot 3dd 2.5 mg	obstructieve mictiestoornis, glaucoom, myasthenia gravis, pollakisurie en nycturie door hartfalen of nierziekte, stenose of obstructie maagdarkanaal, ernstige colitis ulcerosa	Jeuk, UWI, obstipatie, misselijkheid, droge mond, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, verwardheid	Cave verhoogde valneiging
Nortriptyline (Nortrilen)	Depressie (eerste keuze)	1dd 25 mg in de ochtend Na 3 dagen 2dd 25 mg Zo nodig geleidelijk verder ophogen tot max. 100 mg	Recent myocardinfarct, hartritmestoornis, hartblokkade. 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.  Off-gerelateerd angstklachten, niet reagerend op aanpassing dopaminege medicatie	1dd 20 mg, zo nodig verhogen tot 1dd 40 mg Bij ouderen dosering halveren.	Gelijktijdig gebruik van MAO-remmer (risico op serotoninesyndroom; MAO-remmer dienst minstens 14 dagen gestaakt zijn), verlengd QT-interval.	Maag-darmklachten, seksuele functiestoornissen, hoofdpijn, anorexie, agitatie, slapeloosheid, verhoogde bloedingsneiging. Verergering van de parkinsonsymptomen.  In opbouwfase kunnen angstklachten tijdelijk toenemen	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, MAO-remmer dienst minstens 14 dagen gestaakt zijn	Slapeloosheid, duizeligheid, moeheid, slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, diarree, misselijkheid.	Bij ouderen voorzichtig doseren i.v.m. kans op hyponatriëmie.  Niet plots staken.
Alprazolam (Xanax)	Off-gerelateerd angstklachten, niet reagerend op aanpassing dopaminerge medicatie	0.25mg zonodig (alleen voor incidenteel gebruik)	Myathenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, OSAS, ernstige lever insufficiënte, acuut nauwe-kamerhoek glaucoom	Sedatie, slaperigheid, depressie, ataxie, cognitieve verschijnselen, duizeligheid, hoofdpijn, verhoogd valrisico, obstipatie	Risico op ontwikkeling tolerantie/afhankelijkheid
Clozapine (Leponex)	Hinderlijke 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, ongecontroleerde epilepsie.	Agranulocytose, sedatie, orthostatische hypotensie, convulsies, anticholinerge verschijnselen, myocarditis, cardiomyopathie.	Lab controle witte bloedbeeld vooraf en 1 <sup>e</sup> 18 weken wekelijks, daarna maandelijks tot 1 maand na het staken van de behandeling  Niet plots staken.

Quetiapine (Seroquel)	Hinderlijke 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! Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer/inductor	Sedatie, orthostatische hypotensie, droge mond, hoofdpijn, gewichtstoename, toename parkinsonisme	Effectiviteit niet overtuigend aangetoond. Geen lab controles nodig.
Rivastigmine (Exelon)	- (hinderlijke) Hallucinaties bij patiënt met cognitieve stoornissen - Parkinsondementie (met of zonder hallucinaties) - Apathie niet reagerend op gedragsinterventie - REM slaap gedragsstoornis (off-label) – 2 <sup>e</sup> keuze	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.		UWI, misselijkheid, braken, anorexie, dehydratie, duizeligheid, hypotensie, hartritmestoornissen, slapeloosheid, toename tremor, vallen.	De pleister geeft minder vaak maagklachten dan de orale vorm.  Langzaam afbouwen i.v.m. kans op plotse cognitieve achteruitgang.
Naltrexon	Impulscontrolestoornissen, niet reagerend op aanpassing dopaminerge therapie en cognitieve gedragstherapie	1dd50mg	Ernstg nierfalen, acute hepatitis, leverinsufficiëntie	Misselijkheid, hoofdpijn, slaapprobleem, angst	
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.	Ernstige ademhalingstoornis, ernstig leverfalen	Nystagmus, spierzwakte, vermoeidheid, slaperigheid, duizeligheid, ataxie. Paradoxe reacties.	
Melatonine (Circadin)	Slapeloosheid	2 mg 1-2 uur voor het slapen gaan, in te nemen met wat voedsel	Gelijktijdig gebruik fluvoxamine.	Hoofdpijn, slaperigheid, rusteloosheid, slapeloosheid, nachtmerries	
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

