

Multidisciplinaire richtlijn

Ziekte van Parkinson

Colofon

Multidisciplinaire richtlijn 'Ziekte van Parkinson'

ISBN 978-90-8523-211-7

© 2010 Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, De Beer H, Poot E, Buskens E, Aarden W, Munneke M, namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Het gebruik van tekst en/of cijfers als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken, onderzoek of scholing en onderwijs is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, De Beer H, Poot E, Buskens E, Aarden W, Munneke M, namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010.

Contact

UMC St Radboud, Afdeling Neurologie, via e-mail: RichtlijnParkinson@umcn.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel.: 0172-476191

E-mailadres: zuiden@zuidencom.nl

www.vanzuidencommunications.nl



ZonMw

Deze richtlijn is tot stand dankzij financiële steun van ZonMw binnen het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve zorg (KKCZ) dat was gestart in opdracht van het ministerie van VWS.

Samenstellers

Prof. dr. B.R. Bloem

Dr. T. van Laar

Mw. dr. S.H.J. Keus

Dr. H. de Beer

Mw. drs. E. Poot

Prof. dr. E. Buskens

Mw. drs. W. Aarden

Dr. M. Munneke

Namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010

Medewerking en autorisatie

De volgende verenigingen hebben medewerking verleend aan de totstandkoming van de richtlijn en hebben deze geautoriseerd (in alfabetische volgorde):

- Beroepsvereniging van Specialisten ouderengeneeskunde (voorheen verpleeghuisarts) en Sociaal Geriaters (Verenso, voorheen NVVA)
- Koninklijke Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Apothekers (KNMP)
- Centraal Begeleidingsorgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO) (autorisatie niet van toepassing)
- Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging (LEVV)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)*
- Nederlands Instituut van Psychologen, sectie neuropsychologie (NIP)
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten
- Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie (NVE)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF)
- Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers (NVMW)
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVDN)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM)
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)
- Nederlandse Vereniging voor Seksuologie (NVVS)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Parkinson Vereniging
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland, afdeling Neuro & Revalidatie (V&VN, N&R)

**Alleen van toepassing op de algemene aanbevelingen en de specifiek voor de huisarts bedoelde aanbevelingen. Het NHG ontwikkelt een NHG-Standaard Parkinson die is afgeleid van deze multidisciplinaire richtlijn en ter autorisatie zal worden voorgelegd aan de Autorisatie Commissie van het NHG.*

Initiatief

Richtlijnconsortium Nederland – Werkgroep Parkinson

Bas Bloem, voorzitter Werkgroep Parkinson
Teus van Barneveld, CBO
Erik Buskens, NVTAG
Lex Goudswaard, NHG
Else Poot, LEVV
Hub Wollersheim, KWAZO

Richtlijnconsortium Nederland

Ton van Balkom, voorzitter Werkgroep Angst & Depressie
Teus van Barneveld, CBO
Bas Bloem, voorzitter Werkgroep Parkinson
Joke van den Bogert, VIKC
Herry in den Bosch, LEVV
Erik Buskens, NVTAG
Aart Eliens, V&VN,
Liselot van Erven, NVvC
Jannes van Everdingen, voorzitter
Eva Fischer, Trimbos
Lex Goudswaard, NHG
Bart Jeroen Heesen, Orde
Lourens Henkelman, Trimbos
Marleen Hermens, NVvP
Arno Hoes, voorzitter Werkgroep Hartfalen
Carel Hulshof, NVAB
Peter Niesink, NVvP
Else Poot, LEVV
Ivo van Schaik, NVvN
Atie Schipaanboord, NPFC
Martine Versluijs, NPFC
Cees van Vliet, NVAB
Hub Wollersheim, KWAZO
Philip van der Wees, KNGF

Inhoudsopgave

Voorwoord	9
Samenstelling van de verschillende werkgroepen	II
I. Inleiding	15
1.1. Aanleiding voor de nieuwe richtlijn ‘Ziekte van Parkinson’	15
1.2. Ziekte last veroorzaakt door de ziekte van Parkinson (ZvP)	30
2. Op evidentie gebaseerde aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling	33
2.1. Diagnosestelling ziekte van Parkinson	33
2.1.1. Accuraatheid diagnosestelling: klinisch onderzoek versus post-mortemonderzoek	35
2.1.2. Accuraatheid van de diagnose gesteld door een klinisch expert	37
2.1.3. Accuraatheid aanvullende diagnostiek door nucleair onderzoek	39
2.1.4. Accuraatheid van een MRI-scan	42
2.1.5. Accuraatheid levodopa- en apomorfinetest als diagnostische challenge	44
2.1.6. Accuraatheid van presymptomatische biomarkers reuktest, obstipatie en <i>Rapid Eye Movement</i> (REM)-slaapgedragsstoornissen in het voorspellen van de ZvP	45
2.1.7. Accuraatheid van transcraniële echografie	48
2.1.8. Genetische diagnostiek	50
2.1.9. Volgorde bepaling van diverse onderzoeken	51
2.1.10. Wat is de optimale follow-upfrequentie ter controle van de diagnose ZvP?	53
2.1.11. Wat is de waarde van neuropsychologisch onderzoek bij de ZvP?	54
2.2. Medicamenteuze behandeling van de motorische symptomen in de ongecompliceerde fase van de ZvP	60
2.2.1. Effectiviteit van levodopa in de ongecompliceerde fase van de ZvP	62
2.2.2. Effectiviteit van dopamineagonisten in de ongecompliceerde fase van de ZvP	64
2.2.3. Effectiviteit van mono-amino-oxidase-B-remmers (MAO-B) in de ongecompliceerde fase van de ZvP	67
2.2.4. Effectiviteit van amantadine in de ongecompliceerde fase van de ZvP	69
2.2.5. Effectiviteit van levodopa met gereguleerde afgifte in de ongecompliceerde fase van de ZvP	70
2.2.6. Effectiviteit van bètablokkers bij de behandeling van een Parkinson-tremor in de ongecompliceerde fase van de ZvP	72
2.2.7. Effectiviteit van anticholinergica in de ongecompliceerde fase van de ZvP	73

2.2.8.	Effectiviteit van dopamineagonisten versus levodopa in de ongecompliceerde fase van de ZvP	74
2.2.9.	Effectiviteit van MAO-B-remmers versus dopamineagonisten in de ongecompliceerde fase van de ZvP	75
2.2.10.	Welke medicamenteuze behandelingen en in welke volgorde zijn het meest effectief bij de behandeling van de ZvP in de ongecompliceerde fase?	77
2.3.	Medicamenteuze behandeling van de motorische symptomen in de gecompliceerde fase van de ZvP	79
	Medicamenteuze behandeling van <i>wearing off</i>	80
2.3.1.	Effectiviteit van levodopa met gereguleerde afgifte in de gecompliceerde fase van de ZvP	80
2.3.2.	Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten in de gecompliceerde fase van de ZvP	83
2.3.3.	Effectiviteit van adjuvante MAO-B-remmers in de gecompliceerde fase van de ZvP	85
2.3.4.	Effectiviteit van adjuvante catechol-O-methyltransferaseremmers (COMT-) in de gecompliceerde fase van de ZvP	87
2.3.5.	Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten versus adjuvante MAO-B-remmers in de gecompliceerde fase van de ZvP	90
2.3.6.	Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten versus adjuvante COMT-remmers in de gecompliceerde fase van de ZvP	90
2.3.7.	Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten versus amantadine in de gecompliceerde fase van de ZvP	91
	Medicamenteuze behandeling van 'peak-dose' dyskinesieën	92
2.3.8.	Effectiviteit van adjuvante behandeling met amantadine in de gecompliceerde fase	92
	Medicamenteuze behandeling van onvoorspelbare motorische responsfluctuaties	94
2.3.9.	Effectiviteit van apomorfine-injecties en -infusies in de gecompliceerde fase van de ZvP	94
2.3.10.	Effectiviteit van levodopa met continue duodenale afgifte in de gecompliceerde fase van de ZvP	98
2.3.11.	Welke medicamenteuze behandelingen en in welke volgorde zijn het meest effectief bij de behandeling van de ZvP in de gecompliceerde fase?	100
2.4.	Meerwaarde van het gebruik van klinimetrie	102
2.4.1.	Meerwaarde van meetinstrumenten ter evaluatie van de ziekteprogressie	102
2.4.2.	Meerwaarde van het bijhouden van dagboeken zoals de Meerwaldtkaart bij management van responsfluctuaties	103
2.5.	Medicamenteuze behandeling van mentale stoornissen	104
2.5.1.	Effectiviteit van behandeling van depressie	105
2.5.2.	Effectiviteit van behandeling van psychose	109

2.5.3.	Effectiviteit van behandeling van dementie	113
2.5.4.	Effectiviteit van behandeling van impulscontrolestoornis	116
2.6.	Therapietrouw	118
2.7.	Neuroprotectie	120
2.7.1.	Neuroprotectief effect van vitamine-E	121
2.7.2.	Neuroprotectief effect van co-enzym Q ₁₀	122
2.7.3.	Neuroprotectief effect van dopamineagonisten	123
2.7.4.	Neuroprotectief effect van MAO-B-remmers	125
2.8.	Stereotactische neurochirurgie	126
2.8.1.	Effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de nucleus subthalamicus	128
2.8.2.	Effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de globus pallidus pars interna	131
2.8.3.	Effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de thalamus, in het bijzonder de nucleus ventralis intermedius (VIM) en nucleus ventralis oralis posterior (VOP)	133
2.8.4.	Effectiviteit en veiligheid van diepe hersenstimulatie: een vergelijking tussen STN- en Gpi-stimulatie	134
2.9.	Niet-medische behandeling	135
2.9.1.	Effectiviteit van de Parkinsonverpleegkundige zorg	136
2.9.2.	Effectiviteit van fysiotherapie of oefentherapie Cesar en Mensendieck	140
2.9.3.	Effectiviteit van ergotherapie	143
2.9.4.	Effectiviteit van logopedie	145
2.9.5.	Effectiviteit van psychosociale interventies	147
2.9.6.	Effectiviteit van multidisciplinaire zorg	150
3.	Op expertopinie gebaseerde aanbevelingen voor de klinische praktijk	153
3.1.	Slaapstoornissen	153
3.1.1.	Slaaphygiëne	154
3.1.2.	Medicatie	154
3.2.	Vallen	155
3.3.	Autonome disfunctie	157
3.4.	Gastro-intestinale disfunctie	157
3.4.1.	Gewichtsverlies	157
3.4.2.	Dysfagie	158
3.4.3.	Constipatie	159
3.5.	Blaasproblemen	160
3.6.	Seksuele disfunctie	161
3.7.	Orthostatische hypotensie	163
3.8.	Overmatig transpireren	164
3.9.	Speekselverlies	165
3.10.	Pijn	165
3.11.	Arbeid	166

4. Transmurale netwerkbeschrijving	167
4.1. Netwerkgzorg bij de ziekte van Parkinson	167
4.2. Uitgangsvragen en voorwaarden voor optimale organisatie van netwerkgzorg bij de ziekte van Parkinson	170
4.2.1. Deskundigheid	171
4.2.2. Communicatie en samenwerking	179
4.2.3. Coördinatie	204
4.2.4. Financiën	210
5. Kwaliteitsindicatoren voor de ziekte van Parkinson	213
5.1. Procesbeschrijving indicatoren ziekte van Parkinson	213
5.1.1. Afstemming richtlijnen, interne en externe indicatoren	213
5.1.2. Totstandkoming van de indicatoren	213
5.2. Factsheets indicatoren ziekte van Parkinson	215
Referenties	231
Bijlagen	
Bijlage 1 Economische evaluatie	253
Bijlage B Kennisleemteanalyse	259
Appendix 1 Scores beoordeelde richtlijnen	269
Appendix 2 Zoekstrategie die is gebruikt is voor de Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson	271
Appendix 3 Criteria voor dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD)	273
Appendix 4 Schema voor omzetting levodopa	275
Appendix 5 Algoritme behandeling van motorische klachten bij de ZvP (A, B)	277
Appendix 6 Gevolgen van de Ziekte van Parkinson omschreven volgens de ICF	279
Appendix 7 DSM-IV-TR-criteria voor depressie	283
Appendix 8 Gebruikte afkortingen	285
Index	287

Voorwoord

De ziekte van Parkinson is een veel voorkomende aandoening. Omdat de ziekte van Parkinson een uitermate complexe aandoening is waarbij veel verschillende disciplines betrokken zijn, was veel behoefte aan een multidisciplinaire richtlijn, die als overkoepelende ‘paraplu’ kon fungeren voor de reeds bestaande monodisciplinaire richtlijnen. Binnen het programma ‘Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg’ (KKCZ) van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw) is een subsidie toegekend om op innovatieve wijze een brede multidisciplinaire richtlijn voor de ziekte van Parkinson te ontwikkelen, gericht op de diagnostiek, de therapie en de netwerkzorg. Bij de ontwikkeling van de richtlijn waren niet minder dan 21 beroepsverenigingen betrokken. Bijzonder was dat ook vertegenwoordigers namens de patiënten actief betrokken waren bij de totstandkoming van deze nieuwe richtlijn.

Na een periode van drie jaar hard werken ligt het resultaat hier nu voor u! Deze nieuwe richtlijn heeft tot doel patiënten met de ziekte van Parkinson in alle fasen van de ziekte optimaal te laten functioneren. In de richtlijn wordt aangegeven hoe dit kan worden bereikt. Centraal staan een tijdige en accurate diagnostiek, een op de individuele patiënt afgestemde behandeling en een optimaal georganiseerd zorgnetwerk, met daarin een centrale rol voor de patiënt.

De richtlijn is in eerste instantie bedoeld voor zorgverleners uit alle medische en niet-medische beroepsgroepen die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met de ziekte van Parkinson. Bovendien is de richtlijn informatief voor patiënten en hun naaste omgeving, voor overige zorgverleners (bijvoorbeeld tandartsen), voor zorgverzekeraars, voor de farmaceutische industrie, voor gezondheidseconomen en voor beleidsmakers.

Vanaf deze plaats wil ik alle vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen heel hartelijk bedanken voor hun geweldige inzet in de afgelopen jaren, en vooral ook voor de bijzonder prettige samenwerking. In het bijzonder wil ik Peter Hoogendoorn bedanken, die namens de patiënten een onschatbare bijdrage heeft geleverd aan de totstandkoming van deze richtlijn. Het eindproduct mag er zijn. Het is een levend voorbeeld dat complexe multidisciplinaire samenwerking wel degelijk heel goed mogelijk is!

Met vriendelijke groet, namens de centrale werkgroep,

Prof. dr. Bastiaan R. Bloem, voorzitter

Samenstelling van de verschillende werkgroepen

Leden van de centrale werkgroep (werklocatie), met vermelding van eventuele aanvullende deelname aan subwerkgroepen (in alfabetische volgorde):

- Dr. ir. Hans de Beer (CBO): voorzitter subwerkgroepen Evidentie, Indicatoren en Kennisleemteanalyse;
- Dr. Henk Berendse (VUmc, Neurologie): namens de NVN;
- Prof. dr. Bastiaan Bloem (UMC St Radboud, Neurologie): algemeen voorzitter, lid subwerkgroepen Redactie en Kennisleemteanalyse; namens de NVN;
- Mw. dr. Margriet Bouma (NHG), lid subwerkgroep Indicatoren, namens het NHG;
- Prof. dr. Mark van Buchem (LUMC, Neuroradiologie): namens de NVvR;
- Prof. dr. Erik Buskens (UMCG, Medical Technology Assessment (MTA)): voorzitter subwerkgroep Economische Evaluatie;
- Mw. drs. Ine Cox-Claessens (Zorggroep Zuid-Gelderland Stichting Arcus): adviseur subwerkgroep Indicatoren, namens Verenso;
- Mw. Laura Daeter (AMC, Neurologie): lid subwerkgroep Indicatoren, namens de V&VN, N&R
- Mw. Heleen Dicke (UMC St Radboud, Diëtetiek): namens de NVD;
- Drs. Willem Draijer (NHG): namens het NHG (vervanger van Drs. Henk Folmer);
- Dr. Talitha Feenstra (UMCG, MTA): lid subwerkgroep Economische evaluatie;
- Drs. Sander Flikweert † (NHG): lid subwerkgroep Transmurale Netwerkbeschrijving, namens het NHG;
- Drs. Henk Folmer (NHG): namens het NHG (vervanger van Drs. Sander Flikweert);
- Drs. Woet Gianotten: namens de NVVS;
- Drs. Peter Hoogendoorn: lid subwerkgroep Indicatoren, namens de Parkinson Vereniging;
- Dr. Ad Hovestadt (Meander Medisch Centrum, Neurologie): lid subwerkgroep Indicatoren, namens de NVN;
- Mw. dr. Marlies Hulscher (UMC St Radboud, IQ Healthcare): lid subwerkgroep Transmurale Netwerkbeschrijving, lid subwerkgroep Implementatie, expert implementatie;
- Dr. Ben Jansen (TweeSteden Ziekenhuis, Neurologie): namens de NVN;
- Mw. drs. Hanneke Kalf (UMC St Radboud, Paramedische Disciplines): namens de NVLF;
- Mw. dr. Samyra Keus (LUMC, Fysiotherapie; UMC St Radboud, Neurologie): algemeen secretaris 2009-2010, voorzitter subwerkgroep Transmurale Netwerkbeschrijving, lid subwerkgroepen Indicatoren en Redactie, namens het KNGF;
- Dr. Ton Kuijpers (CBO), lid subwerkgroepen Evidentie en Indicatoren;

- Dr. Teus van Laar (UMCG, Neurologie): voorzitter subwerkgroep Redactie, lid subwerkgroepen Transmurale Netwerkbeschrijving en Kennisleemteanalyse; namens de NVN;
- Dr. Albert Leentjens (Maastricht UMC+, Psychiatrie): namens de NVvP;
- Drs. Bertil Lenderink (Elisabeth Ziekenhuis, ZAMB): namens de NVZA;
- Dr. Ron Meijer (RC Groot Klimmendaal): namens de VRA;
- Dr. Marten Munneke (UMC St Radboud, Neurologie): algemeen secretaris 2006-2010;
- Mw. drs. Else Poot (LEVv): voorzitter subwerkgroep Implementatie, lid subwerkgroepen Indicatoren en Kennisleemteanalyse; namens het LEVV;
- Mw. dr. Monique Samson (UMCU, Geriatrie): namens de NVKG;
- Prof. dr. Ben Schmand (AMC, Neurologie; UVA, Psychonomie): namens het NIP, sectie neuropsychologie;
- Dr. Rick Schuurman (AMC, Neurochirurgie): namens de NVVN;
- Mw. dr. Harriët Smeding (AMC, Neurologie): namens het NIP, sectie neuropsychologie;
- Mw. Ingrid Sturkenboom (UMC St Radboud, Revalidatie): namens EN;
- Mw. drs. Monique Verduijn (NHG): namens het NHG;
- Mw. dr. Jean Vriezen (NHG): lid subwerkgroep Transmurale Netwerkbeschrijving, namens het NHG;
- Mw. Hermien ten Wolde (Zorggroep Groningen): namens de NVMW;
- Dr. Bert Ziery (Erasmus MC, Havenziekenhuis, Geriatrie): namens de NVKG (vervanger van Mw. dr. Monique Samson).

Overige betrokkenen bij de subwerkgroep Redactie (geen leden centrale werkgroep):

- Mw. drs. Willemijn Aarden (UMC St Radboud, Neurologie): secretaris;
- Mw. dr. Rianne Esselink (UMC St Radboud, Neurologie): lid;
- Mw. dr. Carla Verstappen (UMC St Radboud, Neurologie): lid.

Overige betrokkenen bij de subwerkgroep Indicatoren (geen leden centrale werkgroep):

- Ir. Teus van Barneveld (CBO): Centraal begeleidingsteam;
- Mw. drs. Nicoline Beersen (CBO): Centraal begeleidingsteam;
- Mw. drs. Joyce van Croonenborg (CBO): Centraal begeleidingsteam ;
- Drs. Gerrit Saleminck (Achmea Zorg / Zorgverzekeraars Nederland): lid.

Overige betrokkenen bij de subwerkgroep Implementatie (geen leden centrale werkgroep):

- Mw. Gerda Holleman (LEVv): lid.

Deelnemers aan de focusgroepen:

- Drs. Ruud Aalbersberg (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Dr. ir. Hans de Beer (CBO), notulen Focusgroep Diagnostiek; eindverslag;
- Cor Berman-Klein Obbink (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Dr. Henk Berendse (neuroloog), Focusgroep Diagnostiek en Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Mw. Toos de Boer-Fleischer (huisarts), Focusgroep Diagnostiek;
- Prof. dr. Mark van Buchem (radioloog), Focusgroep Diagnostiek;
- Mw. drs. Ine Cox-Claessens (specialist ouderengeneeskunde), Focusgroep Intramurale zorg;
- Jules Cronenberg (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Croonenborg, Mw. drs. Joyce van (CBO), notulen Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Mw. Heleen Dicke (diëtist), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Drs. Willem Draijer (huisarts), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Mw. Jolanda van Elsacker-Gons (ergotherapeut), Focusgroep Intramurale zorg;
- Mw. dr. Elske Faber (NHG), notulen Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Drs. Sander Flikweert † (huisarts), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Dr. Woet Gianotten (medisch seksuoloog), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Drs. Cees de Goede (fysiotherapeut), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Mw. drs. Aafke de Groot (specialist ouderengeneeskunde), Focusgroep Intramurale zorg;
- Mw. Thea de Haan (Parkinsonverpleegkundige), Focusgroep Intramurale zorg;
- Mw. Marianne van Haaren (fysiotherapeut), Focusgroep Intramurale zorg;
- Mw. Josje Hilgers (parkinsonverpleegkundige), Focusgroep Diagnostiek;
- Drs. Peter Hoogendoorn (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief; eindverslag;
- Dr. Ad Hovestadt (neuroloog), Focusgroep Diagnostiek en Focusgroep Thuiszorg;
- Mw. Jolique Huibers (Parkinsonverpleegkundige), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Dr. Ben Jansen (neuroloog), Focusgroep Diagnostiek;
- Mw. drs. Hanneke Kalf (logopedist), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Dr. Pieter van der Kam (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Mw. Marianne Knuit (Parkinsonverpleegkundige), Focusgroep Thuiszorg;
- Mw. Francis de Kreek-Rueck (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Mw. Nel van Kruining (verpleegkundige), Focusgroep Thuiszorg;
- Drs. Gijs Kuijpers (revalidatiearts), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Dr. Teus van Laar (neuroloog), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie en Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Dr. Albert Leentjens (psychiater), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Drs. Bertil Lenderink (apotheker), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Mw. Marja Lödel (Parkinsonverpleegkundige), Focusgroep Thuiszorg;
- Mw. Peggy Loffeld (logopedist), Focusgroep Intramurale zorg;

- Mw. drs. Loes Meijer (huisarts), Focusgroep Diagnostiek en Focusgroep Intramurale zorg;
- Dr. Ron Meijer (revalidatiearts), Focusgroep Intramurale zorg;
- Dr. Marten Munneke (Parkinson Centrum Nijmegen, ParC), begeleiding Focusgroep Patiëntenperspectief; eindverslag;
- Mw. drs. Else Poot (LEVV), begeleiding Focusgroep Diagnostiek, Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling, Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie, Focusgroep Thuiszorg, Focusgroep Intramurale zorg en Focusgroep Patiëntenperspectief; eindverslag;
- Mw. ir. Claudia Schröder-Baars (LEVV), notulen Focusgroep Thuiszorg en Focusgroep Intramurale zorg;
- Dr. Rick Schuurman (neurochirurg), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie
- Mw. dr. Harriët Smeding (neuropsycholoog), Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie;
- Mw. drs. Mona van de Steeg (CBO), moderator Focusgroep Diagnostiek, Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie en Focusgroep Intramurale zorg; eindverslag;
- Mw. drs. Ingrid Sturkenboom (ergotherapeut), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling en Focusgroep Thuiszorg;
- Mw. Hella Tulp (parkinsonverpleegkundige), Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling;
- Mw. Gisela Veldkamp (Parkinson Vereniging), notulen Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Mw. dr. Jean Vriezen (NHG), moderator Focusgroep Niet-medicamenteuze Behandeling, Focusgroep Thuiszorg en Focusgroep Patiëntenperspectief; eindverslag;
- Mw. drs. Gerda van der Weele (huisarts), Focusgroep Thuiszorg;
- Mw. Hermien ten Wolde (maatschappelijk werk), Focusgroep Thuiszorg;
- Theo Wolff (Parkinson Vereniging), Focusgroep Patiëntenperspectief;
- Dr. Bert Ziere (klinisch geriater), Focusgroep Diagnostiek en Focusgroep Medicamenteuze Therapie en Chirurgie en Focusgroep Intramurale zorg.

Hoofdstuk I

Inleiding

1.1 Aanleiding voor de nieuwe richtlijn 'Ziekte van Parkinson'

De ziekte van Parkinson (ZvP) is een veelvoorkomende aandoening. Na de ziekte van Alzheimer is het de meest frequente neurodegeneratieve aandoening. Schattingen over de exacte incidentie en prevalentie in Nederland lopen uiteen. Vast staat dat de prevalentie toeneemt met de leeftijd. Daarom zal door de vergrijzing het aantal patiënten met de ZvP de komende jaren fors toenemen.

De ZvP is daarnaast ook een complexe en voor veel patiënten een bijzonder invaliderende aandoening. Het beloop is chronisch progressief, wat betekent dat al bestaande symptomen in ernst toenemen, en dat zich in de loop van de tijd nieuwe ziektemanifestaties kunnen voordoen. Een zorgvuldige diagnostiek en een goede behandeling zijn essentieel voor deze chronisch progressieve aandoening, niet alleen voor de patiënt zelf, maar ook voor diens direct betrokkenen. Deze diagnostiek en behandeling worden momenteel geleverd door een breed scala aan zorgverleners, in zowel de eerste lijn (bijvoorbeeld huisartsen, apothekers of vrijgevestigde fysiotherapeuten), de tweede lijn (waaronder zorgverleners in algemene en academische ziekenhuizen), als de derde lijn (waaronder zorgverleners in Parkinson-expertisecentra, verpleeg- en verzorgingshuizen). Richtlijnen kunnen daarbij sturing geven aan het diagnostisch en therapeutisch proces. Tot op heden zijn diverse monodisciplinaire richtlijnen op het gebied van de ZvP beschikbaar (tabel 1.1.).

Ook waren diverse andere nationale richtlijnen voorhanden die relevant waren voor patiënten met de ZvP, waaronder de richtlijn 'Preventie van valincidenten bij ouderen' van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (2004), de 'Multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie' van het CBO (2005) en de richtlijn 'Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie' van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG, 2008). Een duidelijke

Tabel 1.1. Monodisciplinaire Nederlandse richtlijnen op het gebied van de ZvP die beschikbaar waren ten tijde van de totstandkoming van de huidige multidisciplinaire richtlijn.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 'Diagnostiek en behandeling van patiënten met de ZvP' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN, 2001)• 'Verpleging en verzorging van mensen met Parkinson' van Nederlandse Vereniging Neuroverpleegkundigen en Verzorgenden (V&VN, 2001)• 'Ziekte van Parkinson' van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF, 2004)• 'Cesar & de Ziekte van Parkinson en Oefentherapie Mensendieck bij patiënten met de ziekte van Parkinson' van de Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM, 2005)• 'Logopedie bij de ziekte van Parkinson' van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF, 2008)• 'Ergotherapie bij de ziekte van Parkinson' van de Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie (NVE, 2008) |
|---|

koppeling tussen deze afzonderlijke richtlijnen bestond tot op heden niet. Omdat de ZvP een uitermate complexe aandoening is waarbij veel verschillende disciplines betrokken zijn, was veel behoefte aan een multidisciplinaire richtlijn, die als overkoepelende 'paraplu' kon fungeren voor de afzonderlijke richtlijnen. Bovendien was het noodzakelijk te komen tot een beschrijving van het complexe transmurale netwerk rondom patiënten met de ZvP, inclusief een voorstel voor samenwerkingsafspraken en aanbevelingen voor de organisatie van zorg (*Hoofdstuk 4*).

Binnen het programma 'Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg' (KKCZ) van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw) is hiertoe een subsidie toegekend om op een innovatieve wijze een brede multidisciplinaire richtlijn voor de ZvP te ontwikkelen, gericht op diagnostiek, therapie en netwerkzorg.

Deze multidisciplinaire richtlijn is het product van een werkgroep waarin vertegenwoordigers van alle deelnemende disciplines en patiënten zitting hebben. Deze vertegenwoordigers hebben in thematische focusgroepen en onder leiding van getrainde gespreksleiders knelpunten in de huidige zorg van een patiënt met de ZvP in kaart gebracht. Deze knelpunten zijn vervolgens omgezet in uitgangsvragen.