\*controleer de actuele contra-indicaties en interacties altijd in het Farmacotherapeutisch Kompas

## **5. 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**

#### **a. 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.

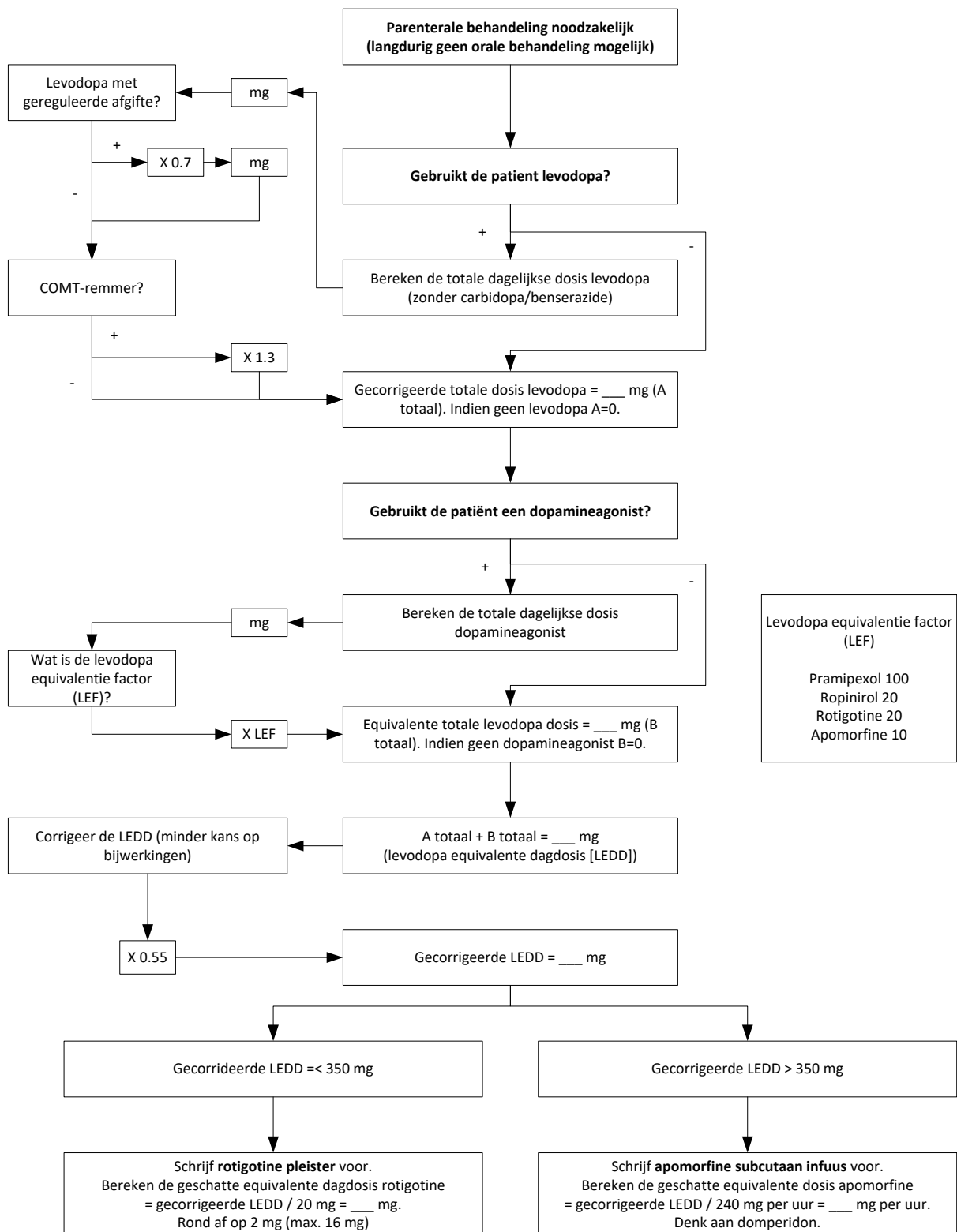
Gevaar plots staken dopaminerge medicatie: immobiliteit en maligne neuroleptica-achtig syndroom.

#### **b. 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[23]

## 6. Taken Parkinsonverpleegkundige en Verpleegkundig Specialist (VS)

De Parkinsonverpleegkundige en Verpleegkundig Specialist zijn beide aangesloten bij het ParkinsonNet.

### I. Parkinsonverpleegkundige

1. Bij recente nieuwe diagnose Parkinson: opvang en informeren van de patiënt
2. Signaleren van klachten en symptomen (zie onderstaande tabel voor taakverdeling tussen Parkinsonverpleegkundige en arts / VS).
3. Inschatten van veranderingen in zorgbehoefte.
4. Bieden van uitleg en begeleiding, bijv. m.b.t. het innemen van medicatie, slaaphygiëne.
5. Bieden van ondersteuning bij bijv. acceptatie-, psychosociale- en relationele problemen.
6. Bieden van advies bij bijv. het aanvragen van hulpmiddelen, thuiszorg en vergoeding.
7. Begeleiden en instellen Apomorfine en Duodopa onder supervisie van VS of neuroloog; zowel op polikliniek als verpleegafdeling

Symptomen	Parkinsonverpleegkundige	Arts / VS
Motorische verschijnselen	Inventarisatie grootste motorische probleem	Primair ingaan op grootste motorische probleem, uitvragen overige motorische symptomen en motorische responsfluctuaties in latere fase
Vallen	Frequentie	Zo nodig verdere analyse
Autonome dysfunctie	Obstipatie, gewichtsverlies, mictie, erectiele dysfunctie, seksuele problematiek, mondhygiëne	Orthostase, slikstoornissen, speekselverlies
Mentale stoornissen	Stemming, cognitie, hallucinaties, impulscontrolestoornissen	Idem
Slaapstoornissen	Inventarisatie en slaaphygiëne adviezen	Zo nodig verdere analyse
Pijn	Inventarisatie en patroon over de dag, relatie tot medicatie-inname, pijnmedicatie gebruik	Zo nodig verdere analyse
Advanced care planning	In late fase van de ziekte; inventarisatie hoe patiënt denkt over de toekomst	Wensen over behandelbeperkingen en levenseinde bespreken

### II. Verpleegkundige Specialist (VS)

De verpleegkundig specialist (VS) voert taken in zowel het medisch domein als het verpleegkundig domein uit. Hij/zij werkt zelfstandig onder supervisie van een neuroloog en is onderdeel van de (medische) staf van de afdeling neurologie.

De VS ziet patiënten in het kader van second opinion en reguleert patiënten met de ziekte van Parkinson (zoals de arts-assistent deze ook ziet, met dezelfde taken en bevoegdheden).

De VS geeft behandeladviezen, start behandeling, schrijft medicatie voor en doet follow up.

Hij/zij is betrokken bij de indicatiestelling en het geven van voorlichting over 3<sup>e</sup> lijnsbehandelingen (DBS, duodopapomp, apomorfine) en is aanspreekpunt voor de organisatie van zorgpad derdelijns behandelingen ziekte van Parkinson in het Erasmus MC. DBS wordt niet in het Erasmus MC

uitgevoerd, patiënten worden doorgaans verwezen naar Leiden/Den Haag, Amsterdam of Tilburg. Zie voor details over de andere 3<sup>e</sup> lijns opties de KMS richtlijnen [‘Duodopa toedienen via PEG-J, pomp instellen bij volwassenen’](#), [‘Apomorfine’](#) [‘Apomorfinetest, afnemen bij volwassenen’](#) en [‘Apomorfine, noodprocedures bij gebruik’](#).

Daarnaast voert de verpleegkundig specialist gesprekken i.k.v. advanced care planning, en verricht screeningsonderzoek zoals: scoren in 4 condities bij DBS (met/zonder stimulatie en met/zonder medicatie), een on/off scoring, of een apomorfinetest.

## **7. Parkinson Carrousel**

Bij patiënten met een leeftijd tot 60 jaar is het mogelijk hen door te verwijzen naar Rijndam Revalidatie voor de poliklinische Parkinson Carrousel. Hierbij is aandacht voor alle aspecten van de ziekte en wordt gewerkt met een multidisciplinair team bestaande uit een revalidatiearts, fysio- en ergotherapeut, logopedist, bewegingsagoog, verpleegkundige, psycholoog en maatschappelijk werker. Ook mantelzorgers / naasten worden hierbij betrokken.

De intake is op de eerste donderdag van de maand, waarbij patiënten alle afspraken op een dag hebben. Aan het einde van de dag volgt een evaluatie met alle disciplines en de behandelend neuroloog, en wordt een behandelplan opgesteld.