Doelstellingen en producten

De multidisciplinaire richtlijn heeft tot doel patiënten met de ZvP in alle fasen van de ziekte optimaal te laten functioneren. Dit kan worden bereikt door tijdige en accurate diagnostiek, een op de individuele patiënt afgestemde behandeling en een optimaal georganiseerd zorgnetwerk, met daarin een centrale rol voor de patiënt. De therapie bestaat uit de behandeling van zowel de motorische als de niet-motorische symptomen en kan bestaan uit medicamenteuze, neurochirurgische en niet-medische interventies. Om deze doelstellingen te bereiken zijn twee concrete subdoelstellingen geformuleerd.

De *eerste* concrete subdoelstelling van de toegekende subsidie was het realiseren van de volgende producten:

- a. een volledige en up-to-date multidisciplinaire richtlijn voor de ZvP, met zorginhoudelijke aanbevelingen; hierin is onderscheid gemaakt tussen op evidentie gebaseerde aanbevelingen voor de klinische praktijk (*Hoofdstuk 2* van de richtlijn) en op expertopinie gebaseerde aanbevelingen voor de klinische praktijk (*Hoofdstuk 3* van de richtlijn);
- b. een transmurale netwerkbeschrijving met samenwerkingsafspraken (onder meer taken, verantwoordelijkheden en verwijsindicaties) en aanbevelingen voor de organisatie van zorg rondom Parkinsonpatiënten (*Hoofdstuk 4* van de richtlijn);
- c. een set van interne kwaliteitsindicatoren (*Hoofdstuk 5* van de richtlijn);
- d. een integraal verslag van de focusgroepbijeenkomsten, inclusief een knelpuntenanalyse;
- e. een implementatieplan en implementatiestrategieën;
- f. een economische evaluatie waarvan de resultaten in de richtlijn zijn verwerkt (*Bijlage A*);
- g. een kennisleemteanalyse (*Bijlage B*).

Een *tweede* concrete subdoelstelling was een zo efficiënt mogelijke inrichting van het ontwikkelproces. Hierbij was de werkgroep vrij om een eigen methodiek te kiezen. De

door de werkgroep toegepaste innovatieve aspecten van het beoogde ontwikkelproces waren:

- a. meer aandacht voor het patiëntenperspectief en de relevantie voor de patiënt;
- b. naast aanbevelingen ten aanzien van het monodisciplinaire handelen ook aanbevelingen over interdisciplinaire afstemming;
- c. verbreding van de bij de richtlijnontwikkeling betrokken actoren door ook bijvoorbeeld de zorgverzekeraars bij het project te betrekken;
- d. knelpuntenanalyse ter bevordering van de implementatie van de richtlijn;
- e. expliciete aandacht voor implementatie van de richtlijn en de ontwikkeling van 'implementatiegereedschappen (tools)', waaronder een set van indicatoren;
- f. expliciete aandacht voor ketenzorg en ketenlogistiek;
- g. versnelling en verkorting van het ontwikkelproces tot een duur van maximaal 12 maanden;
- h. een vernieuwende samenwerkingsconstructie tussen klinische experts op het gebied van de ZvP met deskundigen op het gebied van richtlijnontwikkeling, kwaliteit van zorg en economische evaluatie.

Doelgroepen

De richtlijn is in eerste instantie bedoeld voor zorgverleners van alle medische en niet-medische beroepsgroepen die zijn betrokken bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met de ZvP. Deze beroepsgroepen worden beschreven in de transmurale netwerkbeschrijving van deze richtlijn (Hoofdstuk 4). Tevens is de werkgroep van mening dat de richtlijn informatief en nuttig is voor patiënten, (patiëntenverenigingen), hun partner, overige zorgverleners (bijvoorbeeld de tandarts), evenals voor zorgverzekeraars, de farmaceutische industrie, gezondheidseconomen en beleidsmakers.

Leeswijzer

- Hoofdstuk 1 bevat een omschrijving van de doelstellingen, de doelgroep en de werkwijze die is gevolgd bij de ontwikkeling van deze richtlijn.
- Hoofdstuk 2 bevat op evidentie gebaseerde aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling. Voor snelle kennisgaring dan wel toetsing van het eigen handelen, kunnen de grijsgegarceerde 'Aanbevelingen' worden gebruikt. Deze zijn gebaseerd op de daarbovenstaande 'Conclusie' van de wetenschappelijke onderbouwing, aangevuld met 'Overige overwegingen'.
- Hoofdstuk 3 bevat op expertopinie gebaseerde aanbevelingen voor de klinische praktijk die niet is omschreven in Hoofdstuk 2. Voor snelle kennisgaring dan wel toetsing van het eigen handelen, kan in dit hoofdstuk worden gebruikgemaakt van de 'Uitgangspunten voor goed handelen'. In dit hoofdstuk worden slaapstoornissen, vallen, autonome stoornissen, speekselverlies, pijn en arbeid beschreven.
- Hoofdstuk 4 bevat op expertopinie gebaseerde aanbevelingen voor optimale netwerkzorg bij de ZvP. De aanbevelingen betreffen deskundigheid, communicatie,

samenwerking, coördinatie en financiën. In dit hoofdstuk staan onder meer taken van de ‘altijd betrokken’ zorgverleners en criteria voor verwijzing naar overige zorgverleners omschreven.

- Hoofdstuk 5 bevat een omschrijving van de werkwijze die is gevoerd voor de totstandkoming de interne kwaliteitsindicatoren die tegelijkertijd met de richtlijn zijn ontwikkeld. De beschreven indicatoren hebben als doel de kwaliteit van zorg in de eigen instelling te verbeteren.

Patiëntenpopulatie

De richtlijn richt zich op patiënten met (symptomen van) de ZvP in alle fasen van de ziekte. Het gaat om alle patiënten die diagnostiek en zorg nodig hebben in de eerste lijn (bijvoorbeeld huisartsen, apothekers of vrijgevestigde fysiotherapeuten), de tweede lijn (waaronder zorgverleners in algemene en academische ziekenhuizen) en de derde lijn (waaronder zorgverleners in Parkinson expertise centra, verpleeg- en verzorgingshuizen).

De ziekte van Parkinson en atypisch parkinsonisme

De ZvP is de bekendste en meest voorkomende oorzaak van een zogenaamd hypokinetisch-rigidesyndroom. Een hypokinetisch-rigidesyndroom kan echter ook worden veroorzaakt door andere aandoeningen dan de ZvP, die echter alle veel minder frequent voorkomen. Hiertoe behoren onder meer vasculair parkinsonisme, progressieve supranucleaire paralyse (PSP) en multiële systeematrofie (MSA). Daarnaast wordt een groep gevormd door medicamenteus veroorzaakt parkinsonisme. Tezamen worden deze groepen aandoeningen vaak aangeduid als de atypische parkinsonismen. Als groep hebben deze atypische parkinsonismen een aantal klinische overeenkomsten met de ZvP, maar ook een aantal belangrijke verschillen, waaronder een (gemiddeld) snellere progressie, een beperktere tot afwezige reactie op Parkinsonmedicatie en een kortere overlevingsduur.

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn primair gebaseerd op literatuuronderzoek en evidentie die is vergaard bij patiënten met de ZvP. Toch is de werkgroep van mening dat, gezien de gedeeltelijke klinische overeenkomsten met de ZvP, de hier gegeven adviezen toch bruikbaar kunnen zijn voor patiënten met een vorm van atypisch parkinsonisme. De effectiviteit van de behandelingen zal in de regel minder uitgesproken zijn of minder lang aanhouden. Bovendien gaan veel vormen van atypisch parkinsonisme gepaard met prominent cognitief verval, vaak al in een relatief vroeg ziektestadium. Dit kan betekenis hebben voor de trainbaarheid van patiënten en de opvolging van de gegeven adviezen.

Samenstelling werkgroep

De werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van organisaties en landelijke beroepsverenigingen van disciplines die zijn betrokken bij de zorg voor patiënten met de ZvP, vertegenwoordigers van de Parkinson Vereniging, evenals vertegenwoordigers van

het Centraal Begeleidingsorgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO), het Landelijke Expertisecentrum Verpleging & Verzorging (LEVV), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Technology Assessment in de Gezondheidszorg (NVTAG) en de afdeling Kwaliteit van Zorg (KWAZO) van het UMC St Radboud (zie lijst Leden van de centrale werkgroep).

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergronden. De werkgroepleden waren door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De totale samenstelling van de werkgroep is goedgekeurd door alle deelnemende wetenschappelijke verenigingen. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Uitgangsvragen

Er zijn focusgroeptijdenkomsten van patiënten en van zorgverleners georganiseerd om zorginhoudelijke knelpunten te inventariseren. De onderwerpen tijdens de focusgroeptijdenkomsten van experts betroffen de volgende: diagnostiek, medicamenteuze behandeling, chirurgie, thuiszorg en intramurale zorg. Uit de geïnventariseerde knelpunten zijn uitgangsvragen afgeleid. Deze uitgangsvragen worden per hoofdstuk en per paragraaf weergegeven. Voor de economische analyse zijn uitgangsvragen opgesteld over de huidige ziektelast van de ZvP en de effecten van de adviezen uit de richtlijn.

Werkwijze werkgroep

Om de slagvaardigheid en de ontwikkelsnelheid te bevorderen, werd de werkgroep opgesplitst in een aantal efficiënte subgroepen:

- de subwerkgroep Evidentie (voorzitter: Dr. Hans de Beer). Deze subgroep was verantwoordelijk voor het literatuuronderzoek. Dit literatuuronderzoek beperkte zich tot zorginhoudelijke vragen. Voor vragen van organisatorische aard werd door de redactiegroep hoofdzakelijk een beroep op expertopinie gedaan;
- de subwerkgroep Redactie (voorzitter: Dr. Teus van Laar). Deze subgroep beoordeelde het literatuuronderzoek en formuleerde zorginhoudelijke aanbevelingen. Tevens droeg deze subgroep zorg voor de toegankelijkheid van de complete tekst;
- de subwerkgroep Transmurale netwerkbeschrijving (voorzitter Mw. dr. Samyra Keus). Deze subwerkgroep was verantwoordelijk voor de beschrijving van de organisatorische aanbevelingen (Hoofdstuk 4), die voortkwamen uit de knelpuntenanalyse en waren gebaseerd op consensus van de centrale werkgroep;
- de subwerkgroep Implementatie (voorzitter: Mw. drs. Else Poot). Deze subgroep was verantwoordelijk voor de organisatie van de focusgroeptijdenkomsten en bewaakte de implementeerbaarheid van de aanbevelingen;
- de subwerkgroep Economische evaluatie (voorzitter: Prof. dr. Erik Buskens). Een aantal werkgroepleden heeft zich beziggehouden met de budgetimpact van nieuw

beleid zoals beschreven in de richtlijn, om zo de implicaties van implementatie van de nieuwe richtlijn voor de Nederlandse gezondheidszorg in te schatten.

De werkgroep werkte gedurende 1,5 jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn en kwam daartoe vijf keer bijeen.

De werkzaamheden van de werkgroep werden pas gestart nadat een aantal bijeenkomsten had plaatsgevonden waarin een deelonderwerp, gerelateerd aan de ZvP, werd besproken, zoals de medicamenteuze behandeling of de paramedische behandeling. Hierbij waren vertegenwoordigers uit alle betrokken disciplines uitgenodigd, die met elkaar de focusgroepen vormden. Ook vonden focusgroepbijeenkomsten van patiënten plaats. Deze focusgroepen inventariseerden de problematiek van het betreffende onderwerp en benoemden en prioriteerden knelpunten en aandachtspunten.

De implementatie- en de evidentiegroep hebben de geprioriteerde knelpunten en aandachtspunten vervolgens uitgewerkt tot zorginhoudelijke uitgangsvragen voor de richtlijn, waarna deze zijn geaccordeerd in een eerste vergadering van de werkgroep.

Conceptteksten werden geschreven door de redactiegroep op basis van het door de evidentiegroep verrichte literatuuronderzoek. Voor het formuleren van de aanbevelingen werd hierbij advies ingewonnen bij de implementatiegroep. Deze conceptteksten werden in eerste instantie elektronisch, via een online applicatie, aangeboden aan de leden van de werkgroep ter becommentariëring. Na verwerking van het commentaar door de evidentie- en redactiegroep werd tijdens een vergadering een tweede concepttekst aan de leden van de werkgroep voorgelegd. Tijdens de vergaderingen werden de teksten toegelicht door een van de leden van de redactie- of evidentiegroep. De leden van de werkgroep discussieerden vervolgens over de teksten en deden voorstellen voor correcties en aanvullingen. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die aan de betrokken verenigingen ter becommentariëring werd aangeboden.

Bestaande richtlijnen

Om de ontwikkelsnelheid te bevorderen heeft de centrale werkgroep gekozen voor het adapteren van een geschikte en al bestaande multidisciplinaire richtlijn. Bij de start van het project is daarom gezocht naar binnenlandse en buitenlandse evidence-based richtlijnen. Hiervoor zijn als bronnen gebruikt:

- Nederlandstalige richtlijnen via Artsenapotheker (www.artsenapotheker.nl/richtlijn);
- Richtlijnen in *National Guideline Clearinghouse* (www.guideline.gov);
- Internationale richtlijnen via *Guidelines International Network* (GIN) (www.g-i-n.net);
- National Electronic Library for Health* (NeLH) *Guidelines Finder*

Er werden dertien richtlijnen gevonden (tabel 1.2.). Deze richtlijnen zijn door drie onafhankelijke beoordelaars getoetst op kwaliteit met behulp van het AGREE-instrument (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).¹ Het instrument is ontwikkeld door een internationaal samenwerkingsverband van onderzoekers uit 13 landen (*AGREE collaboration*). Met dit instrument wordt een richtlijn op de volgende kwaliteitsdomeinen beoordeeld: doel en afbakening, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie,

Tabel 1.2. Eerder gepubliceerde binnenlandse en buitenlandse evidence-based richtlijnen.

Organisatie	Titel (jaar van uitgave)	Conclusie op basis van AGREE-scores
AAN	Evaluation and Treatment of Depression, Psychosis, and Dementia in Parkinson Disease (2006)	Niet gebruiken
AAN	Diagnosis and Prognosis of New Onset Parkinson Disease (2006)	Niet gebruiken
AAN	Treatment of Parkinson Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia (2006)	Niet gebruiken
AAN	Neuroprotective Strategies and Alternative Therapies for Parkinson Disease (2006)	Niet gebruiken
AAN	Initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review (2002)	Niet gebruiken
AMDA	Parkinson's disease in the long-term care setting (2002)	Niet gebruiken
KNGF	KNGF-richtlijn Ziekte van Parkinson (2004)	Aanbevelen
FMSD	Parkinson in tauti [Parkinson's disease] (2006)	Niet gebruiken
NVN	Richtlijnen diagnostiek en behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson (2001)	Niet gebruiken
NICE	Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care (2006)	Sterk aanbevelen
EFNS	Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease (2006)	Niet gebruiken
EFNS	Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease (2006)	Niet gebruiken
V&VN, NPCF	Richtlijnen verpleging en verzorging van mensen met de ziekte van Parkinson (2001)	Niet gebruiken

AAN, American Academy of Neurology; AMDA, American Medical Directors Association; KNGF, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie; FMSD, Finnish Medical Society Duodecim; NVN, Nederlandse vereniging voor Neurologie; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; EFNS, European Federation of Neurological Societies; V&VN, Nederlandse Vereniging Neuroverpleegkundigen en Verzorgenden; NPCF, Nederlandse patiënten consumenten federatie.

helderheid en presentatie van de aanbevelingen, toepasbaarheid, en onafhankelijkheid van de opstellers van de richtlijn. De criteria geven ook aan welke elementen in een richtlijn moeten worden vermeld. Om die reden is het AGREE-instrument ook gebruikt als leidraad voor het schrijven van deze richtlijn.

Beoordeling met het AGREE-instrument wees uit dat slechts twee richtlijnen een methodologisch voldoende niveau hadden en daarmee in beginsel bruikbaar waren voor gebruik c.q. adaptatie door de werkgroep (tabel 1.2). Dit betroffen de multidisciplinaire NICE-richtlijn en de monodisciplinaire, op fysiotherapie gerichte richtlijn van het KNGF. De kwaliteit van de NICE-richtlijn is verder getoetst door voor een drietal willekeurig geselecteerde uitgangsvragen zowel de kwaliteit van de literatuurzoekstrategie te laten beoordelen door de informatiespecialist van het CBO, als de voor deze drie uitgangsvragen gemaakte evidencetabellen te laten beoordelen door een epidemioloog van het

CBO. De zoekstrategie voor twee van de drie uitgangsvragen werd adequaat bevonden, één werd als twijfelachtig beoordeeld. De beschrijving van de gevonden studies – in termen van de belangrijkste karakteristieken (patiëntenpopulatie, setting, onderzoeksopzet, interventies, uitkomstmaten, resultaten) en de kritische beoordeling – werd eveneens adequaat bevonden.

Zoekstrategie

Voor de adaptie van de NICE-richtlijn is gebruikgemaakt van de ADAPTE-handleiding.² Deze handleiding (*ADAPTE Manual* en *ADAPTE Resource toolkit*) is ontwikkeld door de *ADAPTE Collaboration*, een internationale werkgroep van onderzoekers en richtlijnontwikkelaars. De handleiding bestaat uit negen modules en 24 stappen, waarbij diverse hulpmiddelen worden aangereikt.

Voor deze richtlijn is per hoofdstuk en paragraaf een systematische zoekactie verricht. In de NICE-richtlijn is een deel van de geformuleerde uitgangsvragen al beantwoord. In deze gevallen is de wetenschappelijke onderbouwing uit de NICE-richtlijn samengevat in het Nederlands. Voor de uitgangsvragen die niet in de NICE-richtlijn voorkwamen, is literatuuronderzoek verricht. Dit geldt ook voor de uitgangsvragen in de NICE-richtlijn waarbij de literatuur door de werkgroep als gedateerd werd bevonden. Voor deze onderdelen is een update uitgevoerd van de zoekstrategie, zoals die door NICE is uitgewerkt. Bij elke zoekvraag is gewerkt volgens de PICO-methode (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*). Elke zoekvraag beschrijft daarmee om welke patiëntengroep of ziekte het gaat, om welke test of interventie, waarmee deze wordt vergeleken en wat de klinische uitkomst is (kans op de ziekte of het effect van een behandeling). Bij de updates van de NICE-vragen was de zoekperiode van 2005 tot januari 2008 en is er gezocht in Medline, Embase en Cochrane Library. Bij de niet-NICE-vragen was de zoekperiode van 1997 tot januari 2008, voor zover het systematische reviews en meta-analyses betrof. De termen voor de andere PICO-onderdelen zijn steeds toegevoegd. Steeds zijn de resultaten met een filter voor studietype ingeperkt tot uitsluitend de systematische reviews, meta-analyses en gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoeken (*randomized controlled trials*, RCT's). Aanvullend op de PICO-methode zijn de door de experts aangedragen artikelen opgezocht.

Voor de niet-NICE-vragen is geprobeerd zoveel mogelijk een vergelijkbare methodiek te hanteren door de benodigde PICO-onderdelen zelf te formuleren en hierbij zowel gecontroleerde trefwoorden als *free text* termen te gebruiken. Het resultaat is ingeperkt tot uitsluitend de systematische reviews, meta-analyses en grote RCT's. Criteria voor grote RCT's waren: a) er werd door de onderzoekers vooraf een *power*-berekening verricht om het vereiste aantal onderzoekspersonen voor de studie vast te stellen, of b) voor de controlegroep of de experimentele groep was het aantal geïncludeerde patiënten ten minste 100. De *power* van de studies is namelijk een van de onderdelen in de literatuurbeoordelingsformulieren (zie 'Beoordeling studies'). Uit een abstract kan de *power* veelal eenvoudig worden bepaald. Studies die *underpowered* zijn, hoeven vervolgens niet te worden gescoord op de andere onderdelen (de kwaliteit is immers al laag).

In geval van *cross-over trials* zijn deze criteria minder strikt gehanteerd. Dit geldt eveneens voor die gevonden studies waarvan twee vertegenwoordigende neurologen (prof. dr. B.R. Bloem en dr. T. van Laar) oordeelden dat deze door het ‘veld’ van groot belang voor de praktijk werden geacht. Genoemde criteria zijn ook minder strikt gehanteerd als zou blijken dat de aanvullende literatuurzoektocht voor een bepaald onderwerp of uitgangsvraag, zoals voor logopedie, geen enkele studie zou opleveren. De rationale van deze criteria is dat de conclusies met betrekking tot de opgestelde uitgangsvragen zo veel mogelijk op ‘sterk’ bewijs dienden te worden gebaseerd en de tijd voor literatuuronderzoek vanwege budgettaire beperkingen beperkt diende te blijven.

Indien geen ‘sterk’ bewijs in de literatuur werd gevonden voor de beantwoording van een bepaalde uitgangsvraag, maar de werkgroep het toch van belang vond daarvoor een aanbeveling op te stellen, werd gebruikgemaakt van zogeheten ‘expertopinie’. Daarnaast konden ook individuele werkgroepleden relevante literatuur aandragen tot het moment van verschijnen van de conceptrichtlijn.

Voor de zorginhoudelijke aanbevelingen van Hoofdstuk 3 is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat in de ervaring van de werkgroep hiervoor geen goede RCT's zouden kunnen worden gevonden. Een pragmatische overweging was ook het relatief beperkte budget: een systematisch literatuuronderzoek voor dit hoofdstuk van de richtlijn paste niet binnen het beschikbare budget en zou naar verwachting (mening van de werkgroep) weinig opleveren. De uitgangspunten voor de in dit hoofdstuk beschreven aanbevelingen voor ‘goed (medisch of paramedisch) handelen’ zijn daarom gebaseerd op de expertmening van de werkgroep. In enkele gevallen wordt deze consensus ondersteund door de experts aangedragen literatuur.

Beoordeling van gepubliceerde studies

De in de NICE-richtlijn gehanteerde gradering van de evidentie werd omgezet in een CBO-gradering volgens de hieronder weergegeven conversieschema's (*tabel 1.3. en 1.4.*). De (methodologische) kwaliteit van de studies die voortkwamen uit de systematische literatuurzoektocht is beoordeeld met behulp van EBRO-literatuurbeoordelingsformulieren (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) (zie www.cbo.nl). De beoordeling van de verschillende artikelen staat in deze richtlijn vermeld onder de kopjes ‘wetenschappelijke onderbouwing’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de gradering van de evidentie (*tabel 1.5.*).

Tabel 1.3. Diagnostiek - Methodologische criterialijst CBO versus evidentieniveaus NICE.

CBO		NICE	
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	DS Ia	Systematic review (with homogeneity)* of level-1 studies
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	DS Ib	Level-1 studies, which are studies: That use a blind comparison of the test with a validated reference standard (gold standard) In a sample of patients that reflects the population to whom the test would apply
B	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	DSII	Level-2 studies or Systematic reviews of level-2 studies Level-2 studies are studies that have only one of the following: Narrow population (the sample does not reflect the population to whom the test would apply) Use a poor reference standard (defined as that where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') The comparison between the test and reference standard is not blind Case-control studies
C	Niet-vergelijkend onderzoek	DS III	Level-3 studies or Systematic reviews of level-3 studies: Studies that have at least two or three of the features listed above by level-2 studies
D	Mening van deskundigen	DS IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience without explicit critical experience, based on physiology, bench research or 'first principles'

*Homogeneity means there are no or minor variations in the directions and degrees of results between individual studies that are included in the systematic review. DS = Diagnostic study

Tabel 1.4. Therapie - Methodologische criterialijst CBO versus evidentieniveaus NICE.

CBO		NICE	
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	1 ⁺⁺	High-quality meta-analysis (MA), systematic reviews (SR) of randomised controlled trials (RCTs)
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	1 ⁺⁺	RCTs with a very low risk of bias
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	1 ⁺	Well-conducted MA, SR of RCTs with a low risk of bias or RCTs with a low risk of bias
		2 ⁺⁺	High-quality SR of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
		2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
C	Niet-vergelijkend onderzoek	3	Non-analytic studies (for example case reports, case series)
D	Mening van deskundigen	4	Expert opinion, formal consensus

Tabel 1.5. Indeling van de literatuur op basis van bewijskracht (CBO-richtlijn).

Voor artikelen betreffende diagnostiek		Voor artikelen betreffende therapie
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek (RCT) van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen	Mening van deskundigen

Conclusie gebaseerd op

- 1 Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
- 2 Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 Eén onderzoek van niveau B of C
- 4 Mening van deskundigen

De aanbevelingen zoals die door de werkgroep zijn geformuleerd, zijn gebaseerd op de evidentie uit de literatuur, met inachtneming van de volgende overwegingen (indien van toepassing):

- klinische relevantie;
- effectgrootte, consistentie van het bewijs;
- generaliseerbaarheid;
- veiligheid;
- patiëntenperspectief;
- professioneel perspectief;
- beschikbaarheid voorzieningen;
- kosten;
- zorgorganisatie;
- juridische consequenties;
- ethische overwegingen;

industriële belangen (In gesponsorde studies kunnen resultaten selectief getoond zijn). De uiteindelijke aanbeveling is daarmee het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen. Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn en vergroot de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Deze richtlijn is ontwikkeld naar de meest recente wetenschappelijke inzichten. Hierbij is gebruikgemaakt van AGREE, ADAPTE, patiënteninbreng en multidisciplinair samengestelde expertgroepen.

Index

In Hoofdstuk 4 van deze richtlijn is een index opgenomen van alle betrokken zorgverleners en de (in)direct betrokken instanties. De index vermeldt ook de symptomatologie en klinische problematiek van de ZvP, zoals deze in dit document wordt vermeld.

Taalgebruik

Vanwege de leesbaarheid wordt in deze richtlijn 'partner' geschreven wanneer ook mantelzorger(s) of familie worden bedoeld. Om diezelfde reden wordt enkel hij en hem geschreven, als ook zij en haar wordt bedoeld. Tot slot worden in de tekst afkortingen gebruikt (bijvoorbeeld ZvP voor de ziekte van Parkinson), die in *Appendix 6* worden verklaard.

Implementatie

In Hoofdstuk 5 (Kwaliteitsindicatoren) worden de bij deze richtlijn horende kwaliteitsindicatoren beschreven, als ook door wie en op welke wijze deze zijn ontwikkeld.

In alle fasen van de richtlijnontwikkeling is nadrukkelijk getracht rekening te houden met de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk.

De nieuwe multidisciplinaire richtlijn voor de ZvP zal breed worden geïmplementeerd in vrijwel alle lagen van de gezondheidszorg. Het is duidelijk geworden dat een zeer breed palet van zorgverleners zich bezighoudt met Parkinsonpatiënten: variërend van de eerste lijn (bijvoorbeeld huisartsen, apothekers of vrijgevestigde fysiotherapeuten), de tweede lijn (waaronder zorgverleners in algemene en academische ziekenhuizen), als de derde lijn (waaronder zorgverleners in Parkinson-expertisecentra, verpleeg- en verzorgingshuizen). De zorg speelt zich af zowel intramuraal (bijvoorbeeld ziekenhuizen, verpleeghuizen en revalidatiecentra) als extramuraal (bijvoorbeeld huisartsenpraktijken en poliklinieken). De betrokken zorgverleners hebben een breed uiteenlopende achtergrond. Het gaat om onder meer medisch-specialisten, huisartsen en paramedici:

- apothekers;
- diëtisten;
- ergotherapeuten;
- fysiotherapeuten;
- huisartsen;
- klinisch geriaters;
- logopedisten;
- maatschappelijk werkers;
- neurologen;
- neurochirurgen;
- opticiens en oogartsen;
- psychiaters;
- gz-psychologen;
- revalidatieartsen;
- seksuologen;
- specialisten ouderengeneeskunde (voorheen verpleeghuisartsen);
- thuiszorgmedewerkers;
- urologen;
- verzorgenden en verpleegkundigen.

De Nederlandse neurologen met als aandachtsgebied de ZvP zijn sinds kort verenigd in een landelijke Werkgroep Bewegingsstoornissen, een sectie van de NVN. Deze werkgroep kan een belangrijke rol spelen bij het verspreiden van de richtlijn onder neurologen, onder meer via de landelijke bijeenkomsten die tweemaal per jaar door de werkgroep worden georganiseerd. De NVN verspreidt daarnaast nieuwe richtlijnen onder alle leden van de vereniging.

De paramedische zorg voor Parkinsonpatiënten wordt momenteel georganiseerd binnen regionale netwerken rondom regionale ziekenhuizen (het *ParkinsonNet*-concept). Deze paramedische netwerken staan onder auspiciën van de landelijke Werkgroep Bewegingsstoornissen. De centrale elementen van deze regionale netwerken zijn een goede onderlinge communicatie, multidisciplinair samenwerken en het werken volgens evidence-based richtlijnen. De verwachting is dat de aanwezigheid van de landelijke *ParkinsonNet*-netwerken de implementatie van de nieuwe multidisciplinaire richtlijn beslist zal bevorderen.

De Parkinson Vereniging is nauw betrokken geweest bij de ontwikkeling van de nieuwe richtlijn en heeft bijgedragen aan een inventarisatie van de knelpunten in de huidige zorg. De Parkinson Vereniging kan daarnaast ook een belangrijke rol spelen in het verspreiden van de richtlijn onder de patiënten, onder meer door een patiëntenversie te ontwikkelen.

De volgende combinatie aan activiteiten wordt voorzien:

- a. informeren van patiënten via het tijdschrift van de Parkinson Vereniging (*Papaver*), folders of posters in wachtkamers van zorgverleners en websites (minimaal van de Parkinson Vereniging (www.parkinson-vereniging.nl), ParkinsonWeb (www.ParkinsonWeb.nl) en Parkinson Plaza (www.parkinsonplaza.nl);
- b. informeren van patiënten via *Papaver*, folders of posters in wachtkamers van zorgverleners en websites (minimaal van de Parkinson Vereniging (www.parkinson-vereniging.nl), ParkinsonWeb (www.ParkinsonWeb.nl) en Parkinson Plaza (www.parkinsonplaza.nl))
- c. informeren via de beroepsverenigingen van alle zorgverleners, onder meer via artikelen in tijdschriften van de vereniging, nieuwsbrieven van de vereniging, congressen, verenigingsbijeenkomsten en het plaatsen van de richtlijn op diverse websites (bij voorkeur van alle deelnemende beroepsverenigingen, het CBO, en ParkinsonWeb);
- d. iedere vereniging wordt gevraagd de richtlijn ten minste online beschikbaar te stellen aan de eigen leden via een link;
- e. theoretische en praktische scholing van alle relevante zorgverleners die werkzaam zijn binnen regionale *ParkinsonNet*-netwerken, onder meer via jaarlijkse nascholingscursussen en continue *e-learning* (hiervoor is al een digitale onderwijsmodule ontwikkeld);
- f. de nieuwe richtlijn zal voorts worden ingebracht als lesmateriaal tijdens lokale, regionale en landelijke nascholingen voor zorgverleners die zijn betrokken bij de ZvP;
- g. de betrokken kennisinstituten (LEV, CBO, NHG) zetten de richtlijn op hun website;
- h. via de NVN zal de richtlijn worden gedissemineerd aan alle neurologen in Nederland die lid zijn van de vereniging.

Financiële belangenverstrengeling, onafhankelijkheid werkgroepleden

Een map met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstrengeling ligt ter inzage bij het CBO.

Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar bevatten inzichten en aanbevelingen die op het best beschikbare bewijs zijn gebaseerd. Daarom moeten zorgverleners hieraan wel voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk zijn gebaseerd op de ‘gemiddelde’ patiënt kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van de richtlijn is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit echter wel te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

Herziening

Uiterlijk in 2015 bepaalt de Centrale Werkgroep of deze richtlijn nog actueel is. De frequentie van aanpassing van de richtlijn hangt in belangrijke mate af van de snelheid van nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot de ZvP en de klinische relevantie ervan.

De beoordeling of de richtlijn gewijzigd of bijgesteld moet worden kan plaatsvinden op basis van onder andere de volgende gegevens:

commentaar van gebruikers op de richtlijn;

- nieuwe wetenschappelijke inzichten; hiervoor moet idealiter jaarlijks een oriënterende literatuurzoektocht worden uitgevoerd, maar hiervoor ontbreekt vooralsnog de benodigde infrastructuur;
- veranderingen in de huidige praktijk;
- veranderingen in beschikbare middelen;
- uitbreiding of inkrimping van de afbakening van de richtlijn, bijvoorbeeld door nieuwe belangrijke knelpunten in de zorgverlening of het verdwijnen van de noodzaak over een bepaald aspect aanbevelingen te doen;
- nieuwe wetgeving;
- veranderingen in de vergoeding van diagnostiek en behandeling;
- nieuwe visitatiegegevens (*medical-audit*-gegevens);
- terugkoppeling van meetresultaten met vooraf door de werkgroep geformuleerde indicatoren.

Nieuwe evidentie wordt wederom beoordeeld op de wijze zoals omschreven in deze richtlijn.

Wijzigingen die verandering van de inhoud van aanbevelingen geven (herzieningen), worden ter autorisatie aan de houders van de richtlijn voorgelegd. Wijzigingen die niet tot veranderingen van de inhoud van de aanbevelingen leiden (bijstellingen), worden niet ter autorisatie aan de houders van de richtlijn voorgelegd. Het gaat hier bijvoorbeeld om extra literatuuronderbouwingen. Een door de initiatiefnemer aangewezen werkgroep voert de bijstellingen in de richtlijn door.

1.2 Ziektelast veroorzaakt door de ziekte van Parkinson

Wat is de huidige ziektelast veroorzaakt door de ZvP, in termen van sterfte, verlies aan kwaliteit van leven, zorggebruik en kosten van zorg?

Voorkomen

In 2003 waren er ongeveer 28.000 personen met een diagnose van de ZvP in Nederland.³ Deze schatting is gebaseerd op prevalentiegegevens uit huisartsregistraties, en is verhoogd op basis van een schatting van het aantal personen met de ZvP in verpleeghuizen. Bevolkingsonderzoeken vinden een prevalentie die twee tot twee en een half maal hoger ligt. De meest recente Nederlandse cijfers uit een bevolkingsonderzoek dateren echter uit de jaren negentig.^{4,5} Voor 2007 betekenen deze cijfers dat er tussen 33.000 (op basis van registratiecijfers) en 61.000 (op basis van bevolkingsonderzoek) personen zijn die lijden aan de ZvP. Een kanttekening hierbij is dat de registraties mogelijk patiënten met een vorm van atypisch parkinsonisme meetellen (bijvoorbeeld vasculair parkinsonisme of multiple systematrofie).

De prevalentie neemt toe met de leeftijd. Op basis van demografische prognoses van het CBS zou het aantal patiënten als gevolg van vergrijzing kunnen stijgen met 47% in 2025.³ Dit betekent dat er dan 50.000 tot 90.000 mensen met de ZvP zouden zijn.

Er komen per jaar ongeveer 8000 nieuwe patiënten bij en de incidentie stijgt sterk met de leeftijd.⁶ In huisartsenregistraties zijn rond de 5000 nieuwe diagnoses per jaar te vinden.³ Het verschil tussen de cijfers uit registraties en bevolkingsonderzoeken is te verklaren door onderdiagnose, volgens een schatting gebaseerd op de ERGO-studie bedroeg deze 38%.⁶

Sterfte

De sterfte per jaar bij personen met de ZvP is geschat op 1000 personen.^{4,7} Het CBS registreerde 480 sterfgevallen aan de ZvP in 2005.³

Ernst van de aandoening

Om de ziektelast veroorzaakt door de ZvP goed in te schatten, is het belangrijk patiënten te onderverdelen naar de ernst van hun aandoening. Hiervoor wordt in deze richtlijn aangesloten bij de indeling zoals gebruikt in de NICE-richtlijn. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in een 'vroege of ongecompliceerde fase', een hierop volgende 'gecompliceerde fase' en uiteindelijk een 'eindstadium' van de ZvP. De eerste twee vormen van ernst omvatten elk een reeks *Hoehn en Yahr*-stadia, terwijl 'eindstadium' Parkinson overeenkomt met *Hoehn en Yahr*-stadium 5 (tabel 2.1.).⁸

Er zijn geen Nederlandse gegevens over de aantallen patiënten naar ernst. Dit kan echter worden geschat op basis van buitenlandse studies.⁹⁻¹² Naar schatting 49% van

de patiënten bevindt zich in de 'vroeg of ongecompliceerde fase' van de ZvP, 47% in de 'gecompliceerde fase' en 4% verkeert in het 'eindstadium' van de aandoening.

Effect op de kwaliteit van leven

Op basis van internationale literatuur en de eerste resultaten over de kwaliteit van leven uit een grote Nederlandse interventiestudie (de *ParkinsonNet trial*) is een score geschat voor de kwaliteit van leven in elk van de stadia (tabel 1.6).^{11,13,14} De scores voor kwaliteit van leven zijn geijkt op een schaal van 0 tot 1, waarbij 1 de kwaliteit van leven is van een volledig gezonde persoon, en 0 gelijk staat aan de dood.¹⁵

De ZvP blijkt een van de aandoeningen met de grootste impact op de kwaliteit van leven. In een Nederlandse ranglijst naar verlies in kwaliteit van leven is Parkinson de derde aandoening, direct na dementie en slokdarmkanker, met een verlies van 68% van de kwaliteit van leven, wat meer is dan bijvoorbeeld beroerte, multiple sclerose of reuma.¹⁶ Dit verlies resulteert in een kwaliteit van leven score van 0,32.

Tabel 1.6. Ernst en kwaliteit van leven.

Hoehn en Yahr-stadium	Ziektestadium	Quality of life-score ¹¹	Quality of life-score ¹⁴	ParkinsonNet trial ¹³	Conclusie
1-2,5	Vroeg of ongecompliceerd	0,5-1,0	0,60-0,90	0,67	0,67 (0,5-0,7)
3-4	Gecompliceerd	0,3-0,8	0,20-0,54	0,56	0,5 (0,3-0,6)
5	Eindstadium	Geen gegevens	0,11-0,4	Geen gegevens	0,15 (0,1-0,2)

Zorggebruik en kosten van zorg

Voor het zorggebruik en de (directe) kosten van zorg vanwege de ZvP zijn diverse bronnen beschikbaar. Ten eerste geeft de Kosten-van-Ziekte-studie inzicht in de totale kosten van zorg, zoals die kunnen worden toegewezen aan Parkinson en vormen van atypisch parkinsonisme.¹⁷ Op basis van deze studie worden de jaarlijkse kosten geschat op € 176,8 miljoen (situatie 2005). Ouderenzorg (en vooral zorg in verpleeg- en verzorgingshuizen; 68,4%), ziekenhuiszorg en medisch-specialistische zorg (samen 12,2%) veroorzaakten samen ruim 80% van deze kosten. De kosten per patiënt waren in 2005 gemiddeld € 5600. Een extrapolatie van deze kosten naar 2007, rekeninghoudend met demografische veranderingen en prijsstijgingen, komt uit op een schatting van € 190,2 miljoen. Ten tweede is uit de internationale literatuur de verhouding geschat tussen de kosten per persoon per jaar in de verschillende stadia van de ZvP (tabel 1.7). Daarnaast waren voor de eerste twee ernststadia Nederlandse kostenschattingen beschikbaar uit de eerdergenoemde *ParkinsonNet trial* (tabel 1.7).¹³ Door deze te combineren met percentages patiënten in de verschillende stadia is opnieuw een schatting gemaakt van de gemiddelde kosten per persoon per jaar in Nederland. Deze komt op € 7600 per patiënt per jaar. Dit is hoger dan de schatting op basis van de Kosten-van-Ziektestudie. Dat is te verklaren omdat de laatste studie

kosten toewijst en daarbij een restcategorie overhoudt, terwijl het schatten van kosten op basis van trials soms leidt tot dubbeltellingen, omdat niet wordt gecorrigeerd voor comorbiditeit. Bij deze schattingen passen de volgende kanttekeningen: ze zijn gebaseerd op relatief weinig gegevensbronnen, terwijl de zorg in internationale studies mogelijk afwijkt van de zorg die in Nederland gebruikelijk is. Zeker wat betreft de zorg bij de ernstigste groep patiënten, waarover geen gegevens beschikbaar waren in de *ParkinsonNet trial*, moeten de kostenschattingen in *tabel 1.7.* daarom voorzichtig worden geïnterpreteerd. De werkgroep is van mening dat een gerichte studie naar de kosten van zorg voor Parkinson gewenst is.

Tabel 1.7. Kosten naar ernst.

<i>Hoehn en Yahr</i> -stadium	Fase	Internationale literatuur ^{9,10,18}	<i>ParkinsonNet</i> trial ¹³	Conclusie	Kosten per patiënt per jaar (in euro)
1-2,5	Vroeg of ongecompliceerd	1	1	1	5800
3-4	Gecompileerd	2	1,3	1,5	8700
5	Eindstadium	3	Geen gegevens	3	17.400

Op evidentie gebaseerde aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling

2.1. Diagnosestelling ziekte van Parkinson

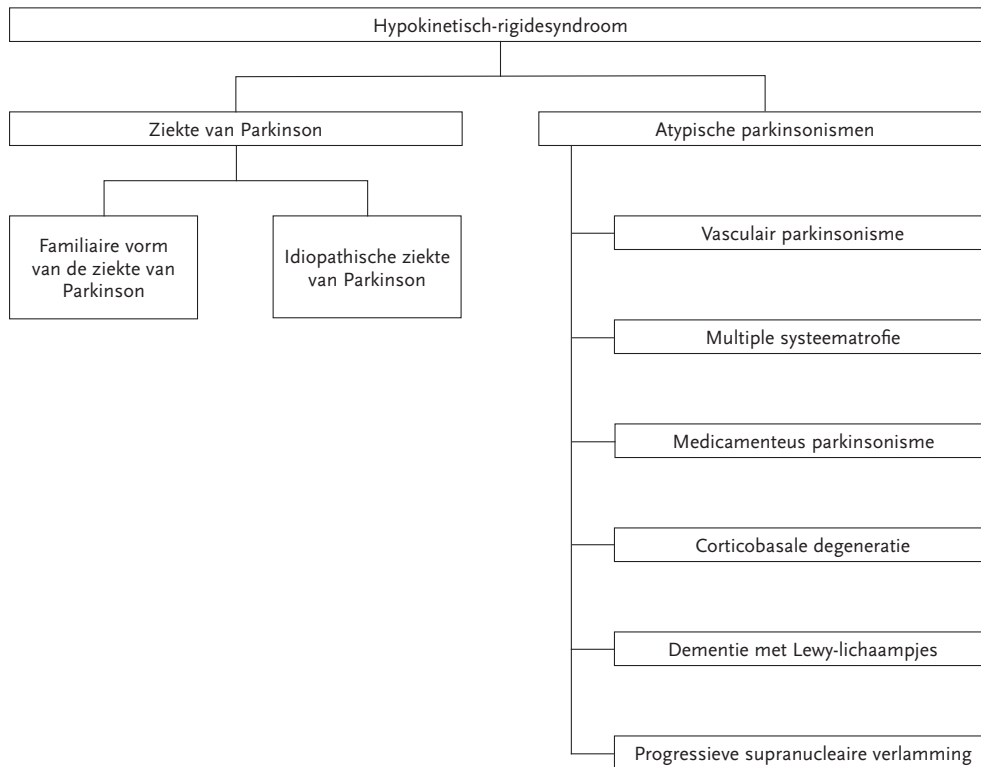
De ZvP is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die voor een groot deel wordt veroorzaakt door verlies van dopamineproducerende neuronen in de substantia nigra. De diagnose wordt primair gesteld op klinische kenmerken, gebaseerd op een anamnese en een gericht neurologisch onderzoek. Aanvullend onderzoek bij de diagnostiek van de ZvP is vooral geïndiceerd bij patiënten bij wie op klinische gronden twijfel persisteert.

Patiënten met de ZvP presenteren zich met klachten en symptomen die we samengevat een 'hypokinetisch-rigidesyndroom' noemen. Dit bestaat uit bradykinesie (traagheid en afnemende amplitude van bewegingen), hypokinesie (afname van bewegingen zoals verminderde gezichtsuitdrukking en verminderde armzwaai), rigiditeit en een rusttremor. Daarnaast kunnen houdings- en balansstoornissen tot het klinische beeld behoren.

Hoewel de ZvP voornamelijk bekend staat als een bewegingsstoornis ontstaan tijdens het beloop ook frequent niet-motorische symptomen, zoals depressie en dementie. De ziekte van Parkinson (ZvP) kent twee subtypes, namelijk het tremordominante subtype (TD-type) en het subtype waarbij houdings-, balans- en loopstoornissen op de voorgrond staan (PIGD-type, *postural imbalance and gait disorder*). Dementie komt niet voor bij patiënten met het TD-subtype. Als de symptomen echter veranderen, en met name als de tremor verdwijnt en loopstoornissen op de voorgrond komen te staan, neemt ook bij deze groep de kans op dementie sterk toe.¹⁹ Het PIGD-subtype gaat ook gepaard met veel meer subcorticale witte stofafwijkingen in vergelijking met het TD-subtype. Daarom is het van belang om bij deze groep goed naar vasculaire risicofactoren te kijken. PIGD komt ook vaker voor bij patiënten die een hogere leeftijd hebben bij aanvang van de ZvP. Bij PIGD-patiënten zijn zowel aanwijzingen voor een serotonerge alsook een cholinerge disfunctie gevonden. In ieder geval is het herkennen van deze subtypes van belang omdat de prognose bij het PIGD-subtype duidelijk slechter is.

Autonome stoornissen en pijn kunnen eveneens in het beloop van de ziekte ontstaan en uiteindelijk kunnen patiënten hierdoor ernstige beperkingen ervaren, met een groot effect op de kwaliteit van leven voor zowel de patiënt als diens partner.

Een hypokinetisch-rigidesyndroom kan ook worden veroorzaakt door andere aandoeningen dan de ZvP, die echter veel minder frequent voorkomen. Hiertoe behoren onder meer vasculair parkinsonisme, progressieve supranucleaire paralyse (PSP) en multipale systeematrofie (MSA) (*figuur 2.1*). Deze groep aandoeningen wordt vaak aangeduid als atypische parkinsonismen.

Figuur 2.1. Indeling van de verschillende oorzaken van een hypokinetisch-rigidesyndroom.

Zekerheid over de diagnose kan alleen post-mortem worden verkregen door neuropathologisch onderzoek waarbij Lewy-lichaampjes en degeneratie van dopaminerge neuronen kan worden aangetoond.

Er is geen test of onderzoek (zoals beeldvorming of een dopamineprovocatietest) die definitief kan differentiëren tussen de ZvP en andere vormen van een hypokinetisch-rigidesyndroom. Daarom is de ZvP een diagnose die wordt gesteld op klinische gronden. Wereldwijd worden daarvoor meestal de criteria van de *UKPDS Brain Bank* gebruikt (tabel 2.1).²⁰

Het is belangrijk om een accurate diagnose te stellen bij een patiënt met verdenking op de ZvP. Het differentiëren tussen de ZvP en een essentiële tremor of atypisch parkinsonisme is, zowel voor het beloop als de behandeling, van groot belang.

Tabel 2.1. UKPDS-criteria voor de diagnose van de ZvP.²⁰**Stap 1. Het diagnosticeren van de ZvP**

Bradykinesie + 1 van de volgende symptomen:

- rigiditeit
- rusttremor (4-6 Hz)
- posturele instabiliteit (niet gerelateerd aan primair visuele, cerebellaire, vestibulaire of proprioceptieve stoornissen)

Stap 2. Exclusiecriteria voor de diagnose ZvP

Voorgeschiedenis van:

- meerdere beroertes met een stapsgewijze progressie
- meerdere hoofdtrauma's
- antipsychotica of dopaminedepleterende medicijnen
- definitieve encefalitis of oculogyre crisis, niet medicamenteus geïnduceerd
- meer dan één aangedaan familielid
- blijvende remissie
- negatieve respons op hoge dosis levodopa (als malabsorptie is uitgesloten)
- strikt unilateraal symptomen na drie jaar ziekte
- andere neurologische symptomen: supranucleaire blikparese, cerebellaire symptomen, vroege ernstige autonome stoornissen, voetzoolreflex volgens Babinski, vroege ernstige dementie met taalproblemen, geheugenstoornissen of apraxie
- blootstelling aan een bekend neurotoxine
- op beeldvorming aanwijzingen voor een hersentumor of communicerende hydrocefalus

Stap 3. Ondersteunende criteria voor de ZvP

Drie of meer criteria zijn vereist voor de diagnose ZvP:

- unilateraal begin
- aanwezigheid van rusttremor
- progressieve aandoening
- blijvend asymmetrisch beeld ten nadele van de kant waar de ziekte begon
- uitstekende respons op levodopa
- ernstige levodopageïnduceerde chorea
- levodoparespons gedurende minimaal vijf jaar
- klinisch beloop van minimaal 10 jaar

2.1.1. Accuraatheid diagnosestelling: klinisch onderzoek versus post-mortem-onderzoek

Hoe accuraat is de diagnose door een klinisch expert (op basis van de *UKPDS Brain Bank Criteria*) in vergelijking met post-mortem autopsie als gouden standaard bij het diagnosticeren van de ZvP?

Wetenschappelijke onderbouwing

Drie diagnostische studies werden gevonden waarin de accuraatheid van een klinische diagnose vergeleken werd met autopsie.²¹⁻²³ De klinische diagnose was in twee studies gebaseerd op de *UKPDS Brain Bank Criteria*^{21,22} en in de derde studie op basis van ten minste twee van de drie volgende symptomen; bradykinesie, rigiditeit en rusttremor.²³ In twee studies bleek de diagnose bij 35% dan wel 24% van de patiënten incorrect; er werd niet voldaan aan de pathologische post-mortemcriteria.^{21,23} Wanneer de *UKPDS Brain Bank Criteria* retrospectief werden toegepast, steeg de accuraatheid van 70 naar 82%.²¹ In de derde studie, van een recentere datum, kwam naar voren dat de klinische diagnose in 44 van de 122 patiënten (36%) werd gereviseerd na een gemiddelde follow-up van 3,4

jaar (0,5-12 jaar).²² De sensitiviteit van de laatstgestelde klinische diagnose was 91%, met een specificiteit van 98% en een positiefvoorspellende waarde van 99%.

Conclusie

Niveau 2

De accuraatheid van de diagnose ZvP, gesteld met de *UKPDS Brain Bank Criteria* neemt toe met de progressie van de ziekte. De sensitiviteit van de klinische diagnose ZvP is 91%, met een specificiteit van 98% en een positiefvoorspellende waarde van 99%, wanneer deze in een gevorderd stadium van de ziekte wordt gesteld door een expert op het gebied van bewegingsstoornissen.

B Rajput 1991, Hughes 1992, Hughes 2002

Overige overwegingen

De *UKPDS Brain Bank Criteria* moeten standaard worden toegepast bij het stellen van de diagnose ZvP, zeker als de diagnose wordt gesteld door specialisten met relatief weinig ervaring met dit ziektebeeld.

De behandelend specialist kan de mogelijkheid van hersenobductie bespreken met de patiënt of (bij overlijden) met diens naaste familie. Hiermee kan de diagnose met zekerheid worden bevestigd of uitgesloten en kan er – indien gewenst – genetisch onderzoek plaatsvinden, dat consequenties kan hebben voor de familie.

Aanbevelingen

Voor een zo betrouwbaar mogelijke klinische diagnose ZvP dienen bij elke patiënt met verdenking op de ZvP, de *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria* te worden gebruikt.

De behandelend specialist kan de mogelijkheid van hersenobductie bespreken met de patiënt of (bij overlijden) diens naaste familie. Dit ter bevestiging van de diagnose en mogelijkheid tot het verrichten van genetisch onderzoek.

2.1.2. Accuraatheid van de diagnose gesteld door een klinisch expert

Hoe accuraat is de diagnose gesteld door een klinisch expert (op basis van UKPDS Brain Bank Criteria) in vergelijking met de diagnose gesteld door een niet-expert bij het diagnosticeren van de ZvP?

Wetenschappelijke onderbouwing

In vier diagnostische studies onder een niet-geselecteerde populatie (*community-based population*) werd de accuraatheid van de klinische diagnose – gesteld door verschillende specialisten – onderzocht.²⁴⁻²⁷ De gouden standaard waren de *UKPDS Brain Bank Criteria*.²⁵⁻²⁷ Wanneer de diagnose werd gesteld door een neuroloog of klinisch geriater (n=126) bleek de sensitiviteit 93,5% (CI 86,3-97,6) en de specificiteit 64,5% (CI 45,4-80,8) te bedragen.

In een andere studie, gebaseerd op 402 patiënten in een huisartsenpraktijk die al Parkinsonmedicatie gebruikten, werd de initiële diagnose bij 47% van de patiënten gereviseerd door een specialist. Deze revisie vond echter niet volgens strikte criteria plaats.²⁶

Een secundaire analyse van de DATATOP-studie – een grote, multi-site klinische trial in de VS en Canada van 800 patiënten met de ZvP in de vroege fase die zorg kregen van 34 onderzoekers met grote interesse in bewegingsstoornissen – liet zien dat slechts bij 8% van de patiënten de diagnose werd gereviseerd; de gereviseerde diagnose was klinisch en niet gebaseerd op strikte criteria of pathologie. In een vierde studie waarin de lange-termijneffecten van bromocriptine, selegiline en levodopa werden onderzocht, bleek bij 49 van de 782 (6%) patiënten de diagnose te veranderen tijdens het onderzoek. Er werd echter niet vermeld of de verandering van diagnose gebeurde door een van de gespecialiseerde neurologen, maar dit is wel waarschijnlijk.²⁵

Conclusie

Niveau 2

Er zijn aanwijzingen dat de diagnose ZvP door een in bewegingsstoornissen gespecialiseerde neuroloog of klinisch geriater vaker accuraat wordt gesteld, vergeleken met een huisarts (sensitiviteit respectievelijk 93% en variërend van 53-57%).

B Schrag 2002, Meara 1999, Jankovic 2000, Lees 2001

Overige overwegingen

Mensen met een verdenking op de ZvP dienen door de huisarts te worden verwezen naar een neuroloog voordat een behandeling wordt gestart. In deze fase is zowel een verwijzing naar een specialist met Parkinsonspecifieke deskundigheid (zie hoofdstuk 4, *Transmurale Keten zorg*, Uitgangsvraag 2) als naar een generalistisch werkzame neuroloog mogelijk. Verwijzing naar een specialist met Parkinsonspecifieke deskundigheid heeft als voordeel dat deze het diagnostische traject beter beheerst, maar een generalistisch

Tabel 2.2. Redenen om patiënten met hypokinetisch rigide verschijnselen te verwijzen.**Kenmerken die suggestief zijn voor de diagnose ziekte van Parkinson**

- rusttremor
- traag bewegen
- stijfheid
- asymmetrisch begin van de symptomen

Kenmerken die kunnen voorkomen bij diverse vormen van atypisch parkinsonisme

- evidente houdingsinstabiliteit binnen drie jaar na ontstaan van de eerste symptomen
- tekenen van *freezing* binnen drie jaar na ontstaan van de eerste symptomen
- hallucinaties binnen drie jaar na het ontstaan van de eerste symptomen, niet medicatiegerelateerd
- dementie, optredend in het eerste jaar, of voordat de motorische symptomen optreden
- supranucleaire blikparese
- ernstige autonome disfunctie, niet medicatiegerelateerd

werkzame neuroloog kan juist de brede differentiële diagnostiek van het hypokinetisch-rigidesyndroom beter overzien.

De huisarts dient hierbij laagdrempelig door te verwijzen, bij iedereen met verschijnselen van hypokinetisch-rigidesyndroom. Alle patiënten met één of meer van de symptomen uit *tabel 2.2.*²⁸ dienen dan ook te worden doorverwezen.

Al gestarte medicatie kan de tekenen en symptomen van de ZvP (deels) maskeren. Gezien de uitgebreide diagnostische mogelijkheden maakt het op proef behandelen van patiënten (zonder andere klinische noodzaak tot symptomatische behandeling) geen deel uit van het diagnostisch proces. Ten slotte vergt de beslissing over het juiste moment te starten met medicatie en de keuze voor de aard van de medicatie een ruime ervaring met de ZvP. Vertraging in het stellen van een accurate diagnose kan grote psychologische spanningen veroorzaken voor de patiënt en zijn omgeving. Bovendien kan de kwaliteit van leven worden beperkt doordat een potentieel effectieve behandeling langer dan noodzakelijk wordt onthouden. Het is van belang dat mensen met een verdenking op de ZvP, al dan niet gebaseerd op de *UKPDS Brain Bank Criteria*, om bovengenoemde redenen binnen een redelijke termijn (zes weken) worden onderzocht door een specialist met expertise op het gebied van de ZvP.

Aanbevelingen

De diagnose ZvP dient te worden gesteld door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP.