Naast de patiënt van de carrousel bestaat er op dezelfde dag een MDO voor intercollegiaal overleg met de revalidatie arts en therapeuten over overige patiënten.

## **8. Klinische genetica**

Op de eerste maandag van de maand heeft het MDO klinische genetica voor bewegingsstoornissen plaats om 14.00 uur. Patiënten over wie vragen zijn bv nav WES, zoals over de VUSsen en wat verder te doen kunnen hiervoor worden aangemeld bij dr. J.A. Kievit, klinisch geneticus.

## **Bijlage 1. Diagnostische criteria voor dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD)[24]**

### **A. Kerncriteria**

- Diagnose ziekte van Parkinson volgens de MDS 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, concept shifting)
  - Gestoorde visuospatiële functies (oriëntatie, constructie)
  - Geheugenstoornissen (herkenning meestal intact)
  - Taal: meestal behouden, soms woordvindstoornis of gestoord begrip voor complexe zinnen
- Gedragsveranderingen:
  - 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.

NB als voldaan wordt aan de criteria voor ziekte van Parkinson, maar in een eerder stadium al een diagnose Lewy body dementie kon worden gesteld, kan ook gesproken worden van “ZvP (DLB subtype)” [2]

## Bijlage 2. Diagnostische criteria voor Lewy body demantie (DLB)[25]

- A. Centrale kenmerk: demantie
- B. Kernkenmerken:
  - Fluctuaties
  - Hallucinaties
  - Parkinsonisme
  - REM-slaapgedragsstoornis
- C. Ondersteunende kenmerken:
  - Overgevoeligheid voor neuroleptica
  - Posturale instabiliteit
  - Syncope
  - Autonome dysfunctie
  - Niet-visuele hallucinaties
  - Psychiatrische symptomen
  - Hypersomnie
- D. Indicatieve biomarkers:
  - Afwijkende 123FP-CIT DAT scan
  - Afwijkende myocard-scintigrafie
  - REM-slaap gedragsstoornis bevestigd op polysomnografie
- E. Ondersteunende biomarkers (echter niet opgenomen in definitie waarschijnlijke/mogelijke DLB):
  - Gespaarde mediale temporaalkwab
  - Lage (occipitale) uptake FDG-PET
  - EEG posterieure trage activiteit

Waarschijnlijke DLB = A+≥2xB of A+1xB+1xC of A+≥1xB+≥1xD

Mogelijke DLB = A+1xB of A+≥1xC of A+1xD

NB als voldaan wordt aan de criteria voor ziekte van Parkinson, maar in een eerder stadium al een diagnose Lewy body demantie kon worden gesteld, kan ook gesproken worden van “ZvP (DLB subtype)” [2]



### Bijlage 3. Diagnostische criteria Progressieve supranucleaire paralyse (PSP)[26]

B1: verplichte inclusie criteria:

1. Sporadisch
2. Leeftijd >40 jaar ten tijde van eerste symptomen
3. Geleidelijke progressie van ziekteverschijnselen

B2: verplichte exclusiecriteria (zie onder)

B3: context-afhankelijke exclusiecriteria (zie onder)

Kernsymptomen:

Oculomotor dysfunctie	Houdingsinstabiliteit	Akinesie	Cognitieve stoornissen
O1: verticale blikparese O2: langzame verticale saccaden O3: "macro square wave jerks", ooglidapraxie	P1: spontaan vallen <3 jaar P2: vallen bij 'pull-test' P3: gestoorde houdingsreflexen	A1: 'freezing' <3 jaar A2: akinetisch/rigide parkinsonisme, axiaal, levodopa resistent A3: parkinsonisme met tremor en/of	C1: spraak/taalstoornis, PNFA, spraakapraxie C2: gedrag, frontaal syndroom C3: corticobasaal syndroom

Waarschijnlijke PSP = B1+B2+B3 EN (O1 OF O2) EN één van de volgende:

- P1 OF P2 = PSP Richardson's syndroom (PSP-RS, klassieke PSP)
- A1 = PSP met progressieve freezing (PSP-PGF)
- A2 OF A3 = PSP-parkinsonisme (PSP-P)
- C2 = PSP-gedragsvariant (PSP-F)

Mogelijke PSP = B1+B2+B3 EN één van de volgende:

- O1 = PSP met oculomotor dysfunctie op de voorgrond (PSP-OM)
- O2 EN P3 = PSP-RS
- A1 = PS-PGF
- (O1 OF O2) EN C1 = PSP-spraak/taal (PSP-SL) of
- (O1 OF O2) EN C3 = PSP-corticobasaal syndroom (PSP-CBS)

Suggestief voor PSP = B1+B2+B3 EN één van de volgende:

- O2 OF O3 = PSP-OM
- P1 OF P2 = PSP met posturele instabiliteit op de voorgrond (PSP-PI)
- O3 + (P2 OF P3) = PSP-RS
- (A2 OF A3) EN (O3, P1, P2, C1, C2, OF overage clinical clues) = PSP-P
- C1 = PSP-SL
- C2 + (O3 OF P3) = PSP-F
- C3 = PSP-CBS

B2: verplichte exclusiecriteria

*Klinisch*

1. Geheugenstoornis op de voorgrond (suggestief voor M. Alzheimer)
2. Autonome stoornissen op de voorgrond (suggestief voor MSA of DLB)
3. Hallucinaties of fluctuaties op de voorgrond (suggestief voor DLB)
4. Multisegmentale centrale en perifere motorneuron kenmerken (suggestief voor motorisch voorhoornlijden)
5. Plots begin of stapsgewijze progressie van symptomen met passende imaging of laboratoriumkenmerken voor vasculaire etiologie, autoimmuun encefalitis, metabole encephalopathie of prionziekten
6. Encefalitis in de voorgeschiedenis
7. Ataxie op de voorgrond
8. Evidente oorzaak voor houdingsinstabiliteit

### *Beeldvorming*

1. Ernstige leuko-encefalopathie aangetoond op beeldvorming
2. Relevante structurele afwijkingen

### B3: context-afhankelijke exclusiecriteria

#### *Beeldvorming*

1. Bij acuut ontstaan of stapsgewijze achteruitgang moet CVA, CADASIL of ernstige CAA uitgesloten worden
2. Bij zeer snelle progressie moet prionziekte worden uitgesloten

#### *Laboratorium*

1. Bij PSP-CBS moet Alzheimer pathologie worden uitgesloten
2. Bij patiënten <45jaar moeten de volgende oorzaken worden uitgesloten:
  - a. Ziekte van Wilson
  - b. Niemann-Pick type C
  - c. Hypoprathyroidie
  - d. Neuroacanthocytose
  - e. Neurosyphilis
3. Bij snel zeer snelle progressie moeten de volgende oorzaken worden uitgesloten:
  1. Prionziekte
  2. Auto-immuun encephalitis

Bij patiënten met verschijnselen suggestief voor M. Whipple (gastrointestinale symptomen, koorts, arthralgieën, jonge leeftijd, atypische neurologische kenmerken zoals myorhythmie)

*Genetica* (genetische diagnostiek alleen geïndiceerd bij minimaal 1 eerste- of tweedegraads familielid met PSP-like syndroom)

1. *MAPT* varianten zijn geen exclusiecriteria, maar betekenen erfelijke PSP
2. *MAPT* H2 haplotype homozygotie maakt diagnose minder waarschijnlijk
3. *LRRK2* en *Parkin* varianten zijn wel beschreven bij PA-bevestigde PSP, maar de relevantie is niet bekend
4. mutaties in de volgende genen kunnen klinisch een PSP-mimic geven, maar hebben andere pathologie: *C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B, SYNJ1, GBA, APP, PSEN1, PSEN2, NPC1, NPC2, ATP13A2, DCTN1, POLG, ATN1, PRNP, HTT, ATXN1,2,3,7,17*

## **Bijlage 4. Diagnostische criteria Multipele systeem atrofie (MSA)[27]**

### **A. Essentieel kenmerk**

Sporadische progressieve ziekte met onsetsleeftijd >30 jaar

### **B. Kernkenmerken**

1. Autonome dysfunctie (minimaal 1 van onverklaarde urineretentie, urge incontinentie of neurogene orthostatische hypotensie)
2. Parkinsonisme zonder goede respons op levodopa
3. Cerebellair syndroom (minimaal 2 van gangataxie, ledemaat ataxie, cerebellaire dysartrie en oculomotore kenmerken)