Iedere patiënt met een verdenking op de ZvP dient binnen een redelijke termijn (zes weken) te worden doorverwezen door zijn huisarts of een andere behandelend arts naar een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP.

Behandeling van een patiënt met de verdenking op de ZvP dient alleen gestart te worden door een specialist met expertise in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP.

2.1.3. Accuraatheid aanvullende diagnostiek door nucleair onderzoek

Hoe accuraat is presynaptisch en postsynaptisch nucleair onderzoek met behulp van Positron Emission Tomography (PET) of Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in het onderscheiden van de ZvP versus atypisch parkinsonisme of essentiële tremor, in vergelijking met de klinische diagnose gesteld door een expert?

Bij SPECT-onderzoek wordt een bepaalde *tracer* gelabeld met een radioactieve isotoop. Deze *tracer* wordt vervolgens intraveneus toegediend aan de patiënt. ^{123}I - β -CIT en ^{123}I -FP-CIT zijn gelabelde cocaïnerivaten en worden toegepast om de presynaptische dopamine-transporter te labelen. Een normale opname van deze *tracers* in de nucleus caudatus en putamen wordt gezien bij gezonde controlepersonen en bij patiënten met een essentiële tremor, psychogeen parkinsonisme of neurolepticageïnduceerde parkinsonisme. Een verlaagde opname wordt, afhankelijk van het stadium van de ziekte, gezien bij patiënten met de ZvP en bij patiënten met MSA, PSP of corticobasale degeneratie (CBD). Bij vasculair parkinsonisme wordt meestal een normale opname van de *tracers* in de nucleus caudatus en de putamen gezien, maar soms kan deze zijn verlaagd.

Bij PET-onderzoek wordt ten aanzien van de diagnostiek van de ZvP meestal gebruikgemaakt van ^{18}F fluorine als *tracer* dat kan worden gelabeld aan levodopa of deoxyglucose. ^{18}F -fluorodopa wordt opgenomen door de presynaptische dopaminerge neuronen in het striatum. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) is een andere *tracer*, die gebruikmaakt van gelabeld glucose om de hersenactiviteit te bepalen. De opname van de *tracer* is afhankelijk van de metabole activiteit.

Subvraag 3a

Hoe accuraat is SPECT in het onderscheiden van de ZvP versus essentiële tremor en atypisch parkinsonisme in vergelijking met de klinische diagnose gesteld door een expert?

Wetenschappelijke onderbouwing

Zestien studies hebben de diagnostische accuraatheid van SPECT-scans onderzocht,²⁹⁻⁴⁴ waarbij de referentiestandaard de klinische diagnose was (acht studies volgens de UKPDS Brain Bank Criteria,^{29,32-34,36,39,41,42} vijf studies volgens 'standaard' klinische criteria^{30,31,37,40,43} en drie studies zonder vermelding van de criteria^{35,38,44}).

Differentiatie tussen gezonde controlepersonen of een essentiële tremor en een hypokinetisch-rigidesyndroom (ZvP, MSA of PSP) met SPECT leverde een hoge sensitiviteit (87-98,3%) en specificiteit (80-100%) op.^{29-33,36,44} De volgende presynaptische dopamine-transporter*tracers* (DAT) werden gebruikt: ^{123}I -FP-CIT, ^{123}I - β -CIT en TRODAT-I.^{34,37,38}

Drie studies (n=80, n=17 en n=183) waarin werd getracht te differentiëren met behulp van SPECT-onderzoek (met gebruik van de volgende presynaptische DAT-*tracers*: ¹²³I-β-CIT, ¹²³I-iodolisuride en DOPASCAN) tussen de ZvP en andere vormen van een hypokinetisch-rigidesyndroom (zoals MSA en PSP) vertoonden een lagere sensitiviteit (77-97%) en specificiteit (75-83%) om de diagnose ZvP vast te stellen.^{39,41,43}

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria waarin de diagnostische accuraatheid van SPECT werd vergeleken met de klinische diagnose gesteld door een expert in de differentiële diagnostiek en behandeling van de ZvP.

Conclusie

Niveau 1

SPECT-scans met presynaptische dopaminetransportertracers (DAT) (onder meer ¹²³I-FP- of ¹²³I-β-CIT SPECT) kunnen een essentiële tremor onderscheiden van een hypokinetisch-rigidesyndroom (ZvP, MSA, CBD of PSP).

SPECT-scans met presynaptische DAT-*tracers* zijn niet in staat om onderscheid te maken tussen de ZvP en MSA, CBD of PSP.

A2 Benamer 2003, Benamer 2005, Huang 2004, Parkinson Study Group 2000, Asenbaum 1998, Jennings 2004

Overige overwegingen

In de meeste gevallen is aanvullend onderzoek met behulp van SPECT niet nodig om de diagnose ZvP te stellen. Daarom behoort dit onderzoek niet tot het standaard aanvullend onderzoek bij verdenking op de ZvP. Indicaties voor presynaptische SPECT-scans ten behoeve van de diagnose ZvP zijn onder meer: a) patiënten met zeer lichte of atypische symptomen verdacht voor de ZvP die graag meer zekerheid over de diagnose willen hebben, b) een onbegrepen tremor en c) het vermoeden dat meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan, zoals vasculair parkinsonisme met de ZvP en medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme met de ZvP.

Bij SPECT-onderzoek bij patiënten met de idiopathische ZvP is er sprake van een asymmetrisch aangedaan striatum, waarbij het putamen meer aangedaan is dan de nucleus caudatus. In de beginfase van de ZvP kunnen beoordelingen van SPECT-scans vals-negatieve resultaten opleveren. In verschillende klinische trials waarin SPECT werd gebruikt om de progressie van de ZvP te vervolgen, vertoonden 4-11% van de patiënten met een klinische diagnose ZvP een normale SPECT aan het begin van het onderzoek.⁴⁵ De laatste jaren zijn er echter steeds meer gegevens beschikbaar gekomen waaruit blijkt dat dergelijke patiënten met een klinische verdenking op de ZvP en een normaal presynaptische PET- of SPECT-scan, waarschijnlijk niet de ZvP hebben.⁴⁶

Een presynaptische *tracer* kan niet dienen om de ZvP te onderscheiden van andere hypokinetisch-rigideaandoeningen, met uitzondering van de medicamenteus geïnduceerde parkinsonisme en veelal ook vasculaire parkinsonisme.

De uitslagen van het SPECT-onderzoek dienen altijd zowel kwalitatief (visuele analyse) als kwantitatief te worden beoordeeld en er dienen goede normaalwaarden voor alle leeftijden aanwezig te zijn. Deze normaalwaarden verschillen per apparaat. De nucleair-geneeskundige beschikt over een database met normaalwaarden.

Aanbeveling

SPECT-scans met een presynaptische dopaminetransportertracer (onder meer ^{123}I -FP- of ^{123}I - β -CIT) moeten alleen worden aangevraagd indien diagnostische twijfel bestaat, indien er sprake is van een onbegrepen tremor of indien het vermoeden bestaat dat meerdere aandoeningen naast elkaar bestaan, zoals vasculair parkinsonisme samen met de ZvP, of medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme samen met de ZvP.

Subvraag 3b

Hoe accuraat is *Positron Emission Tomography* (PET) in het onderscheiden van de ZvP versus atypisch parkinsonisme, in vergelijking met de klinische diagnose door een expert?

Wetenschappelijke onderbouwing

Zes studies werden gevonden waarin de effectiviteit van PET-scans werd vergeleken met de klinische diagnose bij de differentiaaldiagnose van de ZvP en atypisch parkinsonisme; het betreft hier studies bij patiënten met een al duidelijke klinische diagnose.⁴⁷⁻⁵² Er waren geen onderzoeken waarbij de effectiviteit van PET-scans werden vergeleken wat betreft het differentiëren tussen de ZvP en essentiële tremor.

In één studie met ^{18}F -FDG-PET werd een sensitiviteit van 75% voor de ZvP (n=8), 100% voor MSA (n=9) en 86% voor PSP (n=7) gevonden met een specificiteit van 100% voor de ZvP, 87% voor MSA en 94% voor PSP.⁵⁰

^{18}F -fluorodopa-PET werd gebruikt in een andere studie (n=90) om te differentiëren tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme (MSA en PSP). De ZvP werd bij 64% van de patiënten correct gediagnosticeerd met PET, atypisch parkinsonisme in 69% van de gevallen.⁴⁸

Conclusie

Niveau 2

Er is onvoldoende bewijs voor de waarde van een FDG-PET in de differentiatie tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme.

F-DOPA PET is niet in staat te differentiëren tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme.

A2 Schreckenberger 2004

B Juh 2004, Eidelberg 1995, Burn 1994, Sawle 1994

Overige overwegingen

Er werden geen gegevens gevonden of met behulp van F-DOPA PET de ZvP kan worden onderscheiden van een essentiële tremor.

F-DOPA PET kan worden gebruikt om een presynaptisch dopaminerg defect aan te tonen. F-DOPA PET kan echter niet differentiëren tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme.

Bij FDG-PET wordt niet alleen de striatale bindingscapaciteit gevisualiseerd maar ook de corticale bindingscapaciteit. Dit kan behulpzaam zijn bij de differentiatie tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme. Bij PSP kan een bilateraal mediofrontaal hypometabolisme worden gezien (dit wordt echter ook gezien bij depressieve en obsessief-compulsieve stoornissen), en bij CBD kan een asymmetrie worden gevonden in de corticale activiteit, ten nadele van de cortex contralateraal aan de klinisch meest aangedane zijde. Als deze bevindingen worden aangetoond, zijn deze ondersteunend voor de vermelde diagnoses.⁵⁰

PET heeft een betere resolutie dan SPECT, maar is in weinig ziekenhuizen beschikbaar. Gezien de beperkte literatuurgegevens die de waarde van deze techniek ondersteunen, is deze techniek slechts voorbehouden aan centra met een grote mate van expertise in de interpretatie van de uitkomsten.

Aanbevelingen

Er is onvoldoende bewijs voor de waarde van een FDG-PET in de differentiatie tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme.

In uitzonderingsgevallen, namelijk wanneer diagnostische twijfel bestaat tussen ZvP en atypisch parkinsonisme, kan in centra met speciale expertise dit onderzoek als onderdeel van het diagnostische proces worden aangevraagd.

2.1.4. Accuraatheid van een MRI-scan

Hoe accuraat is een *Magnetic Resonance Imaging*-scan (MRI) in het onderscheiden van de ZvP versus atypisch parkinsonisme, in vergelijking met de klinische diagnose door een expert?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden zeven studies gevonden waarin met verschillende parameters de MRI-scans werden vergeleken tussen patiënten met de ZvP en patiënten met een atypisch parkinsonisme (MSA, PSP en corticobasale degeneratie (CBD)); het betreft hier studies bij geselecteerde groepen met een klinisch duidelijke diagnose.⁵¹⁻⁵³⁻⁵⁸ Deze vergelijkingen bestonden uit hypo-intensiteit van het putamen op T2-gewogen opnames, atrofie van het mesencefalon, putaminaal hyperintense rand (*putaminal rim*), hyperintensiteit in de pons (*hot cross bun sign*), en globale afwijkingen in de gehele hersenen.

De sensitiviteit en specificiteit varieerden enorm tussen de studies en er waren maar twee studies met bewijsklasse A2. Eén studie toonde aan dat bij 15% van de patiënten met de ZvP en 24% van de patiënten met PSP een abnormale T2 hypo-intensiteit van het posterolaterale putamen aanwezig was.⁵⁶ Drie andere studies toonden aan dat een abnormale hypo-intensiteit van het putamen differentieerde tussen de ZvP en MSA met een sensitiviteit van 87,5% en een specificiteit van 88,9%.^{54,55,57}

Er zijn geen studies gevonden waarin de accuraatheid van MRI in het onderscheiden van de ZvP versus atypisch parkinsonisme werd vergeleken met de klinische diagnose gesteld door een expert.

Conclusie

Niveau 2

Een T2-gewogen MRI van de hersenen kan in een gevorderd stadium van de ZvP behulpzaam zijn bij het differentiëren tussen de ZvP en andere vormen van atypisch parkinsonisme.

A2/B Schocke 2002, Righini 2002, Seppi 2003, Yekhelef 2003, Price 2004, Righini 2004, Paviour 2005, Bhattacharya 2002

Overige overwegingen

Bij patiënten met een verdenking op de ZvP kan een MRI-scan van de hersenen tevens van nut zijn om andere pathologie, zoals een ruimte-innemend proces, vasculaire laesies of een communicerende hydrocefalus uit te sluiten.

Een CT-scan van de hersenen heeft onvoldoende oplossend vermogen voor het beoordelen van specifieke afwijkingen aan onder meer de basale ganglia en de hersenstam die kunnen wijzen op een vorm van atypisch parkinsonisme. Wel is een CT-scan in staat om de aanwezigheid van een *normal pressure* hydrocefalus of matig tot ernstige wittestofafwijkingen te beoordelen. Ook voor deze indicaties is een MRI-scan van de hersenen echter superieur.

Aanbeveling

Bij elke patiënt met verdenking op de ZvP dient de behandelend specialist ten minste eenmaal een MRI-scan van de hersenen te laten verrichten om andere oorzaken voor een hypokinetisch-rigidesyndroom uit te sluiten, zoals vasculaire laesies, een communicerende hydrocefalus of een andere vorm van atypisch parkinsonisme.

2.1.5. Accuraatheid levodopa- en apomorfinetest als diagnostische challenge

Hoe accuraat zijn de acute levodopatest en de acute apomorfinetest in het onderscheiden van de ZvP versus atypisch parkinsonisme, in vergelijking met chronische levodopatoediening?

Wetenschappelijke onderbouwing

In één systematische review is het effect vergeleken tussen acute provocatietest met levodopa en apomorfine als diagnosticum.⁵⁹ Deze review omvatte 13 studies, waarvan vier studies met *de novo* Parkinsonpatiënten en negen studies waarbij de diagnose al bekend was (zowel de ZvP als atypisch parkinsonisme). In een tweede review – onderdeel van een consensusstatement over de rol van acute provocatietesten – onderzocht een panel van experts de evidentie van een acute apomorfineprovocatietest ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, diagnosestelling en therapeutisch beleid.⁶⁰

Twee studies toonden aan dat er geen significant verschil bestond in misclassificatie van de diagnose ZvP tussen een acute apomorfine-toediening en chronisch levodopagebruik,^{61,62} dit in tegenstelling tot een andere studie waarin wel een verschil tussen, in dit geval, acute levodopatoediening versus chronische levodopatoediening werd waargenomen ten gunste van chronische levodopatoediening ($p < 0,001$).⁶³

Bijwerkingen van apomorfine waren misselijkheid, braken, hypotensie en transpireren, dat voor sommige patiënten zodanig ernstig was dat ophoging van de dosering niet mogelijk was. Bijwerkingen van levodopaprovocatietesten bestonden voornamelijk uit misselijkheid en braken, maar deze waren veel lichter dan met apomorfine.

Conclusie

Niveau 3

Acute provocatietesten met levodopa of apomorfine hebben geen toegevoegde waarde ten opzichte van het klinische effect van chronische levodopatoediening om de ZvP te onderscheiden van atypisch parkinsonisme.

B Clarke 2000
C Rossi 2000, Albanese 2001

Overige overwegingen

De enige rol die de *challenge*-testen kunnen hebben, in het bijzonder die met apomorfine (gezien de korte absorptiehalfwaardetijd), is als therapeutische *challenge* (zie paragraaf 2.3.9., *Effectiviteit van apomorfine-injecties en -infusies in de gecompliceerde fase van de ZvP*).

Aanbeveling

Zie paragraaf 2.3.9., *Effectiviteit van apomorfine-injecties en -infusies in de gecompliceerde fase van de ZvP*.

2.1.6. Accuraatheid van presymptomatische biomarkers reuktest, obstipatie en Rapid Eye Movement (REM)-slaapgedragsstoornissen) in het voorspellen van de ZvP

Een REM-slaapstoornis wordt gekenmerkt door het verlies van spieratonie en de aanwezigheid van complex motorisch gedrag (het fysiek uitleven van je droom) tijdens de rem-slaap.⁶⁴ Patiënten vertonen zodoende onrustige motore activiteit in plaats van een fysiologische verslapping.

Subvraag 6a

Hoe accuraat is een objectieve reuktest in het presymptomatisch diagnosticeren van de ZvP?

Problemen met de reuk behoren tot de meest gangbare symptomen van de ZvP. Acht van de tien patiënten met de ZvP hebben een verminderde reuk (hyposmie); ze nemen de geuren minder scherp waar en verwarren geuren die op elkaar lijken. Een reuktest bestaat zowel uit detectie, identificatie alsook discriminatie van geuren.

Wetenschappelijke onderbouwing

Verlies van geur als een van de eerste tekenen van de ZvP is in een tweetal studies onderzocht. In één studie werd bij familieleden van patiënten met de ZvP met een verminderde reuk ¹²³I-β-CIT-SPECT-onderzoek verricht. Bij enkele familieleden met hyposmie werd een abnormale reductie in de binding van striatale dopaminetransporters gevonden. Tijdens een follow-upperiode van twee jaar ontwikkelde tien procent (4 van de 40) van de familieleden de ZvP.⁶⁵

In de tweede studie werden patiënten met hyposmie gedurende vier jaar vervolgd (n=30). Zeven procent ontwikkelde klinische symptomen kenmerkend voor de ZvP. Deze prevalentie ligt boven de prevalentie van de gemiddelde Europese bevolking (0,16%).⁶⁶

Conclusie

Niveau 3

Een verminderd reukvermogen is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van de ZvP.

C Berendse 2001, Ponsen 2004, Haehner 2007

Overige overwegingen

Recent is het verhoogde risico op het ontwikkelen van de ZvP geassocieerd met een hyposmie bevestigd in een populatiestudie.⁶⁷ Men dient zich er echter van bewust te zijn, dat hyposmie een veelvoorkomend verschijnsel in de algemene bevolking is en de prevalentie toeneemt bij een hogere leeftijd en bij mensen die roken. Daarom is het van belang om tevens te vragen naar een mogelijk familiale belasting van de ZvP. Zelfs in het geval van de combinatie van reukverlies en familiale belasting van de ZvP is het

echter op dit moment niet geïndiceerd aanvullende diagnostiek te verrichten naar de ZvP, daar er geen mogelijkheden zijn om neuroprotectieve behandeling te starten. Alleen bij klinische symptomen van de ZvP kan nadere diagnostiek en eventuele behandeling worden gestart. Het is daarom belangrijk deze patiënten over het verhoogde risico op de ZvP in te lichten, zodat bij het ontstaan van de eerste klinische symptomen nadere diagnostiek kan worden verricht.

Aanbeveling

Het vragen naar reukstoornissen, al dan niet in combinatie met een familiale belasting op de ZvP, behoren tot de standaard anamnese van de behandelend specialist, omdat dit potentiële patiënten met de ZvP kan identificeren.

Subvraag 6b

Hoe accuraat is de aanwezigheid van obstipatie in het presymptomatisch diagnosticeren van de ZvP?

Obstipatie komt frequent voor bij de ZvP als gevolg van een vertraagde gastro-intestinale motiliteit. Bij pathologisch onderzoek zijn er ook Lewy-lichaampjes gevonden in de plexus mesentericus, hetgeen een indicatie is voor een directe relatie tussen obstipatie en de ZvP.⁶⁸ Daarnaast zijn er aanwijzingen dat obstipatie een al zeer vroeg optredend symptoom kan zijn en als zodanig een voorspellende waarde zou kunnen hebben voor het krijgen van de ZvP.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd één studie gevonden waarin de frequentie van het voorkomen van de ZvP en het aantal darmbewegingen per dag werd onderzocht in een populatie van 6790 mannen gedurende 24 jaar.

Mannen met minder dan één darmbeweging per dag hadden een 2,7 maal verhoogd risico op het krijgen van de ZvP vergeleken met mannen die eenmaal per dag een darmbeweging hadden (95% CI: 1,2-16,9; $p=0,025$).⁶⁹

Conclusie

Niveau 3

De aanwezigheid van obstipatie is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van de ZvP.

C Abbot 2001

Overige overwegingen

Hoewel obstipatie frequent voorkomt in de presymptomatisch (premotorische) fase van de ZvP is dit een zeer frequent voorkomend symptoom in de algemene bevolking, waardoor het weinig specifiek is als diagnosticum bij de ZvP.

Subvraag 6c**Hoe accuraat is de aanwezigheid van REM-slaapgedragsstoornissen in het presymptomatisch diagnosticeren van de ZvP?**

REM-slaapgedragsstoornissen kunnen bij de ZvP en atypisch parkinsonisme voorkomen, zoals MSA en dementie met Lewy-lichaampjes. REM-slaapgedragsstoornissen kunnen voorafgaan aan de ZvP of al in de vroege fase van de ziekte aanwezig zijn.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is één retrospectieve studie waarin de incidentie van neurodegeneratieve aandoeningen bij patiënten met een REM-slaapgedragsstoornis is bestudeerd. Van de 44 patiënten met een REM-slaapgedragsstoornis ontwikkelden 20 patiënten (45%) een neurodegeneratieve aandoening, gemiddeld 11,5 jaar na het ontstaan van de REM-slaapgedragsstoornis.

De meeste patiënten ontwikkelden de ZvP (n=9), en enkele patiënten ontwikkelden dementie met Lewy-lichaampjes (n=6) en lichte cognitieve stoornissen geassocieerd met de ZvP (n=4). Eén patiënt ontwikkelde MSA.⁷⁰

Conclusie

Niveau 3

De aanwezigheid van REM-slaapgedragsstoornissen is geassocieerd met een verhoogde kans op neurodegeneratieve ziekten, waaronder de ZvP.

C Iranzo 2006

Overige overwegingen

Er zijn beperkte aanwijzingen uit retrospectief onderzoek dat wanneer er bij een persoon zonder de diagnose ZvP, een REM-slaapgedragsstoornis aanwezig is, al of niet gepaard met hyposmie of obstipatie, de kans op een neurodegeneratieve ziekte, zoals de ZvP, is vergroot.

Aanbeveling

Bij patiënten met een REM-slaap gedragsstoornis, al of niet in combinatie met hyposmie of obstipatie, moet de behandelend specialist alert zijn op de mogelijke ontwikkeling van de ZvP of een atypisch parkinsonisme (MSA of Lewy lichaampjes dementie).

2.1.7. Accuraatheid van transcraniële echografie

Wat is de aanvullende waarde van transcraniële echografie in het onderscheiden van ZvP versus atypisch parkinsonisme ten opzichte van de klinische diagnose, gesteld door een expert?

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee Duitse universiteitsklinieken werd een groep van 102 patiënten met de ZvP (55 mannen; 47 vrouwen; mediane leeftijd 67 jaar; mediane score op *Hoehn en Yahr*-schaal van 2), 34 patiënten met MSA (15 mannen; 19 vrouwen; mediane leeftijd 62 jaar; mediane score op *Hoehn en Yahr*-schaal van 4) en 21 PSP-patiënten (16 mannen en 5 vrouwen; mediane leeftijd 69 jaar; mediane score op *Hoehn en Yahr*-schaal van 4) met transcraniële echografie onderzocht. De ziekteduur van de geïncludeerde patiënten is niet vermeld. Degenen die de echo-intensiteitsmetingen verrichtten, waren geblindeerd voor de diagnose.

Een verhoogde echo-intensiteit (oppervlakte $>0,18-0,20 \text{ cm}^2$) van de substantia nigra werd bij 89% (78/88) van de patiënten met de ZvP, bij 25% (8/32) van de patiënten met MSA, en bij 39% (7/18) van de PSP-patiënten gevonden. De verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra aan één of twee zijdes had een positief- en negatiefvoorspellende waarde voor de diagnose ZvP van respectievelijk 0,83 en 0,78. Anderzijds was de echo-intensiteit van de nucleus lentiformis slechts bij 10% (10/102) van de patiënten met de ZvP verhoogd in tegenstelling tot 72% (23/32) bij de patiënten met MSA en 72% (13/18) bij de PSP-patiënten met een positief- en negatiefvoorspellende waarde voor de diagnose atypisch parkinsonisme van respectievelijk 0,78 en 0,84. De verschillen in verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra van de groep patiënten met de ZvP enerzijds en die van beide vormen van atypische parkinsonisme anderzijds waren volgens de Kruskal-Wallistest significant ($p < 0,001$). Hetzelfde geldt voor de verschillen in echo-intensiteit van de nucleus lentiformis. Er werden geen statistisch significante correlaties (Pearson- and Spearman-correlatiecoëfficiënt) gevonden tussen de ernst van de ziekte (score op *Hoehn en Yahr*-schaal) in de groep patiënten met de ZvP en de mate van echo-intensiteit. Of er zulke correlaties in de andere patiëntengroepen bestonden werd niet vermeld.⁷¹

In 2007 werd een studie gepubliceerd waarbij 80 patiënten met de ZvP (61 mannen en 19 vrouwen; gemiddeld 69,8 jaar oud, met een relatief lang ziekteduur van 6,8 jaar), 30 patiënten met vasculair parkinsonisme (22 mannen en 8 vrouwen; gemiddeld 73,4 jaar oud en een ziekteduur van 1,3 jaar) en 60 controlepatiënten (43 mannen en 17 vrouwen; gemiddeld 68,3 jaar oud) werden onderzocht om met behulp van transcraniële echografie verschillen in verhoogde echo-intensiteit van substantia nigra en intracraniële hemodynamica (stroomsnelheid en pulsariteit-index) vast te stellen. De diagnose ZvP werd gesteld aan de hand van de Gelb-criteria.²⁸ De diagnose vasculair parkinsonisme werd vastgesteld op basis van de volgende criteria: 1) een hypokinetisch-rigidesyndroom; 2) geschiedenis van twee of meer vasculaire risicofactoren voor een beroerte; 3) aanwijzingen voor vasculaire laesies op grond van beeldvormend onderzoek; 4) geen, minimale of onvoldoende respons op levodopa.

Degenen die de echometingen verrichtten waren geblindeerd voor de diagnose en eventuele andere onderzoeken. De betrouwbaarheid van de transcraaniële echografie was goed, hetgeen bleek uit een intrabeoordelaars *intraclass correlatiecoëfficiënt* (ICC) van 0,98 en een interbeoordelaars ICC van 0,98. Bij de patiënten met de ZvP kwam een verhoogde echo-intensiteit significant meer voor: 83,8% versus 20% bij patiënten met vasculair parkinsonisme versus 5% bij controlepatiënten ($p < 0,001$ volgens chikwadrotoets). De onderzoekers hanteerden een afkapwaarde van $0,24 \text{ cm}^2$ voor verhoogde echo-intensiteit. Bij patiënten met de ZvP was verhoogde echo-intensiteit geassocieerd met ernst en duur van de ziekte. Bij 66,7% van de patiënten met vasculair parkinsonisme werden vasculaire abnormaliteiten waargenomen. Bij slechts 5% van de patiënten met de ZvP was hiervan sprake. De gemiddelde pulsatiliteitindex was significant hoger bij patiënten met vasculair parkinsonisme dan bij patiënten met de ZvP. Wat stroomsnelheid betreft werden geen significante verschillen tussen patiënten met de ZvP, patiënten met vasculair parkinsonisme en controlepatiënten gevonden.⁷²

Conclusie

Niveau 2

Transcraaniële echografie van de substantia nigra, de nucleus lentiformis en onderzoek met behulp van transcraaniële echografie naar vasculaire abnormaliteiten kan behulpzaam zijn bij het differentiëren tussen de ZvP enerzijds en multiële systeematrofie, progressieve supranucleaire verlamming en vasculair parkinsonisme anderzijds.

B Tsai et al 2007; Behnke et al 2005

Overige overwegingen

Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing en diagnostische accuraatheid om transcraaniële echografie als standaard diagnosticum bij de differentiële diagnose van de ZvP in de klinische praktijk te implementeren. De uitvoering van de transcraaniële echografie is deels afhankelijk van de ervaring van de onderzoeker. Daarnaast moet rekening worden gehouden met het feit dat ongeveer 10% van de mensen een voor echo ondoorgankelijk temporaal botvenster heeft, waardoor de transcraaniële echografie niet uit te voeren is. Slechts bij diagnostische twijfel tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme kan, bij voldoende ervaring met deze technieken en de interpretatie van de resultaten, transcraaniële echografie worden overwogen. Het heeft daarom de voorkeur hierover lokaal of regionaal afspraken te maken, zodat de kennis en expertise met de techniek wordt gebundeld. Ervaring is hierbij belangrijker dan de specifieke achtergrond van de onderzoeker.

Aanbeveling

Indien er voldoende ervaring is met het uitvoeren en interpreteren van transcraaniële echografie bij patiënten met een hypokinetisch-rigidesyndroom kunnen medisch specialisten dit onderzoek aanvragen ter differentiatie van de ZvP en atypisch parkinsonisme.

2.1.8. Genetische diagnostiek

Wat is de bijdrage van genetische testen bij het diagnosticeren van de ZvP en vormen van atypisch parkinsonisme in vergelijking met de klinische diagnose door een expert?

Er zijn zes genen geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor een monogenetische vorm van de ZvP met ofwel een autosomaal dominante ofwel een autosomaal recessieve overerving. Daarnaast zijn er meerdere loci beschreven die zijn geassocieerd met een genetische vorm van de ZvP. Uit internationale literatuur blijkt echter dat bij minder dan 5-10% van de patiënten de ZvP wordt veroorzaakt door mutaties in één van deze genen. De waarschijnlijkheid dat een patiënt een in aanleg genetische variant van de ZvP heeft, is groter bij een lage debuutleeftijd (<45 jaar) en een positieve familieanamnese.

Voor diagnostische doeleinden is tegenwoordig mutatieanalyse mogelijk van LRRK2(PARK8), SNCA (PARK1 of -4), Parkin (PARK2), PINK1(PARK6), DJ-1(PARK7) en ATP13A2(PARK9). Bij een autosomaal recessieve familieanamnese en een lage debuutleeftijd is de kans op het vinden van een Parkin-mutatie ongeveer 50%. Bij een vroeg-beginnend parkinsonisme met een negatieve familieanamnese is de kans op het vinden van deze mutatie slechts 10-20%. Wereldwijd wordt bij 5-20% van de patiënten met de ZvP en een autosomaal dominante familieanamnese de LRRK2-mutatie gevonden. Deze mutatie komt ook voor bij 1-2% van de patiënten met een negatieve familieanamnese. Er zijn geen gegevens bekend over het voorkomen deze mutatie in Nederland. Veel wetenschappelijk onderzoek vindt plaats naar het identificeren van genetische varianten die niet direct pathogeen zijn voor ZvP, maar wel het risico op het krijgen van ZvP verhogen.^{73,74}

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn enkele reviews over genetische diagnostiek bij de ZvP. Het risico op het krijgen van een resultaat met een onduidelijke klinische betekenis is groot. Genetische diagnostiek dient te worden overwogen indien sprake is van een atypisch fenotype waarbij een monogenetische variant van de ZvP in de differentiaaldiagnose staat. Indien genetische diagnostiek wordt ingezet, dient de patiënt goed te worden voorgelicht in een daarvoor gespecialiseerd centrum.⁷⁵

Er zijn geen studies gevonden naar de bijdrage van genetische testen bij het diagnosticeren van de ZvP en vormen van atypisch parkinsonisme in vergelijking met de klinische diagnose door een expert, die voldeden aan de inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau 4

Genetische diagnostiek bij verdenking op de ZvP dient alleen te worden overwogen bij jonge patiënten (<40 jaar) met een atypisch fenotype waarbij een monogenetische variant van de ZvP in de differentiaaldiagnose staat.

D Zintzaras 2005

Overige overwegingen

Hoewel de wetenschappelijke kennis op het gebied van genetica bij de ZvP de laatste jaren enorm is toegenomen, is de kennis op dit gebied nog onvolledig. Het is zeer waarschijnlijk dat nog meer mutaties en genen zijn betrokken bij de ZvP die tot op heden niet zijn geïdentificeerd.

In een enkel geval kan genetische diagnostiek behulpzaam zijn bij de differentiatie tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme. Genetische diagnostiek kan ook worden verricht voor wetenschappelijke doeleinden. Genetische diagnostiek moet echter niet enkel uit academische interesse worden ingezet. De aan- of afwezigheid van specifieke mutaties bij patiënten met de ZvP heeft momenteel nog geen consequenties voor de klinische praktijk. Aan de patiënt en zijn familie kan tot op heden geen individuele genetische counseling worden aangeboden, aangezien onder meer de patronen van overerving en de penetrantie nog onduidelijk zijn. Ook moet wetenschappelijk onderzoek de relevantie van het hebben van slechts één mutatie in een recessief gen nog vaststellen.

Aanbevelingen

Over het algemeen wordt het uitvoeren van genetisch onderzoek door de neuroloog of klinisch-geneticus naar de aan- of afwezigheid van specifieke mutaties bij patiënten met de ZvP niet aangeraden, aangezien de uitslag van dit onderzoek geen consequenties heeft voor de klinische praktijk en individuele genetische counseling tot op heden niet goed mogelijk is.

Bij diagnostische twijfel tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme waarbij andere vormen van diagnostisch onderzoek geen uitsluitel geven én waarbij sprake is van een lage debuutleeftijd, kan de klinisch-geneticus of neuroloog genetische diagnostiek verrichten.

2.1.9. Volgorde bepaling van diverse onderzoeken

Welke onderzoeken en in welke volgorde zijn het meest accuraat voor het tijdig en juist onderscheiden van de ZvP versus atypische vormen van parkinsonisme?

Conclusie

Niveau 4

Er zijn geen grote vergelijkende studies gevonden waarin het effect van verschillende volgorden van diagnostische modaliteiten op het tijdig en juist stellen van de diagnose ZvP is onderzocht.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Er bestaat een palet van aanvullende diagnostische mogelijkheden om te differentiëren tussen de ZvP en atypisch parkinsonisme. Deze situatie kan bij het eerste bezoek aan de neuroloog maar ook verder in het ziektebeloop aan de orde komen.

De hierna gepresenteerde onderzoeken kunnen bijdragen aan het stellen van een juiste diagnose ZvP. De keuze welk onderzoek op een bepaald moment het meest geschikt is, zal afhangen van de complexiteit en het beloop van de klinische verschijnselen en van de mogelijkheden die lokaal aanwezig zijn om deze onderzoeken uit te voeren.

Bij het stellen van de initiële diagnose:

1. beoordeel de klachten en verschijnselen aan de hand van de *UKPDS Brain Bank Criteria* voor de ZvP;
2. maak eenmaal een MRI-scan van de hersenen in het begin ter uitsluiting van andere oorzaken van parkinsonisme;
3. bij twijfel over de aanwezigheid van een hypokinetisch-rigidesyndroom kan een DAT-SPECT-scan worden verricht die ook kan differentiëren tussen een essentiële tremor en een tremor ten gevolge van de ZvP. Een DAT-SPECT kan niet differentiëren tussen de ZvP en MSA, PSP of CBD;
4. bij patiënten met een debuutleeftijd van de klachten voor het 50^e levensjaar moet worden gescreend op de ziekte van Wilson.

Bij klinische twijfel tijdens het ziektebeloop:

- bij twijfel tussen de ZvP of atypisch parkinsonisme kan een herhaling van een MRI-scan, een FDG-PET-scan of een IBZM-SPECT-scan worden overwogen;
- bij twijfel tussen dementie in het kader van de ZvP (of een dementie met Lewy-lichaampjes) en de ziekte van Alzheimer kan een DAT-SPECT-scan worden overwogen;
- bij verdenking op MSA kan aanvullend autonoom functieonderzoek worden verricht;
- bij verdenking op PSP kan aanvullend een elektronystagmogram worden verricht;
- ter nadere differentiatie tussen ZvP en atypisch parkinsonisme kan ook een neuropsychologisch onderzoek zeer zinvol zijn. Enerzijds om te bepalen of er cognitieve stoornissen zijn, en indien aanwezig, in welke mate en in welk cognitief domein. Dit kan differentiëren tussen bijvoorbeeld MSA en PSP omdat patiënten met MSA in principe geen cognitieve stoornissen hebben en patiënten met PSP onder andere disexecutieve stoornissen hebben.

Bij persisterende klinische twijfel tijdens het ziektebeloop kunnen de volgende onderzoeken eveneens worden overwogen, maar deze hebben geen plaats in de routine work-up van patiënten met parkinsonisme en dienen daarom alleen te worden toegepast in de landelijke Parkinson Expertise Centra (voor meer informatie, zie hoofdstuk 4, *Transmurale netwerkbeschrijving*, aanbevelingen 2-3a en 2-3b):

- om te differentiëren tussen de ZvP en dementie met Lewy-lichaampjes (DLB) enerzijds, en MSA of PSP anderzijds kan een cardiale meta-io-benzyl-guanidine(MIBG)-scan

worden uitgevoerd. Bij patiënten met de ZvP of DLB kan al in een vroeg stadium een verminderde hart-mediastinumratio worden gevonden. Bij gezonde personen en bij patiënten met MSA en PSP is deze ratio niet afwijkend;⁷⁶⁻⁷⁹

- bij twijfel tussen MSA en de ZvP kan een naald-EMG van de anale sfincter worden overwogen. Dit onderzoek is vaak afwijkend bij patiënten met MSA en kan daarmee differentiëren tussen MSA en de ZvP. De uitslag van dit onderzoek hoeft bij patiënten met MSA in de vroege fase echter nog niet afwijkend te zijn. Bovendien kan bij dit onderzoek bij patiënten met de ZvP in de latere fase afwijkende waarden worden gevonden.⁸⁰ De gerapporteerde positief- en negatiefvoorspellende waarde voor dit onderzoek bij patiënten met MSA is respectievelijk 75,9 en 93,3%;⁸¹
- om te differentiëren tussen MSA en ZvP kan met behulp van clonidine een groei-hormoonstimulatietest worden verricht. Sommige studies rapporteren een verminderde GH-piekrespons bij patiënten met MSA ten opzichte van gezonde personen en patiënten met de ZvP;⁸²
- ter differentiatie van patiënten met een combinatie van motorische verschijnselen en cognitieve stoornissen, bijvoorbeeld dementie met Lewy-lichaampjes of vasculair parkinsonisme ten opzichte van een idiopathische ZvP, kan elektroencefalografie (EEG) van waarde zijn, omdat dit afwijkingen laat zien die correleren met de aanwezigheid van cognitieve stoornissen.⁸³

Aanbeveling

Bij het stellen van de initiële diagnose is er geen hulponderzoek dat op betrouwbare wijze onderscheid kan maken tussen de ziekte van Parkinson en atypisch parkinsonisme. Ter uitsluiting van de kleine kans op structurele afwijkingen in cerebro wordt aanbevolen een MRI-scan van de hersenen te laten verrichten, zeker bij de aanwezigheid van atypische kenmerken. Bij twijfel dient verwijzing naar een van de landelijke expertisecentra (zie hoofdstuk 4, *Transmurale Netwerkbeschrijving*, aanbevelingen 2-3a en 2-3b) te worden overwogen. Laboratoriumonderzoek is niet geïndiceerd, tenzij de klachten optreden voor het 50^e levensjaar, dan screenen op de ziekte van Wilson.

2.1.10. Wat is de optimale follow-upfrequentie ter controle van de diagnose ZvP?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er bestaan geen publicaties die deze vraag als onderwerp hadden.

Conclusie

Niveau 4

Er zijn geen gegevens die de optimale follow-upfrequentie van patiënten met de ZvP kunnen onderbouwen.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor de optimale frequentie van de follow-up na het stellen van de diagnose ZvP, moet dit worden gebaseerd op klinische praktijkervaring. Bij patiënten met lichte symptomen die wellicht zelfs nog geen behandeling ontvangen, kan follow-up ter controle van de diagnose en de behoefte aan behandeling infrequent zijn (elke 6-12 maanden). Als de behandeling eenmaal is gestart, en het functioneren niet meer stabiel is, dient de frequentie van de follow-up toe te nemen (ten minste eens per twee tot vier maanden) om de reactie op de medicatie vast te stellen en eventueel om de diagnose te heroverwegen. Daar geen enkele patiënt met de ZvP identiek is, zijn algemene richtlijnen met betrekking tot de follow-upfrequentie van patiënten met de ZvP niet klinisch bruikbaar. Bij elke nieuwe klacht of ingestelde therapie zal de controlefrequentie individueel moeten worden bepaald en aangepast. Een deel van deze controleafspraken kunnen telefonisch plaatsvinden. De Parkinsonverpleegkundige kan hierbij ondersteuning bieden.

Aanbeveling

Patiënten met de ZvP dienen, afhankelijk van de ziekte-ernst en -progressie, ten minste elke zes tot 12 maanden te worden gezien door een specialist met expertise op het gebied van bewegingsstoornissen. Tijdens deze follow-upafspraken wordt onder meer het effect van de therapie geëvalueerd en de eventueel aanwezige comorbiditeit geanalyseerd. Bij het starten van nieuwe medicatie of indien zich veranderingen in het klinisch beeld voordoen, moet de frequentie van de follow-upafspraken worden verhoogd tot minstens eens per twee tot vier maanden.

2.1.11. Wat is de waarde van neuropsychologisch onderzoek bij de ZvP?

Cognitieve achteruitgang en de ZvP

Cognitieve achteruitgang wordt veel gezien bij patiënten met de ZvP. Het risico op het ontwikkelen van cognitieve achteruitgang neemt met de leeftijd en ziekteduur toe. Het cognitief verval heeft vaak consequenties voor het kunnen uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven (ADL), gedrag en psychisch functioneren.

In een meta-analyse werd onderzocht in welke mate niet-dementerende patiënten met de ZvP ($n=901$) cognitief achteruitgaan gedurende een periode van gemiddeld 2,5 jaar. In deze meta-analyse werden alleen studies opgenomen waarin de diagnose ZvP was gesteld conform de *UKPDS Brain Bank Criteria* en patiënten geen klinische tekenen van dementie toonden bij aanvang van de studie. De gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerde patiënten bedroeg bijna 65 jaar met een gemiddelde ziekteduur van ongeveer acht jaar. De motorische beperkingen waren matig tot ernstig. Voor vijf uitkomstmaten (verbaal vermogen, spreekvaardigheid, mentale flexibiliteit, aandacht en verwerkings-snelheid) was van een verwaarloosbare achteruitgang sprake (effectgrootte $[d] < 0,10$). Voor algemeen cognitief vermogen, visueel-constructief vermogen en geheugen was er sprake van een kleine, maar significante achteruitgang (effectgrootte $[d] < 0,50$; $p < 0,05$).

Relatief veel patiënten werden in gespecialiseerde poliklinieken gezien en zijn als een selecte groep te beschouwen, doordat patiënten bij aanvang van de studie geen cognitief verval mochten tonen. Dit heeft waarschijnlijk tot een selectiebias geleid waarbij patiënten met een gunstigere prognose zijn geïncludeerd, omdat de gemiddelde ziekte-duur van de patiënten al acht jaar was. Dit bemoeilijkt extrapolatie van de uitkomsten naar de ‘gemiddelde’ patiënt met de ZvP. Verder werden in de meeste studies geen maatregelen genomen om het ‘oefeneffect’ van herhaald afnemen van dezelfde test te elimineren of te reduceren.⁸⁴

In een andere studie van Muslimovic et al. ondergingen 115 patiënten met *de novo* ZvP en 70 gezonde controlepersonen uitgebreid neuropsychologisch onderzoek waarin onder meer psychomotorische snelheid, aandacht, taal, geheugen, executieve en visuospatieële functies werden onderzocht. Patiënten met *de novo* ZvP behaalden op diverse testen significant slechtere scores ten opzichte van de controlepersonen. Deze verschillen waren het grootst bij testen op het gebied van executieve functies, geheugen en psychomotore snelheid. Bij 24% van de patiënten met *de novo* ZvP was sprake van een onvoldoende score op ten minste drie neuropsychologische tests en voldeden daarmee aan de criteria voor *cognitively impaired*. Het krijgen van de ZvP op latere leeftijd lijkt een onafhankelijk risicofactor te zijn voor het optreden van cognitief verval.⁸⁵

Het is een bekend gegeven dat de score op verschillende cognitieve taken ook kunnen worden beïnvloed door stemmingsproblemen, zoals depressieve klachten (1-4).⁸⁶⁻⁸⁹ Bij de beoordeling van cognitieve klachten dient hiermee rekening te worden gehouden.

Conclusie

Niveau 3

Cognitieve functiestoornissen kunnen al vanaf het begin van de ZvP aanwezig zijn.

B/C Muslimovic et al, 2007

Dementie bij de ZvP

48-80% van de patiënten met de ZvP zullen op den duur een vorm van dementie ontwikkelen. De dementie die vaak optreedt tijdens de latere stadia van de ZvP, wordt gekenmerkt door stoornissen in de aandacht, de uitvoerende functies en de visueel-ruimtelijke functies. De aandachtsstoornissen kunnen van dag tot dag of in de loop van één dag fluctueren. De geheugenfuncties zijn meestal slechts betrekkelijk licht gestoord en de taal-functies zijn grotendeels intact.⁹⁰ Neuropsychiatrische symptomen komen vaak voor. Het gaat daarbij vooral om depressie en apathie, maar minder vaak om wanen of hallucinaties. Deze zijn echter niet obligaat voor de diagnose. Dementie gaat gepaard met een verminderd kwaliteit van leven voor zowel de patiënten met de ZvP als hun directe omgeving.

In 2007 heeft een *Task Force*, georganiseerd door de *Movement Disorder Society*, criteria opgesteld voor het diagnosticeren van dementie bij de ZvP (zie Appendix 1). De *Task Force* heeft op basis van een niet-systematisch literatuuronderzoek en praktijkervaring,

aanbevelingen opgesteld voor een aantal korte screeningstesten om dementie bij patiënten met de ZvP (PDD) te diagnosticeren.

De *MDS Task Force* stelt dat uiteraard de diagnose PDD pas kan worden gesteld als er eerder volgens de *UK Brain Bank Criteria* de diagnose ZvP is gesteld. Vervolgens dient er sprake te zijn van globale cognitieve achteruitgang waarvoor als norm een *Mini Mental State Examination* (MMSE) <26 wordt aangehouden, voor patiënten jonger dan 80 jaar die ten minste 10 jaar onderwijs hebben gehad. De cognitieve stoornissen dienen wel een impact op het ADL te hebben. Bij een afwijkende MMSE-score moeten vier cognitieve domeinen worden getoetst: de aandacht, de uitvoerende functies, de visuospatieële functies en het geheugen. Voor de diagnose PDD moeten er in ten minste twee domeinen afwijkingen zijn. Aandacht wordt getest met de *serial sevens* van de MMSE (is dus al gebeurd) of met het opzeggen van de maanden achterstevoren. Uitvoerende functies worden getest met een *fluency* opdracht (namelijk in één minuut zoveel mogelijk woorden opnoemen die met een 's' beginnen) of met de kloktekening (waarbij alle cijfers moeten zijn getekend en de wijzers op 10 over 2 moeten worden gezet). Visuospatieel functioneren wordt getoetst met de MMSE-pentagons, en het geheugen met het onthouden van drie woorden (eveneens een MMSE-item). Deze testen kunnen door iedere clinicus met weinig specifieke kennis van neuropsychologische tests worden toegepast in relatief weinig tijd.⁹¹ De voorgestelde afkapwaarden voor bovengenoemde testen zijn:

- maanden van achter naar voren opnoemen: twee of meer maanden weggelaten, incorrecte volgorde van de maanden, of niet in staat de test in 90 seconden te voltooien;
- terugtellen met 7: ten minste twee incorrecte antwoorden;
- *Word fluency*: negen woorden of minder in één minuut;
- kloktekenen: niet in staat de getallen van de klok correct te positioneren of de wijzers van de klok correct te tekenen;
- MMSE-pentagons: geen twee overlappende vijfhoeken;
- onthouden van drie woorden: ten minste één ontbrekend woord.

De werkgroep stelt hierbij echter een kanttekening. De MMSE is te weinig sensitief voor het vaststellen van cognitieve functiestoornissen en dementie bij de ZvP.^{91,92} Dit is te verhelpen door een hoger afkappunt te kiezen dan het gebruikelijke, namelijk 25/26 in plaats van 23/24.⁹¹ Dit gaat echter ten koste van de specificiteit. Daarom verdient het de voorkeur een Parkinsonspecifiek instrument voor screening op dementie te gebruiken, alhoewel niet aanbevolen door de *MDS Task Force*. De werkgroep beveelt voor dit doel de *SCales for the Outcome of PARKinson's disease COGNition* (SCOPA-COG) aan.^{93,94} Deze schaal is geconstrueerd voor gebruik bij de ZvP en is gevalideerd en genormeerd voor verschillende taalgebieden. De SCOPA-COG is te verkrijgen via www.scopa-propark.eu. Indien na screening met de SCOPA-COG (of de MMSE) nog twijfel bestaat over de aan- of afwezigheid van cognitieve functiestoornissen of over de aard of ernst ervan, dan verdient het aanbeveling een neuropsychologisch onderzoek te doen. Ten slotte kan de aanwezigheid van een gedragsstoornis, zoals visuele hallucinaties, wanen, apathie, excessieve slaperigheid overdag, angst of depressie de diagnose PDD verder ondersteunen.

Depressie bij de ZvP

Depressie bij de ZvP wordt veroorzaakt door een complexe interactie van multiple interacterende beschermende factoren en risicofactoren, waaronder genetische constitutie, comorbiditeit, blootstelling aan toxische bestanddelen, psychologische en sociale factoren. Biologische en pathologische processen die een rol spelen in dit proces zijn onder meer de neurodegeneratieve processen van mesolimbische en mesocorticale dopaminerge projecties en degeneratie van het ventraal tegmentum.⁹⁵⁻⁹⁷ De ZvP is daarbij slechts één van de vele mogelijke risicofactoren en niet de enige oorzaak voor het ontstaan van depressie.

De prevalentie van depressie bij patiënten met de ZvP is moeilijk exact aan te geven, daar symptomen van een depressie overlappen met symptomen van de ZvP zelf, zoals in het geval van motorische vertraging, mimiekarmoede en bradyfrenie. Geschat wordt dat een depressieve stoornis (*major depression*) voorkomt bij 17%, *minor* depressie bij 22% en dysthymie bij 13% van de patiënten met de ZvP. Klinisch relevante depressieve symptomen, ongeacht de diagnose, komt voor bij 35% van de patiënten met de ZvP.⁹⁸ Meestal begint een depressie tijdens het beloop van de ziekte, maar in 9% van de gevallen is een depressie aanwezig (geweest) voordat de diagnose ZvP is gesteld, veelal in de laatste drie jaar voor het stellen van de diagnose.⁹⁹

Er blijkt er samenhang te zijn tussen symptomen van depressie en cognitieve stoornissen. In een cohort van 173 patiënten met de ZvP voldeed 40% hiervan aan de criteria van een *minor* of *major* depressie. Binnen deze twee groepen voldeed respectievelijk 62% en 53% van de patiënten aan de diagnose dementie, wat daarmee ongeveer tweemaal zo vaak voorkwam vergeleken met de groep patiënten zonder depressie.¹⁰⁰

De DSM-IV-TR-criteria voor depressie zijn in een appendix vermeld (*Appendix 5*).

Conclusie

Niveau 4	De diagnose PDD berust op de volgende basiskenmerken: 1. de diagnose ZvP, conform de <i>UKPDS Brain Bank Criteria</i>; 2. progressieve cognitieve stoornissen; 3. beïnvloeding van het dagelijks functioneren door de cognitieve stoornissen; 4. de cognitieve stoornissen bestaan in ten minste twee van de vier domeinen (geheugen, aandacht, executieve functies en visuospatiale functies). Een gedragsstoornis is niet obligaat voor de diagnose PDD, maar de aanwezigheid van ten minste een gedragsstoornis (zoals visuele hallucinaties, wanen, agitatie, excessieve slaperigheid overdag, depressie, angst of apathie) maakt de diagnose PDD waarschijnlijker. D <i>Dubois et al 2007, Emre et al 2007</i>
----------	--

Overige overwegingen

In de klinische praktijk zal de behandelend arts vaak worden geconfronteerd met patiënten met de ZvP die klagen over cognitieve problemen zoals een verminderd geheugen, moeite met het logisch plannen of het omgaan met dubbeltaken. Deels zal dit te maken hebben met mentale traagheid en een verminderd concentratievermogen door moeheid, slaapstoornissen en andere psychische en fysieke klachten geassocieerd met ZvP, of met bijwerkingen van de medicatie. Een groot deel van de patiënten met de ZvP zal echter gedurende het ziektebeloop cognitief verval tonen als rechtstreeks gevolg van het neurodegeneratieve proces. Daarnaast zijn subtiele cognitieve defecten (visuospatieële disfunctie en executieve stoornissen) al vroeg in het beloop detecteerbaar met specifiek neuropsychologisch onderzoek. Het risico op het ontwikkelen van een dementie is substantieel en het risico neemt toe met het stijgen van de leeftijd en bij een langere ziekteduur.

Aangezien blijkt dat ook bij *de novo* patiënten met de ZvP al cognitieve stoornissen kunnen optreden, dient screening van de cognitie op indicatie plaats te vinden bij alle patiënten met de ZvP. Een cognitieve screening kan in eerste instantie door de behandelend specialist worden uitgevoerd. Voor het volledig testen van cognitieve functies is uitgebreid neuropsychologisch onderzoek nodig. Het resultaat van het neuropsychologisch onderzoek kan directe consequenties hebben voor de behandeling, bijvoorbeeld ten aanzien van de keuze voor bepaalde medicijnen met een specifiek bijwerkingpatroon of ten aanzien van het leervermogen bij het voorschrijven van een paramedische interventie. Soms wordt cognitieve achteruitgang en dementie veroorzaakt door een potentieel behandelbare aandoening, zoals diabetes mellitus, hypothyreoïdie, elektrolytstoornissen, vitaminedeficiënties, cardiovasculaire aandoeningen en medicatie. Daarnaast kan er sprake zijn van cognitief verval in het kader van een co-existente depressie. Alvorens cognitieve achteruitgang aan de ZvP wordt toegeschreven, dient adequate diagnostiek naar potentieel behandelbare aandoeningen te worden verricht, conform CBO-richtlijn ‘*Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie*’.¹⁰¹

Diagnostiek depressie

Bij de diagnostiek van depressie wordt aanbevolen de patiënt met de ZvP in de *on*-fase te zien. Hierbij kan worden gebruikgemaakt van diverse gevalideerde depressieschalen. De *Hamilton Depression Scale* (HAM-D) en de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) worden door de behandelend arts afgenomen. Deze schalen zijn, bij aangepaste afkapwaarden, goed te gebruiken voor screening en ernstmeting, inclusief het meten van verandering tijdens de behandeling. De *Beck Depression Inventory* (BDI) is een vragenlijst die de patiënt zelf invult. Deze kan ook, eveneens bij aangepaste afkapwaarden, worden gebruikt voor screening en ernstmeting, inclusief het meten van verandering tijdens de behandeling. De *Geriatric Depression Scale* (GDS) kan worden gebruikt bij de screening, maar wordt niet aanbevolen te gebruiken voor ernstmeting of het meten van verandering tijdens de behandeling. Bij de diagnostiek van depressie wordt, de aanbevelingen van de MDS volgend, gepleit voor een inclusieve benadering.^{102,103} Hierbij tellen alle overlappende symptomen ook mee voor de diagnose depressie. Dat heeft twee

voordelen: het doet het meest recht aan depressie als syndroomdiagnose en anderzijds leidt het tot meer inter-beoordelaarbetrouwbaarheid.^{102,103}

Indien diagnostische twijfel bestaat, indien er sprake is van suïcidaliteit, geen reactie op antidepressiva of indien zich andere moeilijkheden voordoen bij de behandeling van een depressie, is het raadzaam een psychiater te consulteren.

Aanbevelingen

Patiënten met de ZvP met een verdenking op cognitieve achteruitgang dienen te worden onderzocht door de behandelend specialist met behulp van een eenvoudige screening van de vier hoofddomeinen van cognitie: geheugen, aandacht, visuospatieële functies en executieve vaardigheden (voor praktische aanwijzingen: zie tekst onder 'Dementie bij de ZvP').

Een volledig neuropsychologisch onderzoek door een klinisch neuropsycholoog dient alleen door de behandelend specialist te worden aangevraagd, indien evidente klinische klachten aanwezig zijn terwijl de screening geen duidelijke afwijkingen laat zien, of indien diagnostische twijfel bestaat over de differentiële diagnose (dat wil zeggen de ZvP versus een atypisch parkinsonisme).

Indien sprake is van cognitieve achteruitgang dient de behandelend specialist onderzoek in te zetten naar alle potentieel behandelbare aandoeningen die de cognitieve achteruitgang (mede) kunnen veroorzaken. Hierbij dient hij gebruik te maken van beeldvorming en aanvullend laboratoriumonderzoek, conform de CBO-richtlijn '*Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie*'.¹⁰¹

Depressieschalen die kunnen worden gebruikt bij de diagnostiek van depressie bij een patiënt met de ZvP zijn de:

- *Hamilton Depression Scale*;
- *Montgomery-Åsberg- Depression Rating Scale*;
- *Beck Depression Inventory*;
- *Geriatric Depression Scale*.