### **C. Ondersteunde klinische kenmerken**

#### *Motoor*

1. Snelle progressie <3 jaar na onset motore symptomen
2. Matig-ernstige houdingsinstabiliteit <3 jaar na onset motore symptomen
3. Craniocervicale dystonie geïnduceerd of toegenomen door levodopa zonder dyskinesie van de ledematen
4. Ernstige spraakstoornissen <3 jaar na onset motore symptomen
5. Ernstige dysfagie <3 jaar na onset motore symptomen
6. Onverklaard pathologische voetzoolreflex
7. Jerky myoclonus tremor (postureel of kinetisch)
8. Houdingsafwijking

#### *Non-motoor*

1. Stridor
2. Inspiratoir zuchten
3. Koude, verkleurde handen en voeten
4. Erectiele dysfunctie (<60 jaar)
5. Pathologisch lachen of huilen

### **D. MRI kenmerken**

#### *Voor MSA-P*

1. Atrofie van putamen (en verlaagd signaal op ijzer-gevoelige opnames), middelste cerebellaire pedunkel, pons of cerebellum
2. Hot cross bun sign
3. Verhoogde diffusie putamen of middelste cerebellaire pedunkel

#### *Voor MSA-C*

1. Atrofie van putamen (en verlaagd signaal op ijzer-gevoelige opnames) of infratentoriale structuren (pons en middelste cerebellaire pedunkel)
2. Hot cross bun sign
3. Verhoogde diffusie putamen

Waarschijnlijke MSA = A + B1 + (B2 of B3) + ≥2C + ≥1D

Mogelijke MSA = A + ≥1B + ≥1C

### **E. Exclusie criteria**

1. Substantiele en aanhoudende goede respons op dopaminerge medicatie
2. Onverklaarde anosmie
3. Fluctuaties in cognitie met op de voorgrond variatie in aandacht en alertheid en vroeg afname visuoperceptuele functies

4. Recidiverende visuele hallucinaties, niet medicatie-geïnduceerd binnen 3 jaar na ziekte onset
5. Dementie volgens DSM-V criteria binnen 3 jaar na ziekte onset
6. Neerwaartse supranucleaire blikverlamming of vertraagde verticale saccades
7. MRI kenmerken van een alternatieve diagnose (zoals PSP, MS, vasculair parkinsonisme, cerebellaire laesie, etc)
8. Alternatieve diagnose die de klachten kan verklaren

## **Bijlage 5. Diagnostische criteria voor corticobasaal syndroom (CBS)[28]**

Asymmetrische presentatie van een combinatie van:

A. Minimaal twee van:

- Rigiditeit of akinesia van een ledemaat
- Dystonie van een ledemaat
- Myoclonus van een ledemaat

B. Minimaal twee van:

- Orobuccale apraxie
- Apraxie ledemaat
- Corticale gevoelsstoornis
- Alien limb fenomeen

## Bijlage 6. Diagnostische criteria voor Vasculair Parkinsonisme[29]

Er worden 3 subtypen van Vasculair Parkinsonisme onderscheiden, onderstaande tabel geeft de criteria weer.

	Type Vasculair Parkinsonisme (VP)		
	Acuut/subacuut post-stroke VP	Geleidelijke VP	Mixtype ZvP/VP
Verplichte criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (sub)acuut ontstaan van (typisch) asymmetrisch parkinsonisme</li> <li>- CVA in nigrostriatale banen op beeldvorming aangetoond</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- progressief beloop (geleidelijk of stapsgewijs)</li> <li>- mengbeeld schuifelend/atactisch gangspoor</li> <li>- posturale instabiliteit</li> <li>- cerebrale small vessel disease meer dan alleen nigrostriatale banen aangetoond op beeldvorming</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patiënt voldoet aan criteria voor waarschijnlijk neurodegeneratief parkinsonisme (ZvP, DLB, PSP, MSA, CBS, non-tau FTD parkinsonisme)</li> <li>EN</li> <li>- cerebrovasculaire schade aangetoond op beeldvorming op locaties passend bij de klinische parkinsonistische kenmerken, mn posturale instabiliteit, centrale motor neuron tekenen of incontinentie</li> </ul>
Ondersteunende kenmerken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- presynaptisch striataal dopamine transporter tekort, overeenkomend met het CVA</li> <li>- effect van levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- freezing</li> <li>- piramidale kenmerken</li> <li>- cognitieve achteruitgang</li> <li>- urgeklachten/incontinentie</li> <li>- pseudobulbair symptomen</li> <li>- geen significant effect van levodopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- presynaptisch striataal dopamine transporter tekort, niet verklaard door cerebrovasculaire schade</li> <li>- abnormale cardiale sympathicus bevindingen op beeldvorming</li> </ul>
Niet-ondersteunende kenmerken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- presynaptisch striataal dopamine transporter tekort, niet verklaard door cerebrovasculaire schade</li> <li>- abnormale cardiale sympathicus bevindingen op beeldvorming</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- presynaptisch striataal dopamine transporter tekort, niet verklaard door cerebrovasculaire schade</li> <li>- abnormale cardiale sympathicus bevindingen op beeldvorming</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- normale FP-CIT DAT scan</li> </ul>