Het wordt aanbevolen de patiënt met de ZvP bij de diagnostiek van depressie in de on-fase te zien.

Indien diagnostische twijfel bestaat of indien zich moeilijkheden bij de behandeling van depressie voordoen, dient een psychiater te worden geconsulteerd.

2.2. Medicamenteuze behandeling van de motorische symptomen in de ongecompliceerde fase van de ZvP

De behandelingsmogelijkheden voor de motorische symptomen bij patiënten met de ZvP bestaan uit paramedische, medicamenteuze en neurochirurgische interventies. Tot dusver bestaan er geen curatieve of bewezen effectieve neuroprotectieve behandelingen. Het doel van de medicamenteuze behandeling is te bereiken dat de patiënt optimaal functioneert. Het moment waarop wordt besloten te starten met symptomatische farmacotherapie hangt af van de functiebeperkingen die de patiënt ten gevolge van de motorische symptomen van de ziekte ervaart, zoals hypokinesie, rigiditeit, tremor en gestoorde houdingsreflexen. Daarnaast kunnen ook niet-motorische symptomen, zoals depressie of dementie, een reden zijn te starten met symptomatische farmacotherapie.

In deze richtlijn wordt bij de bespreking van de verschillende symptomatische farmacologische therapieën van de ZvP een onderverdeling gemaakt in een ongecompliceerde fase van de ZvP en een gecompliceerde fase van deze ziekte:

- ongecompliceerde fase van de ZvP: patiënten met een *de novo* ZvP of patiënten met een stabiele ZvP die functiebeperkingen ervaren en daarom behandeling behoeven. Hierbij wordt zoveel mogelijk naar monotherapie gestreefd;
- gecompliceerde fase van de ZvP: dit betreft patiënten die motorische complicaties hebben ontwikkeld. Deze complicaties kunnen worden verminderd door behandeling met adjuvante medicatie.

In de meeste studies wordt de mate van effectiviteit van de farmacologische behandeling gemeten met de *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) (Engelstalige versie beschikbaar via http://www.movementdisorders.org/publications/rating_scales/mds_updrs.pdf). Dit is een multidimensionale schaal bestaande uit zes secties: sectie I omvat cognitie, stemming en gedrag, sectie II ADL, sectie III motoriek, sectie IV de complicaties van therapie, sectie V de *Hoehn en Yahr*-classificatie en sectie VI de *Schwab and England* ADL-schaal. Hierbij wordt de score behaald in sectie III of de gezamenlijke score van sectie I, II en III van de UPDRS meestal als uitkomstmaat gebruikt.

De standaard symptomatische therapie voor de ZvP is, al meer dan 30 jaar, levodopa. Levodopa is de precursor van dopamine, een van de neurotransmitters die deficiënt is bij de ZvP. Levodopa wordt omgezet in dopamine door aminozuurdopaminedecarboxylase (AADC). Om deze omzetting voornamelijk plaats te laten vinden in het centrale zenuwstelsel en niet perifeer, wordt een perifere decarboxylaseremmer toegevoegd (carbidopa of benserazide). Hierdoor neemt de concentratie levodopa die de bloedschermbarrière passeert toe en nemen de perifere dopaminerge bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en orthostatische hypotensie, af (*Appendix 2*).

Na de introductie van levodopa zijn dopamineagonisten op de markt gekomen. In vergelijking met levodopa geven de dopamineagonisten op termijn minder (motorische) complicaties. Dit wordt echter deels veroorzaakt doordat dopamineagonisten een minder sterk effect op het dopaminerge systeem hebben.¹⁰⁴ Dopamineagonisten geven echter wel vaker bijwerkingen zoals hallucinaties, hypotensie, impulscontrolestoornis of een

toegenomen slaperigheid overdag. De kans op bijwerkingen door dopamineagonisten is groter naarmate de leeftijd van de patiënt met de ZvP toeneemt.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Het voortschrijden van de ziekte is geassocieerd met het optreden van de zogenaamde responsfluctuaties. Responsfluctuaties zijn schommelingen in de klinisch waarneembare reactie op dopaminerge medicatie. Deze fluctuaties treden meestal pas op na een ziekte-duur van een aantal jaren. Als de symptomatische dopaminerge medicatie voor het eerst wordt gestart, vertonen de patiënten aanvankelijk een stabiele respons over de dag, die niet samenhangt met het tijdstip van het innemen van de dopaminerge medicatie. Deze stabiele fase wordt gevolgd door een fase waarin de patient merkt dat de medicatie een bepaalde werkingsduur heeft en daarna is uitgewerkt. Hierbij treden dan weer de typische Parkinsonverschijnselen op, zoals stijfheid, traagheid of tremor. De fase waarin de medicatie goed werkt, wordt *on-fase* genoemd ('on' is Engels voor 'aan'), terwijl de fase waarin de medicatie onvoldoende of zelfs geheel niet werkt *off-fase* wordt genoemd ('off' is Engels voor 'uit'). Om die reden wordt naast responsfluctuaties ook wel gesproken over 'on-off-fluctuaties', en met beide termen wordt dus hetzelfde bedoeld. In het begin zijn deze fluctuaties voorspelbaar omdat ze optreden aan het einde van de werkingsduur van de ingenomen medicatie (de zogenaamde *predictable wearing-off*). Hiertoe moeten ook de Parkinsonsymptomen worden gerekend die optreden gedurende de nacht of in de vroege ochtend (bijvoorbeeld bij de zogenaamde *early-morning dystonia*). Nog weer later in het beloop kunnen ook onvoorspelbare fluctuaties optreden die niet meer zijn te koppelen aan de inname momenten van medicatie, de zogenaamde *at random*-responsfluctuaties. Naast deze *on-off*-fluctuaties worden nog hyperkinesieën onderscheiden die gepaard gaan met een overmaat aan beweging. De hyperkinesieën worden ook wel aangeduid als 'overtollige bewegingen', zeker door patiënten. Deze hyperkinesieën zijn vaak gekoppeld aan een piekconcentratie van het betreffende middel en worden in dat geval benoemd als de zogenaamde *peak-dose*-hyperkinesieën. Minder frequent is het optreden van hyperkinesieën die gepaard gaan met een minimaal effectieve concentratie van het betreffende middel. Heel typerend hiervoor is het optreden van deze hyperkinesieën op de overgang van de nog net niet effectieve naar de net wel effectieve concentratie. Per cyclus van de medicatiedosering kunnen deze hyperkinesieën dus twee keer optreden (zowel bij het begin van de effectiviteit alsook aan het einde van de werkingsduur) en daarom is de term 'bifasische hyperkinesieën' hiervoor geïntroduceerd.

De kans op responsfluctuaties is groter bij gebruik van levodopa, vergeleken met dopamineagonisten. Dit wordt mede veroorzaakt door de kortere halfwaardetijd van levodopa, met dientengevolge sneller fluctuerende plasmaspiegels.¹⁰⁷ Een jongere leeftijd van de patiënt bij aanvang van de ziekte verhoogt de kans op het uiteindelijk krijgen van responsfluctuaties met levodopa. Daar er geen aangetoond toxisch effect is van levodopa op de dopaminerge neuronen is de angst voor het bestaan van een toxisch effect van levodopa op het dopaminesysteem niet gegrond. Sinds de introductie van levodopa is de levensverwachting van patiënten met de ZvP alleen maar toegenomen.

Bij het optreden van motorische responsfluctuaties kan een onderscheid worden gemaakt in voorspelbare en onvoorspelbare responsfluctuaties. Tijdens de voorspelbare responsfluctuaties kunnen onder meer hyperkinesieën (onwillekeurige extra bewegingen in de *on-fase*) en het *wearing off*-fenomeen (patiënt ervaart een verkorte werkingsduur van één gift medicatie)

zich voordoen. Dystonie kan eveneens optreden. Onvoorspelbare responsfluctuaties worden gekenmerkt door het onvoorspelbaar optreden van Parkinsonverschijnselen en hyperkinetische. Voor de gehele populatie patiënten die worden behandeld met levodopa neemt het risico op het krijgen van deze motorische responsfluctuaties per jaar met ongeveer 10% toe.¹⁰⁸ Het al of niet optreden van responsfluctuaties en de ernst hiervan lijkt vooral samen te hangen met het tijdstip waarop de ZvP zich openbaart.¹⁰⁹

Vermeld dient te worden dat het (tijdelijk) stoppen van levodopa om motorische complicaties te bestrijden geen aanbeveling verdient. Deze zogenoemde *drug holidays* kunnen leiden tot ernstige immobilisatie met secundaire complicaties.

In *Appendix 3* wordt een algemeen algoritme gegeven voor de behandeling van motorische klachten bij patiënten met de ZvP. Bij de farmacologische behandeling van de ZvP wordt de keuze voor een bepaald medicament primair bepaald door medisch-inhoudelijke argumenten. De kosten van een bepaald medicament kan een overwegende rol in de keuzebepaling hebben, maar mag nooit leidend zijn voor de besluitvorming. Indien een medicament onvoldoende effect heeft op de motorische klachten moet niet worden gearzeld over te gaan op een medicament uit een andere groep.

2.2.1. Effectiviteit van levodopa in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is levodopa met directe afgifte bij de behandeling van functiebeperkingen in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo?

Wetenschappelijke onderbouwing

Eén dubbelblind uitgevoerde RCT (de ELLDOPA-studie) heeft het effect van levodopa met een decarboxylaseremmer vergeleken met placebo.¹¹⁰ Deze RCT was een grote multicenterstudie (n=361) waarin patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase (diagnose ZvP <2 jaar en geen andere Parkinsonmedicatie) werden gerandomiseerd over vier groepen (150/37,5 mg/dag, 300/75 mg/dag, 600/150 mg/dag of placebo). Patiënten werden 40 weken behandeld, gevolgd door een *wash-out*-periode van twee weken. De primaire uitkomstmaten waren de UPDRS-score en de mate van dopaminetransporterbinding met ¹²³I-β-CIT SPECT. Het verschil in UPDRS-score bij start van de studie en na 42 weken was 7,8 eenheden in de placebogroep, 1,9 eenheden in de groep die dagelijks 150 mg of 300 mg levodopa kreeg en -1,4 eenheden in de groep die 600 mg per dag kreeg (NB. lagere UPDRS-scores weerspiegelen een verbetering).

Levodopa verbeterde zowel de totale score (sectie I, II en III) als de ADL-component (sectie II) en de motorische component (sectie III) van de UPDRS. Er werd echter geen verbetering waargenomen op de cognitieve subschaal van de UPDRS (sectie I). De UPDRS-scores verslechterden tijdens de *wash-out*-periode in alle groepen, echter niet tot het niveau van de placebogroep. De ¹²³I-β-CIT SPECT-scans toonden een niet-significante vermindering van de dopaminetransporteropnames bij de met levodopa behandelde

patiënten ten opzichte van de placebogroep. Bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de 600mg-groep dan in de placebogroep en bestonden voornamelijk uit dyskinesieën (16,5% versus 3,3%), misselijkheid (31,9% versus 13,3%), infectie (6,6% versus 1,1%), hypertonie (5,5% versus 1,1%) en hoofdpijn (13,2% versus 3,3%).

Conclusie

Niveau 2

Levodopa is een effectieve symptomatische behandeling van functiebeperkingen bij de ZvP, waarbij het effect direct gecorreleerd is aan de hoogte van de dosis. Bijwerkingen op de korte termijn komen weinig voor en zijn meestal van voorbijgaande aard.

Er is geen aangetoond toxisch effect van levodopa op dopaminerge neuronen. Nader onderzoek hiernaar is nodig.

A2 *Fahn 2004*

Overige overwegingen

Levodopa is tot op heden het meest effectieve Parkinsonmedicament. Wel dient rekening te worden gehouden met de biologische leeftijd van de patiënt bij aanvang van de ziekte, waarbij een jongere leeftijd bij aanvang van de ziekte de kans op responsfluctuaties met levodopa verhoogt. Levodopa en dopamineagonisten zijn bij de behandeling van motorische verschijnselen bij de ZvP in de vroege fase in beginsel equipotent. Individuele patiëntgebonden factoren zijn bepalend voor de keuze van de soort dopaminerge medicatie. Op basis van deze individuele factoren kan ervoor worden gekozen bij patiënten met de ZvP en een biologisch jonge leeftijd eerst een dopamineagonist te proberen. Indien dit resulteert in onvoldoende reductie van de motorische symptomen dient echter te worden gestart met levodopa, aangezien er geen aangetoond toxisch effect is van levodopa en dus behandeling hiermee niet onnodig moet worden uitgesteld. Bij het starten met levodopa dient het klinisch effect van levodopa te worden geëvalueerd.

Als een patiënt geen enkele klinische verbetering bemerkt bij een maand gebruik van 1000 mg levodopa+decarboxylaseremmer per dag heeft het geen zin een hogere dosis te proberen. In dat geval moet worden overwogen of er bij de patiënt een andere oorzaak is voor het hypokinetisch-rigidesyndroom dan de ZvP.

Wel is het zinvol bij patiënten die minimaal enigszins reageren op een dosis levodopa deze dosis steeds verder te verhogen, uiteraard op geleide van effect en bijwerkingen. Hierbij geldt geen bovengrens van 1000 mg/dag, mits hogere doseringen maar worden verdragen en een beter effect sorteren dan lagere doseringen. Zelden zijn doseringen hoger dan 2000 mg levodopa per dag nodig. Wel is de individuele opname van levodopa zeer variabel, waardoor vooral de verhoging van de dosering levodopa per gift (tot maximaal 375 mg/gift) belangrijker is dan het vaker geven van lagere doseringen levodopa.

Levodopa is een aminozuur en dient daarom niet te worden ingenomen in combinatie met maaltijden die een hoog eiwitgehalte hebben. Een praktisch advies is levodopa in te

nemen minimaal één uur voor of één uur na de maaltijden, met bijvoorbeeld water, sap of appelmoes. Ook het verlagen van de netto eiwitinname over de dag kan leiden tot een verbeterde *bioavailability* en daarmee een hogere effectiviteit van levodopa.

Aanbevelingen

Levodopa met directe afgifte kan door de behandelend specialist als middel van eerste keuze worden voorgeschreven bij patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase.

Levodopa dient met een opbouwschema* te worden gestart waarbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke dosering waarmee een goed effect wordt bereikt. Hierdoor wordt het risico op het krijgen van levodopageïnduceerde motorische responsfluctuaties verminderd.

*Gestart kan worden met 3 dd 62,5 mg, bij onvoldoende effect na twee weken op te bouwen tot 3 dd 125 mg.

Als een patiënt geen effect bemerkt van lagere doseringen levodopa kan deze geleidelijk worden verhoogd, waarbij vooral een voldoende hoge dosis levodopa per gift van belang is. Men kan bijvoorbeeld de dosering levodopa verhogen met 125 mg per week, tot een maximum van 4 dd 375 mg. Als ook een dergelijke dosering levodopa van rond de 1000 mg/dag gedurende minimaal vier weken geen klinische verbetering geeft, dient een atypische vorm van parkinsonisme te worden overwogen.

Levodopa dient minimaal één uur voor of na de maaltijden te worden ingenomen, bijvoorbeeld met water, sap of appelmoes. Aanvullend dient de netto eiwitinname over de dag waar mogelijk te worden verlaagd.

2.2.2. Effectiviteit van dopamineagonisten in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief zijn dopamineagonisten bij de behandeling van functiebeperkingen in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo?

Dopamineagonisten binden rechtstreeks met de postsynaptische D₁- en D₂-dopamine-receptoren en sorteren op deze manier hun effect. In eerste instantie werden ze toegepast als additionele therapie bij patiënten met de ZvP die al met levodopa werden behandeld maar daar te weinig effect van ondervonden of hinderlijke complicaties kregen. Dopamineagonisten kunnen echter ook in de ongecompliceerde fase als initiële monotherapie worden voorgeschreven met als doel functieverbetering te bewerkstelligen en de kans op motorische complicaties te verminderen.

Er zijn twee groepen dopamineagonisten, de ergotderivaten (bromocriptine, cabergoline en pergolide) en de non-ergotderivaten (pramipexol, ropinirol en rotigotine).

Wetenschappelijke onderbouwing

Tien RCT's werden gevonden waarin het effect van dopamineagonisten werd vergeleken met placebo in de ongecompliceerde fase van de ZvP (patiëntpopulatie n=55-335).¹¹¹⁻¹¹⁹ Zowel de totale UPDRS-score,^{111,113} de motorische UPDRS-score,¹¹²⁻¹¹⁶ en de ADL-score^{113,115,116} waren significant beter in de groepen die werden behandeld met een dopamineagonist; zo namen de UPDRS-scores ongeveer vier tot acht eenheden meer af dan in de placebogroep in een periode van 10 à 26 weken. Dit gold ook voor de *Schwab en England* ADL-score,¹¹³ het aantal patiënten dat extra levodopa nodig had¹¹² en het aantal uitvallers.¹¹² Bijwerkingen bestonden voornamelijk uit misselijkheid,^{113,114,116-118} somnolentie,^{113,114,116-118,120} duizeligheid,^{113,114,117,118,120} slapeloosheid,^{117,118,120} obstipatie en hallucinaties.^{116,117,120}

Conclusie

Niveau I

Dopamineagonisten zijn een effectieve behandeling voor de motorische symptomen van de ZvP in de ongecompliceerde fase maar kunnen gepaard gaan met bijwerkingen op de korte termijn, zoals misselijkheid, duizeligheid, somnolentie en hallucinaties.

A2 Watts 2007, Rascol 2006.

B Giladi 2007, Barone 1999, Kieburtz 1997, Adler 1997, Shannon 1997, Hubble 1995, Brooks 1998

Overige overwegingen

Het effect van dopamineagonisten op de motorische klachten is, in vergelijking met levodopa, minder sterk. Als de klachten echter licht zijn, kan het effect desondanks toch voldoende zijn.¹⁰⁴ Bij de behandeling met dopamineagonisten worden minder vaak motorische complicaties waargenomen, vergeleken met het (langdurig) gebruik van levodopapreparaten. Indien er echter hogere doseringen dopamineagonisten nodig zijn om de Parkinsonverschijnselen te reduceren, kunnen in sommige gevallen eveneens dyskinesieën optreden. Dit betreft veelal geen ernstige dyskinesieën.^{108,121}

Dopamineagonisten geven vaker (korte termijn) bijwerkingen dan levodopa. Daarom moeten dopamineagonisten langzaam worden getitreerd. Veel van deze dopaminerge bijwerkingen kunnen worden onderverdeeld in perifere bijwerkingen (oedeem, orthostase, duizeligheid, obstipatie, misselijkheid en braken) en centrale bijwerkingen (visuele hallucinaties, hypersomnie, slapeloosheid en impulscontrolestoornis). De kans op het optreden van deze bijwerkingen is vooral bij oudere patiënten aanwezig, uitgezonderd de impulscontrolestoornis die vooral bij jongere patiënten voorkomt. De perifere bijwerkingen ten gevolge van dopamineagonisten, zoals misselijkheid, braken en deels ook orthostase, zijn goed te bestrijden met domperidon (3 dd 10-20 mg). De

centrale bijwerkingen van domperidon vallen mee, maar bij sommige patiënten kan domperidon de bloed-hersenbarrière passeren en hiermee extrapiramidale bijwerkingen veroorzaken. Gebruik van metoclopramide dient te worden vermeden vanwege het grotere risico op centrale bijwerkingen. Indien niet-dopaminerge oorzaken van misselijkheid een rol spelen, zoals bij de behandeling met chemotherapie, kan onder meer ondansetron worden overwogen.

Ergotderivaten kunnen ernstige bijwerkingen geven waaronder hartklepafwijkingen, pericardiale effusie, peritoneale effusie en fibrose.^{122,123} Vooral van pergolide zijn gegevens verschenen dat tot 24% van de gebruikers een vorm van klepfibrose kan ontwikkelen.¹²⁴ Pergolide is daarom geen middel van eerste keuze en heeft alleen bij uitblijvend effect of bijwerkingen van de non-ergotdopamineagonisten een eventuele indicatie. Indien pergolide wordt voorgeschreven, dient naast controle op souffles van het hart en tekenen van decompensatio cordis door middel van lichamelijk onderzoek, jaarlijks echografische controle van het hart door een cardioloog plaats te vinden.

Bij het gebruik van dopamineagonisten zijn excessieve slaperigheid en slaapaanvallen beschreven.¹²⁵⁻¹²⁷ Als excessieve slaperigheid optreedt, dient autorijden te worden ontraden zolang de excessieve slaperigheid voortduurt. In de tussentijd kunnen maatregelen worden genomen om de excessieve slaperigheid te verminderen, zoals het verlagen van de dosering dopaminomimetica.

Ten gevolge van het gebruik van dopamineagonisten kan ook een impulscontrolestoornis optreden. Dit wordt gekenmerkt door het repetitief falen om een impuls of verleiding te kunnen weerstaan die betrekking heeft op het uitvoeren van een handeling die schade aan de persoon of de omgeving toebrengt. Een en ander kan leiden tot hyperseksualiteit, gok-, medicatie- en koopverslaving (zie ook hoofdstuk 2.5.4).

Indien een patiënt hinderlijke bijwerkingen of onvoldoende effect van een dopamineagonist ervaart, kan het zinvol zijn om van de ene dopamineagonist over te stappen naar een andere dopamineagonist, het zogeheten 'switchen' van dopamineagonisten. De switch kan gedurende de nacht plaatsvinden, waarbij de patiënt in de avond de laatste dosering van de te stoppen dopamineagonist inneemt en de volgende ochtend met de nieuwe dopamineagonist start, waarbij rekening dient te worden gehouden met de conversiefactoren pergolide: pramipexol: ropinirol = 1:1:5.¹²⁸⁻¹³² Bij hinderlijke bijwerkingen door dopamineagonisten is het ook mogelijk te trachten de bijwerkingen te reduceren door de dosering te verlagen. Bij impulscontrolestoornis is dit de eerste keuze.

Studies waarin de verschillende dopamineagonisten onderling worden vergeleken, ontbreken.

Aanbevelingen

Dopamineagonisten kunnen door de behandelend specialist als middel van eerste keuze worden voorgeschreven bij patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase.

De voorkeur gaat uit naar non-ergotdopamineagonisten (pramipexol, ropinirol en rotigotine). Alleen bij het niet verdragen van deze middelen kan, bij uitzondering, een ergotdopamineagonist (bromocriptine of pergolide) worden voorgeschreven. Indien pergolide wordt voorgeschreven, dient naast controle op souffles over het hart en tekenen van decompensatio cordis door middel van lichamelijk onderzoek, jaarlijks echografische controle van het hart door een cardioloog plaats te vinden.

Dopamineagonisten dienen te worden opgebouwd volgens de schema's aangegeven in de bijsluiterteksten van de betreffende middelen, waarbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke dosering waarmee een goed effect wordt bereikt; hierdoor wordt het risico op bijwerkingen gereduceerd.

Bij bijwerkingen of onvoldoende effect van een dopamineagonist kan een *overnight switch* plaatsvinden naar een andere dopamineagonist. Indien hinderlijke bijwerkingen op de voorgrond staan, kan ook door dosisverlaging worden geprobeerd de bijwerkingen te verminderen. Bij het optreden van impulscontrolestoornis (medicatie-, koop-, gok- en seksverslaving) is dosisverlaging de eerste keuze.

Indien ten gevolge van dopamineagonisten perifere bijwerkingen optreden zoals misselijkheid, braken en deels ook orthostase, dienen deze enkel te worden bestreden met domperidon (3 dd 10-20mg). Gebruik van metoclopramide dient te worden vermeden.

2.2.3. Effectiviteit van mono-amino-oxidase-B-remmers (MAO-B) in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief zijn MAO-B-remmers bij de behandeling van functiebeperkingen in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo?

Selectieve MAO-B-remmers (selegiline en rasagiline) blokkeren de afbraak van dopamine waardoor de concentratie van dopamine in onder meer het striatum wordt verhoogd. Rasagiline geeft in tegenstelling tot selegiline geen amfetamineachtige bijwerkingen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Twee meta-analyses werden geïnccludeerd: één meta-analyse bestond uit 17 studies (waarvan 13 studies met selegiline, drie studies met lazabemide (dat niet is geregistreerd in Nederland) en één met rasagiline) en de andere meta-analyse betrof een Cochrane-review.^{133,134} Deze meta-analyse bestond uit 10 studies waarvan er negen selegiline betroffen, en één over lazabemide handelde. Daarnaast werden er vier RCT's geïnccludeerd.¹³⁵⁻¹³⁸

In beide meta-analyses (n=3525 en n=2422) werden significant betere UPDRS-scores in de groep met MAO-B behandelde patiënten gevonden in vergelijking met placebo. In

een kleine ($n=15$) *cross-over trial* werden geen significant betere UPDRS-scores gevonden, dat mogelijk is te verklaren uit de kleine omvang van de studiegroep.¹³⁵ De andere RCT ($n=56$) randomiseerde patiënten in vier groepen (1, 2 of 4 mg rasagiline of placebo).¹³⁶ Een significant verschil in totale UPDRS-score tussen placebo en de 2-mg-groep werd gevonden en 28% van de patiënten vertoonden een verbetering van >30% in de totale UPDRS-score vergeleken met placebo ($p < 0,05$). Een totale UPDRS-score werd noch voor de 1-mg- noch voor de 4-mg-groep gerapporteerd. In een recente RCT ($n=380$) van redelijke kwaliteit met een follow-upduur van 12 maanden werd de effectiviteit van rasagiline op de kwaliteit van leven bestudeerd. Patiënten die oorspronkelijk waren gestart met een placebo ontvingen na 26 weken geblindeerd rasagiline (2 mg/dag), en degenen die oorspronkelijk waren gestart met rasagiline continueerden deze behandeling geblindeerd. Na zes maanden werd er een significant effect gevonden op kwaliteit van leven (*Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire*) ten gunste van rasagiline. De gecorrigeerde verschilcores voor 1 mg/dag versus placebo bedroeg $-2,91$ (95% BI $-5,19; -0,64$); voor 2 mg/dag versus placebo bedroeg deze verschilcore $-2,74$ (95% BI $-5,02; -0,45$). Na 12 maanden was dit effect echter weer verdwenen. Er werden geen gegevens over bijwerkingen gerapporteerd.¹³⁸ De noodzaak om levodopa toe te voegen aan de bestaande medicatie werd volgens beide meta-analyses significant uitgesteld in de groepen die met een MAO-B-remmer werden behandeld vergeleken met de placebogroep (1 meta-analyse: 0,57 jaar, 95% CI: 0,48-0,67, $p < 0,00001$), waarbij na vier jaar alle patiënten op levodopa waren ingesteld.^{133,134}

In een recente analyse bleek rasagiline bij patiënten in de vroege fase geen significante toename van bijwerkingen te geven op cognitief gebied of tot stoornissen in gedrag, stemming en slaappatroon.¹³⁷ In beide meta-analyses waren er wel meer uitvallers ten gevolge van bijwerkingen in de groep met MAO-B behandelde patiënten dan in de groep met placebo behandelde patiënten. De meta-analyses vonden tevens meer sterfgevallen in de met MAO-B behandelde groepen, dit was echter een niet-significante toename.^{133,134}

Conclusie

Niveau 1

MAO-B-remmers geven bij patiënten met de ZvP een verbetering van de motorische symptomen en van de ADL.

Selegiline heeft geen significant negatief effect op de mortaliteit.

- A1 Ives 2004, Macleod 2005
- A2 Stern 2004, Presthus 1987
- B Biglan 2006
- C Elmer 2006

Overige overwegingen

MAO-B-remmers hebben een vrij zwak effect op de motorische symptomen en kunnen overwogen worden als initiële therapie bij patiënten met de ZvP met lichte ziekteverschijnselen. MAO-B-remmers kunnen bij oudere patiënten, vooral bij hen die een cognitieve stoornis hebben, aanleiding geven tot het ontstaan van hallucinaties en verwardheid, al of niet gepaard gaand met slapeloosheid op basis van het amfetamine-effect.¹³⁹ Anderzijds kan het amfetamine-effect van selegiline worden gebruikt de slaperigheid overdag en de inactiviteit te verbeteren.¹⁴⁰ De kosten van behandeling met rasagiline zijn hoger dan bij de behandeling met selegiline. Bij het opstellen van deze richtlijn (december 2008) wordt de behandeling met rasagiline niet door alle verzekeraars vergoed.

Aanbevelingen

MAO-B-remmers kunnen door de behandelend specialist als middel van eerste keuze worden voorgeschreven bij patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase indien er sprake is van lichte functiebeperkingen.