## REFERENTIES

1. *Landelijke richtlijn*. Available from: [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/ziekte\\_van\\_parkinson/startpagina\\_ziekte\\_van\\_parkinson.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/ziekte_van_parkinson/startpagina_ziekte_van_parkinson.html).
2. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
3. Shin, H.W. and S.J. Chung, *Drug-induced parkinsonism*. *J Clin Neurol*, 2012. **8**(1): p. 15-21.
4. Borghammer, P., et al., *Combined DaT imaging and olfactory testing for differentiating parkinsonian disorders*. *Int J Clin Pract*, 2014. **68**(11): p. 1345-51.
5. Skanjeti, A., et al., *Multicenter Semiquantitative Evaluation of (123)I-FP-CIT Brain SPECT*. *J Neuroimaging*, 2015. **25**(6): p. 1023-9.
6. Oba, H., et al., *New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy*. *Neurology*, 2005. **64**(12): p. 2050-5.
7. Groschel, K., et al., *Penguins and hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy*. *Neurology*, 2006. **66**(6): p. 949-50.
8. Massey, L.A., et al., *Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy*. *Mov Disord*, 2012. **27**(14): p. 1754-62.
9. Tokumaru, A.M., et al., *Corticobasal degeneration: MR with histopathologic comparison*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996. **17**(10): p. 1849-52.
10. Thapa, R. and A. Ghosh, *'Face of the giant panda' sign in Wilson disease*. *Pediatr Radiol*, 2008. **38**(12): p. 1355.
11. Prashanth, L.K., et al., *Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases*. *Mov Disord*, 2010. **25**(6): p. 672-8.
12. Schwarz, S.T., et al., *The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T*. *PLoS One*, 2014. **9**(4): p. e93814.
13. Berardelli, A., et al., *EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2013. **20**(1): p. 16-34.
14. Macedo, M.G., et al., *Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2009. **24**(2): p. 196-203.
15. Goetz, C.G., et al., *Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004*. *Mov Disord*, 2005. **20**(5): p. 523-39.
16. Fox, S.H., et al., *International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2018. **33**(8): p. 1248-1266.
17. *NICE guidelines*. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations#non-pharmacological-management-of-motor-and-non-motor-symptoms>.
18. Wang, L., J. Li, and J. Chen, *Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 620.
19. Katzenschlager, R., et al., *Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet Neurol*, 2018. **17**(9): p. 749-759.
20. Laar, v., *Biomed Bewegingsstoornissen - Behandeling van de ziekte van Parkinson in het gevorderde stadium*. 2015.
21. Dewey, R.B., Jr., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events*. *Arch Neurol*, 2001. **58**(9): p. 1385-92.
22. Seppi, K., et al., *The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2011. **26 Suppl 3**: p. S42-80.

23. Brennan, K.A. and R.W. Genever, *Managing Parkinson's disease during surgery*. BMJ, 2010. **341**: p. c5718.
24. Emre, M., et al., *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2007. **22**(12): p. 1689-707; quiz 1837.
25. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. Neurology, 2017. **89**(1): p. 88-100.
26. Hoglinger, G.U., et al., *Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria*. Mov Disord, 2017. **32**(6): p. 853-864.
27. Wenning, G.K., et al., *The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy*. Mov Disord, 2022. **37**(6): p. 1131-1148.
28. Armstrong, M.J., et al., *Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration*. Neurology, 2013. **80**(5): p. 496-503.
29. Rektor, I., et al., *An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group*. Parkinsonism Relat Disord, 2018. **49**: p. 9-16.