Selegiline kan vanwege het amfetamine-effect worden voorgeschreven bij de behandeling van slaperigheid en inactiviteit overdag.

Indien hallucinaties optreden, al of niet gepaard met cognitieve stoornissen, is het gebruik van MAO-B-remmers gecontra-indiceerd.

2.2.4. Effectiviteit van amantadine in de ongecompliceerde fase van de ZvP Hoe effectief is amantadine bij de behandeling van functiebeperkingen in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo of levodopa?

Amantadine, een antiviraal middel, bleek bij toeval effect te sorteren bij patiënten met de ZvP. Later bleek het positieve effect van amantadine te berusten op een antagonistisch effect op de glutamaatreceptoren.¹⁴¹

Wetenschappelijke onderbouwing

Een Cochrane-review met zes studies (n=215) vergeleek het effect van amantadine met placebo bij de behandeling van patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase.¹⁴² Er bleken echter teveel methodologische beperkingen te zijn in deze studies, zodat geen definitieve bewijsklasse is te bepalen. Dit kan worden verklaard uit het feit dat amantadine al in de jaren zeventig van de vorige eeuw is ontwikkeld, toen het opzetten en uitvoeren van trials nog in de kinderschoenen stond.

Conclusie

Niveau 4

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar uit gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit of veiligheid van amantadine bij patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase om hierover definitieve uitspraken te doen.

D Crosby 2003

Overige overwegingen

De beschikbare studies en de langdurige klinische ervaring met amantadine laten een klein effect op de motorische symptomen zien. Sommige patiënten met de ZvP ervaren echter een goed effect van amantadine op de motorische symptomen dat ook langdurig kan aanhouden. Bij oudere patiënten, en zeker bij patiënten met cognitieve stoornissen, moet amantadine niet worden voorgeschreven in verband met een sterk verhoogd risico op het ontstaan van hallucinaties. Daarnaast kan het gebruik van amantadine resulteren in livedo reticularis (vooral bij vrouwen) en enkeloedeem.

Aanbevelingen

Amantadine (in een dosering van 2 dd 100 mg) kan door de behandelend specialist worden voorgeschreven voor de behandeling van patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase met lichte functiebeperkingen.

Bij oudere patiënten, en zeker bij patiënten met cognitieve stoornissen, moet amantadine echter niet worden voorgeschreven in verband met een sterk verhoogd risico op het ontstaan van hallucinaties.

2.2.5. Effectiviteit van levodopa met gereguleerde afgifte in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is levodopa met gereguleerde afgifte bij de behandeling van functiebeperkingen in de ongecompliceerde fase van de ZvP, in vergelijking met levodopa met directe afgifte?

Levodopa met gereguleerde afgifte (Sinemet CR[®] of Madopar HBS[®]) is ontwikkeld omdat werd verondersteld dat continue in plaats van pulsatiele stimulatie van dopamine-receptoren de ontwikkeling en de aanwezigheid van motorische complicaties zou doen afnemen. De farmacokinetiek van deze middelen toont echter aan dat de toename van de eliminatiehalfwaardetijd van levodopa met gereguleerde afgifte ten opzichte van levodopa met directe afgifte maar ongeveer 0,5 uur per gift bedraagt.¹⁴³ Daarnaast geeft het mechanisme van gereguleerde afgifte een verhoogde kans op een wisselende resorptie vanuit de gastro-intestinale tractus waardoor ook de biologische beschikbaarheid sterk kan wisselen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Twee studies vergeleken het effect van levodopa met gereguleerde afgifte met direct werkend levodopa in de ongecompliceerde fase van de ZvP.^{144,145}

In één studie werd Madopar[®] vergeleken met Madopar HBS[®] (n=134).¹⁴⁵ In de andere studie werd Sinemet[®] vergeleken met Sinemet CR[®] (n=618).¹⁴⁴ Beide studies vonden geen significant verschil tussen de groepen op de totale UPDRS-score. Alleen de ADL-subscore van de UPDRS was significant beter bij de Sinemet CR[®] behandelde patiënten vergeleken met de patiënten die werden behandeld met Sinemet[®].¹⁴⁴ Sinemet CR[®] bleek ook het risico op responsfluctuaties niet te verminderen.

Conclusie

Niveau 2

Behandeling van functiebeperkingen bij de ZvP in de ongecompliceerde fase met levodopapreparaten met gereguleerde afgifte is niet effectiever dan behandeling met directe afgifte en het risico op de ontwikkeling van motorische fluctuaties wordt niet verlaagd.

B Hutton 1984, Dupont 1996, Kinnunen 1997, Block 1997

Overige overwegingen

Levodopapreparaten met gereguleerde afgifte sorteren geen effect op het vermijden of het uitstellen van motorische complicaties. Het overdag gebruiken van enkel levodopapreparaten met gereguleerde afgifte wordt ontraden vanwege de minder voorspelbare farmacokinetiek.¹⁴³

Wel kan een patiënt die hinderlijke nachtelijke stijfheid ervaart en daardoor een gefragmenteerde nachtslaap heeft, baat hebben bij het gebruik van levodopapreparaten met gereguleerde afgifte voor de nacht.¹⁴⁶ Wanneer deze preparaten 's nachts worden gegeven, kan zelfs een verbetering optreden van *off*-gerelateerde klachten 's ochtends vroeg bij het ontwaken (*early morning dystonia/akinesia*). Bij inname van levodopapreparaten met gereguleerde afgifte voor het slapen gaan, dient een voldoende hoge dosering te worden voorgeschreven omdat anders het effect al na enkele uren is uitgewerkt en de patiënten dan alsnog wakker worden.

Aanbevelingen

Levodopa met gereguleerde afgifte moet niet worden gegeven aan patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase met als doel het uitstellen van motorische complicaties.

De behandelend specialist kan levodopa met gereguleerde afgifte wel voorschrijven wanneer een patiënt met de ZvP last heeft van hinderlijke nachtelijke *off*-gerelateerde klachten of van *off*-gerelateerde klachten gedurende de vroege ochtenduren, in doseringen tussen de 100 tot 500 mg levodopa met gereguleerde afgifte voor de nacht.

2.2.6. Effectiviteit van bètablokkers bij de behandeling van een Parkinsontremor in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief zijn bètablokkers bij de behandeling van functiebeperkingen door een tremor in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo?

De tremor bij de ZvP betreft in principe een asymmetrische rusttremor die het meest uitgesproken is aan de extremiteiten, maar vaak ook aan de kin en de tong kan worden waargenomen.

Bètablokkers worden frequent toegepast bij de behandeling van essentiële tremor die wordt gekenmerkt door vooral een symmetrische posturele tremor en actietremor. Een posturele of actietremor wordt echter ook regelmatig bij patiënten met de ZvP gezien. Zowel de posturele tremor als de rusttremor kan grote functiebeperkingen tot gevolg hebben.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een Cochrane-review van vier RCT's (n=72), alle met een *cross-over design*, liet zien dat de studies afzonderlijk te veel methodologische beperkingen hadden om er een bewijsklasse uit te kunnen bepalen.¹⁴⁷ Eén RCT uit 1975 vond geen significant verschil tussen oxprenolol en placebo op de totale tremorscore.¹⁴⁸

Conclusie

Niveau 4

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van bètablokkers bij patiënten met de ZvP met een dominante tremor.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Bètablokkers hebben alleen een effect op de perifere component van tremoren en kunnen als zodanig voor sommige patiënten met de ZvP van nut zijn, vooral voor diegenen met tevens een posturele tremor of actietremor naast hun rusttremor. Indien een patiënt met de ZvP de toename van de tremor door stressvolle situaties wil verminderen, kan de patiënt gebaat zijn bij het innemen van een bètablokker zoals propranolol 10-40 mg/gift, 1 à 2 uur voordat de te verwachten stressvolle situatie zich voordoet. Uiteraard moeten (niet-selectieve) bètablokkers zoals propranolol, niet worden voorgeschreven bij patiënten met de ZvP die tevens COPD, diabetes mellitus, astma, bronchospasmen, AV-blok, onbehandeld hartfalen, perifere circulatiestoornissen of hypotensie hebben.

Aanbevelingen

Bètablokkers kunnen door de behandelend specialist worden voorgeschreven bij de symptomatische behandeling van patiënten met de ZvP en functiebeperkingen ten gevolge van een posturele tremor of actietremor.

Indien een bètablokker wordt voorgeschreven, gaat de voorkeur uit naar propranolol omdat hiermee de meeste klinische ervaring is opgebouwd.

(Niet-selectieve) bètablokkers zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met de ZvP die tevens COPD, diabetes mellitus, astma, bronchospasmen, AV-blok, onbehandeld hartfalen, perifere circulatiestoornissen of hypotensie hebben.

2.2.7. Effectiviteit van anticholinergica in de ongecompliceerde fase van de ZvP Hoe effectief zijn anticholinergica bij de behandeling van functiebeperkingen (inclusief tremoren) in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo?

Anticholinergica worden al meer dan 100 jaar gebruikt bij de behandeling van de ZvP. Sinds de tweede helft van de 20^e eeuw zijn de selectieve centraalactieve muscarinereceptorantagonisten in gebruik. Anticholinergica zijn effectief op de tremor via de striatale cholinerge interneuronen, maar hebben eveneens een duidelijk negatief effect op de cholinerge innervatie van de cortex, hetgeen kan leiden tot geheugenklachten en verminderde aandacht.¹⁴⁹

Wetenschappelijke onderbouwing

Een Cochrane-review (negen studies; anticholinergica versus placebo)¹⁵⁰ en één additionele RCT (n=82, anticholinergica versus levodopa en bromocriptine)¹⁵¹ dienden als basis voor deze onderbouwing. De RCT toonde geen wezenlijke verschillen tussen de drie middelen.¹⁵¹ De studies in de Cochrane-review hadden allemaal teveel methodologische beperkingen om hieruit een eenduidig bewijs te kunnen distilleren.¹⁵⁰

Conclusie

Niveau 2

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van anticholinergica bij de ZvP, in het bijzonder bij patiënten met een dominante tremor.

B Katzenschlager 2003, Cooper 1992

Overige overwegingen

Anticholinergica kunnen een goed effect hebben op de tremor en hebben daarom nog steeds een plaats bij de behandeling daarvan. Alle anticholinergica geven echter cognitieve bijwerkingen, ook bij jonge en gezonde mensen, hetgeen een belangrijke reden is om deze middelen in ieder geval niet voor te schrijven bij oudere patiënten met de ZvP.¹⁴⁹ Al aanwezige cognitieve stoornissen kunnen bij gebruik van anticholinergica ernstig ontsporen en zelfs resulteren in een psychose.¹⁵²

Aanbeveling

Anticholinergica kunnen door de behandelend specialist worden voorgeschreven als symptomatische behandeling voor rusttremor bij relatief jonge en op cognitief gebied goed functionerende patiënten met de ZvP. Vanwege de kans op neuro-psychiatrische bijwerkingen zijn anticholinergica echter niet het medicament van eerste keuze

2.2.8. Effectiviteit van dopamineagonisten versus levodopa in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief zijn dopamineagonisten bij de behandeling van functiebeperkingen in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met levodopa?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden in totaal zes studies gevonden waarin het effect van dopamineagonisten met levodopa werd vergeleken bij patiënten met de ZvP in de ongecompliceerde fase met functiebeperkingen ^{25,153,154,158,306,307}. Hieruit blijkt dat het effect van de agonisten in het merendeel van de studies minder goed is in vergelijking met levodopa. Tevens worden meer bijwerkingen gerapporteerd met agonisten in vergelijking met levodopa. Deze bevindingen gaan echter duidelijk gepaard met een reductie van dyskinesieën en responsfluctuaties bij het gebruik van dopamineagonisten. Hierbij moet wel worden aangetekend dat, als er gekeken werd naar het voorkomen van ernstige dyskinesieën, dit voordeel van agonisten niet meer aanwezig was. Tevens waren er maar weinig patiënten die langdurig adequaat konden worden behandeld met monotherapie dopamineagonisten.

Conclusie

Niveau I

In de ongecompliceerde fase van de ZvP geven dopamineagonisten minder motorische complicaties en hyperkinesieën dan levodopa, echter met een trend naar minder effectiviteit en ten koste van meer bijwerkingen.

A2 Holloway 2004, Rascol 2000, Oertel 2006

B Hely 1994, Lees 2001, Caraceni 2001

Overige overwegingen

Veelal wordt de arbitraire leeftijdsgrens van 65 jaar gebruikt voor het advies om eerst met dopamineagonisten dan wel met levodopa te starten. Dit advies is mede gebaseerd op de studie van Kostic et al. waaruit werd geconcludeerd dat dopamineagonisten meer kans op kortetermijnbijwerkingen geven bij oudere patiënten en dat het starten met levodopa op jongere leeftijd de kans op het krijgen van late motorische complicaties verhoogt. Deze studie hanteerde echter een leeftijdsgrens van 40 jaar.¹⁵⁵ Er is nooit

aangetoond dat het starten met levodopapreparaten met in een later stadium adjuvante therapie met dopamineagonisten (en zo nodig het verlagen van de levodopadosering) op lange termijn tot meer motorische complicaties zou leiden dan wanneer met dopamineagonisten zou worden gestart, met vervolgens in een later stadium adjuvante behandeling met levodopa.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

De werkgroep is van mening dat levodopa en dopamineagonisten equipotent zijn bij de behandeling van de motorische symptomen in de vroege fase van de ZvP. Per patiënt dient daarom een individuele overweging te worden gemaakt voor de keuze van een bepaald medicament, waarbij biologische leeftijd, voorgeschiedenis, comorbiditeit, bijwerkingenprofiel, wensen, voorkeuren, dagactiviteiten en levensverwachting van de patiënt en de functiebeperkingen die de patiënt ervaart in zijn werk, hobby's en huishouden een rol spelen. Indien dopamineagonisten niet voldoende effectief zijn, moet niet worden gearzeld naast de dopamineagonist levodopa te starten, onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Aanbevelingen

De keuze tussen het starten met levodopa of een dopamineagonist bij een patiënt met de ZvP in de ongecompliceerde fase met functiebeperkingen is afhankelijk van individuele factoren, waarbij biologische leeftijd, voorgeschiedenis, comorbiditeit, bijwerkingenprofiel, wensen, voorkeuren, dagactiviteiten en levensverwachting van de patiënt en de functiebeperkingen die de patiënt ervaart in zijn werk, hobby's en huishouden (bij een relatief grote functiebeperking heeft levodopa de voorkeur) een rol spelen.

Indien bij een patiënt dopamineagonisten niet (meer) voldoende effectief zijn als initiële therapie moet niet worden gearzeld naast de dopamineagonist, levodopa te starten (en vice versa), onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

2.2.9. Effectiviteit van MAO-B-remmers versus dopamineagonisten in de ongecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief zijn MAO-B-remmers bij de behandeling van ZvP in de ongecompliceerde fase in vergelijking met dopamineagonisten?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden twee RCT's gevonden waarin een vergelijking werd gemaakt tussen MAO-B-remmers en dopamineagonisten bij de behandeling van de ZvP in de ongecompliceerde fase.^{25,154} In beide studies werd ook een derde behandeling bestudeerd, bestaande uit levodopa.

In de eerste studie werden 782 personen met de ZvP geïnccludeerd en werd de effectiviteit onderzocht van 1) levodopa, 2) levodopa en selegiline en 3) levodopa en bromocriptine hetgeen dus een *add-on*-studie was, betreffende het effect van dopamineagonist en MAO-B-remmer.²⁵

In de tweede studie werden 473 personen met de ZvP geïnccludeerd en werden de medicamenten selegiline, levodopa en dopamineagonisten (bromocriptine en lisuride) als monotherapie met elkaar vergeleken.¹⁵⁴ Hierbij dient te worden opgemerkt dat selegiline in de eerste studie werd gecombineerd met levodopa, terwijl in de andere studie selegiline als monotherapie werd toegepast.

In beide studies werden geen significante verschillen gevonden in Webster-scores, motorische complicaties en mortaliteit. Een aantal patiënten met de ZvP staakte het gebruik van MAO-B-remmers door een gebrek aan werkzaamheid. Deze gegevens zijn echter gebaseerd op slechts twee studies en gelden alleen voor de MAO-B-remmer selegiline.

Conclusie

Niveau 2

Er zijn geen significante verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen dopamineagonisten en MAO-B-remmers tijdens de ongecompliceerde fase van de ZvP voor zover het de vertraging van motorische complicaties betreft. Agonisten lijken effectiever dan MAO-B-remmers in het uitstellen van de behoefte aan levodopa.

B Lees 2001, Caraceni 2001

Overige overwegingen

De gebruikte dopamineagonisten in de bovenvermelde studies worden in Nederland nauwelijks meer toegepast. Er zijn echter geen gegevens voorhanden die een significant verschil tussen dopamineagonisten onderling aantonen qua effectiviteit en bijwerkingen. Daarom zijn deze gegevens waarschijnlijk extrapoleerbaar naar de op dit moment veel gebruikte non-ergotdopamineagonisten. De evidentie voor de effectiviteit van selegiline in deze studies is beperkt. In de klinische praktijk is er een sterker effect van dopamineagonisten vergeleken met selegiline bij de meeste patiënten.

Aanbeveling

Ondanks dat er geen aangetoond verschil tussen MAO-B-remmers en dopamineagonisten als initiële therapie bij patiënten met de ZvP bestaat, kunnen dopamineagonisten worden gestart bij onvoldoende effectiviteit van selegilin, of als initiële behandeling daar dopamineagonisten in de praktijk vaak effectiever blijken te zijn (*mening van de werkgroep*).

2.2.10. Welke medicamenteuze behandelingen en in welke volgorde zijn het meest effectief bij de behandeling van de ZvP in de ongecompliceerde fase?

De vraag welke behandelingen effectief zijn, wordt beantwoord in de paragrafen over de afzonderlijke middelen die in dit deel van de richtlijn zijn beschreven. De vraag in welke volgorde deze middelen moeten worden toegepast, is niet te onderbouwen met evidentie uit de literatuur. De enige vraag die kan worden beantwoord, is welke middelen aangetoond effectief zijn bij patiënten *de novo*, welke middelen effectief zijn als adjuvante therapie en welke in beide situaties. De keuze welk middel uiteindelijk als eerste wordt gekozen, hangt vooral af van het type patiënt, de leeftijd en de aanwezige comorbiditeit. Hierbij speelt dan vooral het bijwerkingenprofiel van de middelen een cruciale rol.

Algemene conclusie

Niveau 4

Er bestaat geen algemeen geldige aantoonbare beste primaire keuze uit de middelen die effectief zijn bij de behandeling in de ongecompliceerde fase van de ZvP.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

De therapie bij een patiënt met de ZvP die nog geen behandelingen ontvangt, dient allereerst te zijn gericht op het reduceren van de ervaren beperkingen in ADL. Vaak spelen hierbij motorische verschijnselen een grote rol en is het voorschrijven van dopaminerge medicatie geïndiceerd. Niet alle drie hoofdsymptomen reageren even goed op dopaminerge behandeling. Het effect van dopaminerge therapie op traagheid en rigiditeit is goed, op de rusttremor wisselend en op gestoorde houdingsreflexen doorgaans slecht.^{159,160} Bij het starten van de behandeling moet een inventarisatie worden gemaakt van de motorische en niet-motorische symptomatologie ten einde een adequate behandeling te kunnen starten. Vooral de aanwezigheid van autonome disfunctie, slaapstoornissen, impulscontrolestoornissen en cognitieve disfunctie, al of niet gepaard gaande met visuele hallucinaties, zijn indicaties om levodopa voor te schrijven in plaats van dopamineagonisten.

Hoe jonger de patiënt is bij het starten van levodopa, hoe groter de kans op responsfluctuaties. Als de ZvP debuteert vóór het 40^e levensjaar is de kans op het optreden van dyskinesieën na vijf jaar levodopabehandeling nagenoeg 100%.^{161,162} Bij 60- tot 69-jarigen is het risico 26% en bij een debuut na het 70^e levensjaar neemt het risico af tot 16%.¹⁶³ Voor de grens van 65 jaar om wel of niet met levodopa te mogen starten, zijn dus geen wetenschappelijke argumenten voorhanden. Het gebruik hiervan berust op een speculatieve extrapolatie van de hiervoor genoemde gegevens. Verder is aangetoond dat de hoogte van de levodopadosis en de duur van het levodopagebruik zijn gerelateerd aan de ernst van de responsfluctuaties.^{164,165} Patiënten die echter langduriger moesten worden behandeld met levodopa of die hogere doseringen behoeften, hadden waarschijnlijk ook ernstige

symptomen. Vroege behandeling echter met een dopamineagonist geeft mogelijk in de initiële fase van de behandeling een lagere kans op responsfluctuaties en hyperkinesieën. In alle agonistentrials bleek echter bij follow-up dat de patiënten behandeld met een dopamineagonist een minder goede respons op de motorische symptomen hadden dan degenen die met levodopa waren behandeld. Bovendien werd slechts nog een minderheid van de patiënten na twee tot drie jaar behandeling met agonistmonotherapie behandeld, daar de meeste patiënten toevoeging van levodopa nodig hadden. Dus waarschijnlijk konden alleen de patiënten met een langzaam ziektebeloop langdurig toe met monotherapie dopamineagonist. Het feit dat deze patiënten minder responsfluctuaties ontwikkelden, zou daarom goed kunnen worden gerelateerd aan de voor hen langzamere ziekteprogressie. Ten slotte, er zijn diverse studies die aantonen dat starten met levodopa niet slechter is dan starten met dopamineagonisten ten aanzien van het risico op langetermijncomplicaties.

Slechts bij 12% van de patiënten na 10 jaar levodopatherapie bleek sprake te zijn van niet goed behandelbare en hinderlijke dyskinesieën.¹⁶³ Een zeer belangrijke en qua duur (14 jaar) ongeëvenaarde studie is de UK-studie met 782 geïnccludeerde patiënten, naar het langetermijneffect van bromocriptine versus levodopa.¹⁶⁶ Hieruit blijkt dat starten met bromocriptine geen uiteindelijk voordeel heeft ten aanzien van mortaliteit, motorische scores en mate en ernst van responsfluctuaties. De keuze voor een bepaald middel moet dus vooral worden ingegeven door de actuele klinische situatie, de ernst van de symptomen en de al aanwezige comorbiditeit, meer dan door overwegingen betreffende de langetermijncomplicaties.

Een andere overweging bij het voorschrijven van Parkinsonmedicatie is, bij equipotente effectiviteit, het gebruikersgemak. Dit gemak kan zich uiten in bijwerkingenprofiel maar ook in doseringsfrequentie. Zeker in het vroege stadium van de ZvP geven sommige patiënten de voorkeur aan laagfrequente dosering om zo min mogelijk gedurende de dag met medicatie te worden geconfronteerd. Voorbeelden van medicatie die laagfrequent kunnen worden toegediend, zijn: rasagiline (eenmaal daags doseren), ropinirol met vertraagde afgifte (eenmaal daags doseren) en rotigotine pleisters (eenmaal daags doseren).

Hieronder volgt een korte puntsgewijze opsomming van de te hanteren strategieën bij een *de novo* patiënt met de ZvP. Er is bewust gekozen voor het hanteren van het begrip 'biologische leeftijd', aangezien het hanteren van een absolute leeftijdsgrens op grond van de beschikbare literatuur niet is te onderbouwen. Bovendien zouden andere factoren dan de kalenderleeftijd de belangrijkste rol in de keuze moeten spelen. 'Biologisch oudere' patiënten hebben naar het oordeel van de specialist een hoger risico op bijwerkingen vanwege de aanwezigheid van cognitieve stoornissen, psychotische verschijnselen, impulscontrolestoornissen, ernstige autonome disfunctie of significante comorbiditeit dan wel polyfarmacie met een verhoogde kans op interacties. Deze risicofactoren ontbreken bij de 'biologisch jonge' patiënten.

Biologisch jonge patiënt met een op de voorgrond staande hinderlijke tremor

- anticholinergicum of propranolol;

Biologisch jonge patiënt met een hypokinetisch-rigidesyndroom:

- amantadine;
 - MAO-B-remmer (selegiline, rasagiline);
 - non-ergotdopamineagonist;
 - levodopa (normale afgifte);
- Biologisch oudere patiënt met een hypokinetisch-rigidesyndroom:
- levodopa (normale afgifte).

Voor alle middelen geldt dat moet worden gestreefd naar een zo laag mogelijke dosering waarmee een goed klinisch effect wordt bereikt. Als patiënten ondanks het gebruik van een medicament met gebleken effectiviteit een toename van de symptomen ervaren, moeten medicamenten worden gecombineerd.

Algemene aanbeveling

Het is niet mogelijk op basis van wetenschappelijk bewijs een medicament van eerste keuze aan te bevelen bij de behandeling van de patiënt met de ZvP in de ongecompliceerde fase en die functiebeperkingen ervaart. Levodopa en dopamineagonisten kunnen in eerste instantie als equipotent worden beschouwd bij de behandeling van motorische symptomen bij patiënten met de ZvP in de vroege fase. De keuze van een medicament wordt daarom bepaald door individuele factoren, te weten:

- aangetoonde effectiviteit;
- klinische factoren;
- bijwerkingenprofiel;
- leefstijlfactoren;
- functiebeperkingen;
- dagelijkse activiteiten;
- levensverwachting;
- leeftijd;
- gebruikersgemak, inclusief de doseringsfrequentie;
- comorbiditeit;
- voorkeur van de patiënt, nadat deze is geïnformeerd over de nadelen op korte en lange termijn van de verschillende medicamenten of op basis van eerdere ervaringen;
- ervaring en expertise van de behandelend specialist.

2.3. Medicamenteuze behandeling van de motorische symptomen in de gecompliceerde fase van de ZvP

In dit hoofdstuk zullen eerst de voorspelbare late motorische complicaties worden besproken, te weten *wearing off*- en *peak-dose*-dyskinesieën. Daarna zal de medicamenteuze behandeling van onvoorspelbare late motorische complicaties worden besproken alvorens over te gaan tot een algemene conclusie.

Medicamenteuze behandeling van *wearing off*

2.3.1. Effectiviteit van levodopa met gereguleerde afgifte in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is levodopa met gereguleerde afgifte bij de behandeling van de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met levodopa met normale afgifte?

Voor meer informatie over de behandeling met levodopa bij de ZvP in het algemeen en in vroege fase in het bijzonder, zie ook *hoofdstuk 2.2.1 en 2.3.1*.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden 11 RCT's gevonden waarin het effect van gereguleerde afgifte van levodopa/carbidopa in vergelijking met normale afgifte van levodopa/carbidopa werd onderzocht bij patiënten met de ZvP in het latere stadium.¹⁶⁷⁻¹⁷⁷ De grootte (gemiddelde $n=57$, range $n=19-202$) en de gemiddelde leeftijd (gemiddeld 62,8 jaar, range 58-67 jaar) van de onderzochte populaties varieerden. Er werden slechts twee studies met meer dan 150 patiënten gepubliceerd.^{169,175}

In veel trials was sprake van hoge uitvalspercentages (17 tot 35%). Vanwege de toch al kleine patiëntenpopulaties, een gebrek aan *powerberekeningen* en *intention-to-treat*-analyses was er een grote kans op selectiebias. Daarnaast was de duur van de trials kort (range 8-24 weken).

Er waren nauwelijks verschillen in bijwerkingen tussen de groepen. De meeste bijwerkingen bestonden uit duizeligheid, dyskinesieën, dystonie, hoofdpijn, hallucinaties, misselijkheid, braken, hypotensie en verwardheid. Gezien de kleine aantallen bestudeerde patiënten is over verschillen in de mate van bijwerkingen tussen de verschillende medicatieregimes nauwelijks een uitspraak te doen. In twee studies werd gerapporteerd dat 52-54% van de patiënten een voorkeur had voor levodopa met gereguleerde afgifte in vergelijking met 27-33% van de patiënten die een voorkeur voor levodopa met normale afgifte had.^{170,171} De voorkeur was gebaseerd op het subjectieve effect en de verbetering van responsfluctuaties. Meerdere studies rapporteerden een afname van *wearing-off* met een toename van de *on-time* per dag met gereguleerde levodopapreparaten.^{165,171,172} De *peak-dose*-gerelateerde hyperkinesieën nemen af in een aantal studies, terwijl één studie rapporteert dat bij preparaten met gereguleerde afgifte deze juist kunnen toenemen in de loop van de dag.¹⁶⁶ De tijd tot aan een goede respons neemt duidelijk toe bij levodopapreparaten met gereguleerde afgifte.^{165,166,171} Ook neemt heel duidelijk de doseringsfrequentie af met het gebruik van levodopapreparaten met gereguleerde afgifte (zie tabel 2.3).^{168-172,174}

Tabel 2.3. Verschillen in uitkomsten tussen levodopa met gereguleerde en normale afgifte.

Uitkomstmaat	Resultaat*
Aantal studies	11
Totaal aantal patiënten	646
UPDRS motorische score	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷³
Hoehn en Yahr-score	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷⁴
New York University Parkinson's disease scale score (na zes maanden therapie)**	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷⁷
Schwab en England ADL-score***	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷¹
Globale verbetering (patiënt)	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷⁴
Globale verbetering (arts)	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷⁴
Werkzaamheid medicatie en verbetering klinische fluctuatie (patiënt)	gereguleerde afgifte effectiever ¹⁷¹
on-tijd	gereguleerde afgifte effectiever ^{172,175}
off-tijd	gereguleerde afgifte effectiever ^{172,173,177}
Duur dyskinesieën	normale afgifte effectiever ¹⁷⁵
Gemiddeld aantal doses levodopa per dag	gereguleerde afgifte effectiever ^{167,168,170,173,174} (meer doses per dag) geen significant verschil ¹⁷⁷
Gemiddelde dagelijkse levodopa dosis (mg per dag)	normale afgifte effectiever ^{167,169,173,175,176} (lagere dosis bij normale afgifte)

LEGENDA

*statistische significantie: $p < 0,05$

** Hiermee wordt de klinische effectiviteit gemeten door de deelnemers te scoren op vijf symptomen met een 5-punt-schaal van 0 (normaal functioneren) tot 4 (evidente beperking).

*** De schaal weerspiegelt de mate waarin een patiënt in staat is tot dagelijkse activiteiten in termen van snelheid en onafhankelijkheid en bestaat uit 20 onderdelen.

Conclusie

Niveau 2/3

Levodopapreparaten met geregleerde afgifte lijken effectiever dan levodopapreparaten met normale afgifte bij de behandeling van *wearing off*, resulterend in een toename van *on-time* per dag.

Het aantal benodigde giften per dag neemt af ten opzichte van levodopa met normale afgifte indien preparaten met geregleerde afgifte worden gebruikt.

De tijd tot aan een goede respons na een gift met levodopa via geregleerde afgifte neemt toe, vergeleken met levodopapreparaten met een normale afgifte.

B/C Ahlskog 1988, Cedarbaum 1989, Feldman 1989, Hutton 1988, Hutton 1989, Juncos 1987, Le Witt 1989, Liberman 1990, Sage 1988, Wolters 1992, Wolters 1996

Overige overwegingen

Wanneer levodopa met normale afgifte wordt veranderd in levodopa met geregleerde afgifte ervaart de patiënt vaak in eerste instantie een toename van de *off*-tijd, waarschijnlijk omdat de absorptie van deze preparaten vanuit de darm langzamer gaat.^{143,146} Hierdoor ontstaan er een onvoorspelbare absorptie die een adequate behandeling van responsfluctuaties moeilijk maakt. Daarnaast is de biologische beschikbaarheid van preparaten met een geregleerde afgifte ongeveer 30% lager vergeleken met de gangbare levodopapreparaten.^{143,146} Levodopa met geregleerde afgifte moet daarom hoger worden gedoseerd dan levodopa met normale afgifte (in de regel een 30% hogere dosering). Bij patiënten met *peak dose*-gerelateerde hyperkinesieën met tevens *wearing-off*-symptomen kan het inzetten van levodopa met geregleerde afgifte effectief zijn vanwege de lagere maximale levodopaconcentratie in het bloed in combinatie met de verlengde eliminatiehalfwaardetijd. Een verdere overweging is dat levodopapreparaten met geregleerde afgifte duurder zijn dan levodopa met normale afgifte.

Middelen met geregleerde levodopa-afgifte zijn ook goed inzetbaar bij patiënten die last hebben van vroege ochtenddystonie en nachtelijke *off*-fases. Levodopapreparaten met geregleerde afgifte worden dan voor het slapen ingenomen (zie ook paragraaf 2.2.4).

Aanbevelingen

De behandelend specialist kan bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase levodopa met geregleerde afgifte voorschrijven indien sprake is van *peak dose*-gerelateerde hyperkinesieën met *wearing-off*, van hinderlijke nachtelijke *off*-gerelateerde klachten of van *off*-gerelateerde klachten gedurende de vroege ochtenduren. Hiervoor kunnen doseringen tussen de 100-300 mg levodopa met geregleerde afgifte voor de nacht effectief zijn.

Vanwege de onvoorspelbare absorptie van levodopapreparaten met gereguleerde afgifte zijn deze preparaten soms niet effectief voor de behandeling van motorische responsfluctuaties overdag, en moeten levodopapreparaten met normale afgifte worden ingezet.

2.3.2. Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van dopamineagonisten bij de behandeling van motorische responsfluctuaties bij de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met placebo?

Voor meer informatie over dopamineagonisten: zie paragraaf 2.2.2., *Effectiviteit van dopamineagonisten in de ongecompliceerde fase van de ZvP*.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de NICE-richtlijn werden veertien studies gevonden waaronder zeven Cochrane-reviews,^{59,178-183} en zeven additionele RCT's,¹⁸⁴⁻¹⁹⁰ waarin de effectiviteit van het toevoegen van dopamineagonisten in vergelijking met een placebo werd onderzocht. In de Cochrane-reviews werden ook fase-II- en -III-studies en ongepubliceerde studies opgenomen. Tevens werden ongepubliceerde gegevens verkregen van onderzoekers of fabrikanten. De drie RCT's waren methodologisch van een goede kwaliteit daar er sprake was van een adequate blinding van toewijzing, de studie dubbel geblindeerd was en er een *intention-to-treat*-analyse plaatsvond.

Met betrekking tot de kwaliteit van leven werden in twee trials, waarvan één geïncludeerd in de Cochrane-review¹⁸⁰ en de andere gepubliceerd nadat de review was verschenen, significante uitkomsten met pramipexol gerapporteerd. De eindpunten bestonden uit functionele status, mentale gesteldheid, kwaliteit van leven, ADL en de ernst van de tremor. Bij de behandeling met dopamineagonisten bromocriptine, pergolide, pramipexol en ropinirol werd een verbetering in motorische complicaties waargenomen en de dopamineagonisten maakten reductie van levodopadoseringen mogelijk: *off*-tijdreducties met twee uur werden gerapporteerd en een reductie van de levodopadosering tot ruim 230 mg vond plaats.

Ropinirol als *add-on*-therapie werd in een RCT (n=243) met een follow-upduur van 16 weken onderzocht. Er was een gemiddelde reductie in de UPDRS motorische score in het voordeel van ropinirol in vergelijking met placebo (-9,5 versus -4,5, $p < 0,05$).¹⁸⁴

In een RCT met een follow-upduur van 25 weken werd een vergelijking gemaakt tussen rotigotine 8 mg/dag (n=120), rotigotine 12 mg/dag (n=111) en placebo (n=120). Vergeleken met placebo waren er significante verbeteringen in gemiddeld aantal uren *off*-tijd per dag: 1,8 uur/dag voor de rotigotinegroep van 8 mg/dag en 1,2 uur /dag voor de rotigotinegroep van 12 mg/dag.¹⁸⁸

In een andere RCT met een follow-upduur van 24 weken (n=393) werd een vergelijking gemaakt tussen ropinirol als *add-on* en placebo. Na 24 weken was er een reductie in dagelijkse *off*-tijd van 2,1 uur in de ropinirolgroep in vergelijking met 0,3 uur in de placebogroep (verschil 1,7 uur (95% BI -2,34 -1,09)).¹⁸⁹ Rotigotine vergeleken met pramipexol toonde als

add-on-therapie in een RCT (n=506) met een follow-upduur van 23 weken geen significant verschil. Het absolute verschil met baseline in *off*-tijd in vergelijking met placebo was -1,58 uur (95% BI -2,27 tot -0,90) voor rotigotine en -1,94 uur (-2,63 tot -1,25) voor pramipexol.¹⁹⁰ In alle bovenstaande studies werden dopaminerge bijwerkingen beschreven maar over het algemeen waren deze licht van aard en veroorzaakten bij slechts een klein percentage van de deelnemers het stoppen van deelname aan de studie.

Conclusie

Niveau I

Adjuvante behandeling met dopamineagonisten reduceert de *off*-tijd met één tot twee uur en de dosering van levodopa met ruim 230 mg. Dit gaat soms gepaard met een toename van dopaminerge bijwerkingen waaronder hallucinaties en orthostatische hypotensie.

- A1 Van Hilten 1998, Clarke 1999, Clarke 1999, Clarke 2000, Clarke 2001
 A2 Pogarell 2002, Wong 2003, Mizuno 2003, Poewe 2007, Barone 2007, LeWitt 2007, Pahwa 2007

Overige overwegingen

Deze conclusies zijn gebaseerd op kortetermijnstudies. Er is tot op heden weinig onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van adjuvante behandeling met dopamineagonisten. Een uitzondering hierop vormt een studie naar de effectiviteit en veiligheid van pramipexol op lange termijn.¹⁹¹ Uit dit onderzoek bleek dat door langdurige adjuvante behandeling (<57 maanden) met pramipexol een verbetering op de UPDRS deel II en III werd bereikt en een vermindering optrad van het aantal *off*-fases per dag (gemiddelde reductie in *off*-tijd was ongeveer 2,5 uur per dag).

De behandelend specialist moet bij het voorschrijven van dopamineagonisten beducht zijn op de voorkomende bijwerkingen, een en ander afhankelijk van leeftijd en comorbiditeit van de patiënt.

Bij het toevoegen van dopamineagonisten aan de medicatie dient de levodopadosering per gift verlaagd te worden indien hyperkinesieën optreden.¹⁹² Op geleide van de motorische symptomen kunnen vervolgens de doseringen van beide medicamenten worden aangepast. Indien er veel *off*-fases blijven optreden, kan de dosering van dopamineagonisten of levodopa worden verhoogd.

Aanbevelingen

Non-ergotdopamineagonisten kunnen door de behandelend specialist als middel van eerste keuze worden voorgeschreven bij de adjuvante behandeling van patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase met motorische responsfluctuaties.

De voorkeur gaat uit naar non-ergotdopamineagonisten (pramipexol, ropinirol en rotigotine). Alleen bij het niet verdragen van deze middelen kan, bij uitzondering, een ergotdopamineagonist (bromocriptine of pergolide) worden voorgeschreven. Indien pergolide wordt voorgeschreven, dient naast controle op souffles van het hart en tekenen van decompensatio cordis door middel van lichamelijk onderzoek, jaarlijks echografische controle van het hart door een cardioloog plaats te vinden.

Bij het toevoegen van dopamineagonisten dient de dosering levodopa te worden verlaagd indien hyperkinesieën optreden. Op geleide van het klinische effect kunnen de doseringen van beide medicamenten worden aangepast.

2.3.3. Effectiviteit van adjuvante MAO-B-remmers in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van MAO-B-remmers bij de behandeling van motorische responsfluctuaties bij de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met placebo?

Voor meer informatie over MAO-B-remmers: zie paragraaf 2.2.9., *Effectiviteit van MAO-B-remmers versus dopamineagonisten in de ongecompliceerde fase van de ZvP*.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de NICE-richtlijn zijn tien dubbelblinde RCT's beschreven betreffende de effectiviteit van MAO-B-remmers als adjuvante therapie bij levodopa bij patiënten met de ZvP in het latere stadium.^{135,193-201}

Belangrijke methodologische beperkingen van de trials waren het ontbreken van *power*-berekeningen, een kleine omvang van de onderzoekspopulaties (variërend van 19-96 personen met een gemiddelde van 54,6 personen) en een korte duur van de studies (variërend van 3-8 weken, gemiddeld 6,7 weken).

Het merendeel van de studies onderzocht de gebruikelijke dosering van selegiline van 10 mg/dag. Twee studies richtten zich op het effect van rasagiline. Rasagiline werd in een studie (n=687) vergeleken met entacapon en placebo over een periode van 18 weken.¹⁵⁷ Twee verschillende doses rasagiline (0,5 of 1 mg) werden in de andere studie (n=472) met een duur van 26 weken, vergeleken met een placebo.¹⁵¹

Een vergelijking van de resultaten van MAO-B-remmers met placebo is in *tabel 2.4.* weergegeven.

Conclusie

Niveau 2

Selegiline en rasagiline zijn beide effectief als adjuvante therapie bij de ZvP in een gevorderd stadium.

B Presthus 1978, PRESTO study 2005, Brodersen 1985, Golbe 1987, Golbe 1988, Hubble 1993, Lieberman 1987, Rascol 2005, Sivertsen 1989, Waters 2004, Lew 2007, Ondo 2007

Tabel 2.4. MAO-B-remmer vergeleken met placebo.

Uitkomst	Selegiline	Rasagiline
Aantal studies	7	2
Aantal patiënten (n)	169	1,159
Kwaliteit van leven		
PDQUALIF-scores	—*	NS ^{193*}
Klinische beoordelingsscores		
UPDRS totaal	—	R ^{199*}
UPDRS-motor (<i>on</i>)	—	R ^{199,193}
UPDRS-ADL (<i>off</i>)	—	R ^{199,193}
UPDRS-subscores	—	R ^{199,193}
Schwab en England ADL-schaal	—	R ¹⁹³
Patiëntdagboeken: percentage patiënten met verbetering	SEL ^{196,195*}	—
Globale impressieschaal (clinicus)	—	R ^{199,193}
Globale impressieschaal (patiënt)	—	—
Motorische complicaties		
responsfluctuaties	SEL ¹⁹⁴	—
<i>on</i> -tijd	SEL ¹⁹⁷	R ^{199,193}
<i>off</i> -tijd	SEL ¹⁹⁷	R ^{199,193}
<i>on</i> -tijd met dyskinesie (toename)	P ^{197*}	NS ^{199,193}
Tremor	SEL	R ¹⁹³
Dagelijkse levodopadosis		
Levodopadosisreductie	SEL ^{202,198;200} R ¹⁹⁹	
Bijwerkingen en uitvalpercentages		
Alle bijwerkingen	NS	NS ¹⁹³
Uitvalpercentages (alle oorzaken)	NS	NS ^{199,193}

SEL=uitkomstmaat ten gunste van selegiline ($p < 0,05$); R=uitkomstmaat ten gunste van rasagiline ($p < 0,05$);
P=uitkomstmaat ten gunste van placebo ($p < 0,05$); - = niet gerapporteerd ; NS = niet significant ($p > 0,05$)

Overige overwegingen

MAO-B-remmers kunnen bij oudere patiënten, vooral bij hen die een cognitieve stoornis hebben, aanleiding geven tot het ontstaan van hallucinaties en verwardheid, al of niet gepaard gaande met slapeloosheid, op basis van het amfetamine-effect.¹³⁹

Daarnaast kan het amfetamine-effect van selegiline worden gebruikt om de slaperigheid overdag en de inactiviteit te verbeteren.¹⁴⁰

Aanbevelingen

MAO-B-remmers zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een cognitieve stoornis vanwege het risico op hallucinaties en verwardheid.

Selegiline heeft een amfetaminemetaboliet die kan worden gebruikt om excessieve slaperigheid overdag te verbeteren.

2.3.4. Effectiviteit van adjuvante catechol-O-methyltransferaseremmers (COMT-) in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van COMT-remmers bij de behandeling van motorische responsfluctuaties bij de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met placebo?

De hoeveelheid levodopa die uiteindelijk de hersenen bereikt is 1-5% van elke gift levodopa. Perifeer wordt levodopa omgezet via aminozuurdopaminedecarboxylase (AADC) tot dopamine en door catechol-O-methyltransferase (COMT) tot 3-O-methyldopa, wat competeert met levodopa bij passage door de bloed-hersenbarrière. COMT-remmers verminderen deze omzetting en kunnen daardoor de concentratie levodopa in de hersenen verhogen.

Er zijn twee COMT-remmers beschikbaar: entacapon en tolcapon, waarbij deze laatste niet alleen perifeer werkzaam is maar ook centraal. Beide verlengen de halfwaardetijd van levodopa met 30-50%. Entacapon moet tegelijk met elke levodopagift worden ingenomen wegens de korte halfwaardetijd. Dit geldt niet voor tolcapon dat driemaal daags moet worden ingenomen. Er is een combinatiepreparaat van entacapon en levodopa/carbidopa beschikbaar waardoor de hoeveelheid tabletten die per gift moet worden ingenomen, kan worden gereduceerd (Stalevo®).

Tolcapon werd in 1998 van de markt gehaald in verband met fatale hepatische toxiciteit bij drie patiënten. Recentelijk is dit middel weer geherintroduceerd op basis van langdurig klinische ervaring waaruit een veilig gebruik mogelijk bleek mits de leverfuncties van de patiënt tweewekelijks worden gecontroleerd. Tolcapon is thans geregistreerd voor patiënten met de ZvP met motorische responsfluctuaties die falen op entacapontherapie.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een Cochrane-review werd de effectiviteit van de COMT-remmers tolcapon en entacapon vergeleken met placebo bij personen met de ZvP met motorische complicaties.²⁰³ De review bestond uit 14 trials met in totaal 2566 patiënten met de ZvP en motorische fluctuaties. Daarnaast werden drie additionele RCT's gevonden die waren gepubliceerd na de sluitingsdatum van het literatuuronderzoek van de review.^{199,214,215} In deze RCT's werd entacapon vergeleken met placebo. De omvang van de RCT's was groot (n=456, n=270 en n=341) en duur van de trials was 18, 13 respectievelijk 8 weken. Voor een (kwalitatieve) samenvatting van de resultaten zie *tabel 2.5*.

In een additionele RCT met entacapon werden significante verschillen gevonden in het voordeel van combinatietherapie op UPDRS-scores.²¹⁴ In de RCT werden wel meer

Tabel 2.5. meta-analyse van COMT-remmers vergeleken met placebo.

	Entacapon	Tolcapon	Gecombineerde meta-analyse
Aantal studies	9	6	14
Aantal patiënten (N)	2016	1006	2566
Effectiviteit			
Levodopa dosis reductie	COMT ^{199,204,207,211,213}	COMT* ^{205,206,208,209,212}	COMT
off-tijd (uren)	COMT ^{199,204,207,211,213}	COMT* ^{205,206,209}	COMT
on-tijd (uren)	COMT ^{199,204,207,211,213}	COMT* ^{205,206,209}	COMT
UPDRS ADL	COMT ^{199,204,210,211,213}	COMT* ²⁰⁸	COMT
UPDRS motor score	COMT ^{199,204,210,211,213}	COMT* ²⁰⁶	COMT
Bijwerkingen			
Dyskinesieën	P ^{204,207,210,211,213} NS ¹⁹⁹	P* ^{205,206,208,209,212}	P
Misselijkheid	P ^{204,207,210,211,213} NS ¹⁹⁹	P* ^{205,206,208,209,212}	P
Braken	P ^{204,211} NS ¹⁹⁹	P* ^{205,206,208,209,212}	P
Diarree	P ^{204,207,211,213} NS ¹⁹⁹	P* ^{206,208,209,212}	P
Obstipatie	P ^{204,207,211} NS ¹⁹⁹	NS ^{208,209,212}	-
Hallucinaties	NS ^{199,204,207,211,213}	P* ^{205,206,208,209,212}	P
Uitvallers	P ^{204,207,210,211,213} NS ¹⁹⁹	NS ^{205,206,208,209,212}	P

COMT=uitkomstmaat is ten gunste van COMT-remmer ($p < 0,05$); P=uitkomstmaat is ten gunste van placebo ($p < 0,05$); NS = niet significant; * significant voor 50, 100, 200 en 400 mg, **significant voor dosis 200 mg, - = geen gegevens.

bijwerkingen gesignaleerd in de entacapongroep (65%) dan in de levodopagroep. In de additionele RCT van Mizuno et al. (2007) nam de gemiddelde on-tijd bij zowel de 100 mg als 200 mg entacapon per gift levodopa toe met 1,4 uur (95% BI: 0,8-2,0 respectievelijk 1,0-1,8).²¹⁵ De uitgangswaarden voor de on-tijd in de placebogroep was 8,3 uur. In de placebogroep nam de gemiddelde on-tijd toe met 0,5 uur (95% BI: 0,1-0,9). Het percentage bijwerkingen in beide entacoponegroepen, 73% en 86%, was hoger dan dat van de controlegroep (70%). Oorzaken hiervan zijn vooral de toename van dyskinesieën en de verergering van obstipatie.²¹⁵

Conclusie

Niveau 1	COMT-remmers als adjuvante therapie verminderen de <i>off</i>-tijd die gepaard gaat met een toename van dopaminerge bijwerkingen zoals obstipatie, misselijkheid, braken en dyskinesieën. A1 <i>Deane 2004</i> B <i>Rascol 2005, Reichmann 2005, Mizuno et al 2007</i>
----------	---

Overige overwegingen

COMT-remmers in combinatie met levodopa zijn een goede keuze ter reductie van de *off*-tijd als zich voorspelbare *off*-fases voordoen. Hiermee kan een toename van de frequentie van doseren van levodopa worden voorkomen.

Gezien de zeer zeldzaam optredende hepatotoxiciteit bij tolcapon dient dit middel alleen te worden gegeven als entacapon geen of onvoldoende effect heeft of wanneer entacapon te veel bijwerkingen geeft. De leverfuncties dienen vervolgens eens per twee weken gedurende het eerste jaar te worden gecontroleerd. Een stijging van de leverfuncties wordt bij ongeveer 1-3% van de patiënten met adjuvante tolcaponbehandeling gezien.

Het geven van een combinatiepreparaat (entacapon + levodopa/carbidopa, ofwel Stalevo®) kan worden overwogen wanneer de patiënt een goede en stabiele respons vertoont op de niet-combinatiepreparaten. De behandeling met dit laatste middel gaat gepaard met hogere kosten, het aantal pillen dat echter moet worden ingenomen, wordt dan gereduceerd.

Aanbevelingen

COMT-remmers kunnen door de behandelend specialist als middel van eerste keuze worden voorgeschreven bij de adjuvante behandeling van patiënten met de ZvP in het latere stadium van de ziekte als sprake is van voorspelbare responsfluctuaties.

COMT-remmers kunnen een toename van de doseringsfrequentie voorkomen.

Entacapon is de COMT-remmer van eerste keuze. Indien entacapon geen of onvoldoende effect geeft of de patiënt teveel bijwerkingen van dit middel ervaart, kan tolcapon overwogen worden. Gezien het risico op hepatotoxiciteit dienen bij aanvang van de behandeling met tolcapon en daarna gedurende het eerste jaar iedere twee weken de leverfuncties bepaald te worden. Deze controle van de leverfuncties kan op verzoek van de behandelend specialist door de huisarts gedaan worden.

2.3.5. Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten versus adjuvante MAO-B-remmers in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van dopamineagonisten bij de behandeling van motorische responsfluctuaties bij de ZvP in het latere stadium, in vergelijking met MAO-B-remmers?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden geen trials gevonden waarin een vergelijking werd gemaakt tussen dopamineagonisten en MAO-B-remmers bij de behandeling van patiënten met de ZvP in het latere stadium met motorische complicaties.

Conclusie

Niveau 4

Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit en veiligheid van dopamineagonisten versus MAO-B-remmers als adjuvante behandeling van patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase om één van beide te verkiezen boven de ander.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Zowel dopamineagonisten (bij voorkeur non-ergotdopamineagonisten) als MAO-B-remmers kunnen worden overwogen als adjuvante therapie bij de behandeling van motorische responsfluctuaties.

Aanbeveling

Zowel dopamineagonisten (bij voorkeur non-ergotdopamineagonisten) als MAO-B-remmers kunnen door de behandelend specialist worden voorgeschreven als adjuvante behandeling bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase met motorische responsfluctuaties. Er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar die een voorkeur voor een van beide rechtvaardigt.

2.3.6. Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten versus adjuvante COMT-remmers in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van dopamineagonisten bij de behandeling van motorische responsfluctuaties bij de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met COMT-remmers?

Wetenschappelijke onderbouwing

In een Cochrane-review met twee RCT's werd de effectiviteit van adjuvante behandeling met dopamineagonisten vergeleken met de effectiviteit van adjuvante behandeling met

COMT-remmers.²¹⁶ Eén trial (n=205) vergeleek tolcapon met pergolide, de andere studie (n=146) vergeleek tolcapon met bromocriptine.²¹⁷

Er werd een significante verbetering gezien in de kwaliteit van leven (PDQ-39) in de groep behandeld met tolcapon in vergelijking met pergolide ($p=0,005$), maar geen significant verschil op de *Sickness Impact Profile*. Met betrekking tot de UPDRS-ADL-scores en UPDRS-motorische scores werden geen statistisch significante verschillen gevonden. Wat de dagelijkse levodopa reductie betreft werd in een studie een significante afname gezien ten gunste van tolcapon vergeleken met bromocriptine (124 mg versus 30 mg, $p<0,01$); de andere studie liet een niet-significant verschil zien tussen tolcapon en pergolide (108 versus 92 mg). Wat de totale *on*- en *off*-tijd betreft was er sprake van een niet-significant verschil tussen tolcapon en bromocriptine.

De gecombineerde resultaten van beide trials lieten meer misselijkheid (OR=0,42, $p=0,0003$), obstipatie (OR=0,26, $p=0,00007$) en orthostatische klachten (OR=0,24, $p=0,0002$) zien in de pergolide- en bromocriptinegroep dan in de tolcapongroep.

Conclusie

Niveau 4

COMT-remmers zijn niet bewezen effectiever ten opzichte van dopamineagonisten als adjuvante therapie bij patiënten met de ZvP.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Geen.

Aanbeveling

Geen.

2.3.7. Effectiviteit van adjuvante dopamineagonisten versus amantadine in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van dopamineagonisten bij de behandeling van motorische responsfluctuaties bij de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met amantadine?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden geen trials gevonden waarin dopamineagonisten werden vergeleken met amantadine bij de adjuvante behandeling van motorische complicaties bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase.

Conclusie

Niveau 4

Er is onvoldoende bewijs over de effectiviteit en veiligheid van dopamineagonisten versus amantadine bij de adjuvante behandeling van motorische complicaties bij patiënten met de ZvP in de gevorderde fase om één van beide te verkiezen boven de ander.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Aangezien amantadine niet is onderzocht bij de behandeling van *wearing off* en reductie van *off*-fases gaat de voorkeur bij deze motorische responsfluctuaties uit naar dopamineagonisten in plaats van amantadine.

Bij de behandeling van dyskinesieën kan amantadine in hogere dosering (tot 400 mg/dag) worden overwogen (zie ook 2.2.4.).²¹⁸

Bij oudere patiënten, en zeker bij patiënten met cognitieve stoornissen moet amantadine niet worden voorgeschreven in verband met een sterk verhoogd risico op het ontstaan van hallucinaties.

Aanbevelingen

Bij de behandeling van *wearing off*- en *off*-fases bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase gaat de voorkeur uit naar adjuvante behandeling met dopamineagonisten en niet naar amantadine wegens onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van amantadine. Amantadine in hogere doses (tot 400 mg/dag) is echter wel bewezen effectief als adjuvante behandeling van dyskinesieën (zie ook 2.2.4.).

Bij oudere patiënten en zeker bij patiënten met cognitieve stoornissen moet amantadine niet worden voorgeschreven in verband met een sterk verhoogd risico op het ontstaan van hallucinaties.

Medicamenteuze behandeling van 'peak-dose' dyskinesieën

2.3.8. Effectiviteit van adjuvante behandeling met amantadine in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is het toevoegen van amantadine bij de behandeling van *peak-dose*-dyskinesieën bij de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met placebo?

De afgelopen jaren is een aantal kleine studies gepubliceerd waaruit bleek dat amantadine naast een effect op bradykinesie en rigiditeit ook een anti-dyskinetisch effect heeft bij patiënten met de ZvP en dyskinesieën.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een Cochrane-review ($n=53$)²¹⁹ en een RCT ($n=40$)²²⁰ werd de effectiviteit van het toevoegen van amantadine vergeleken met een placebo bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase en dyskinesieën.

De trials waren klein van omvang en hadden een korte duur (variërend van vier tot zes weken). Er werd een dosis van 100-400 mg amantadine gebruikt. Tevens werden methodologische beperkingen geconstateerd over de toewijzing van de behandeling, *wash-out*-periodes in de *cross-over designs*, klinische criteria voor de diagnose ZvP en het toepassen van *intention-to-treat*-analyse.

De resultaten in de RCT van Thomas et al. veranderden in de tijd (zie *tabel 2.6*).²²⁰

In een trial in de systematische review werd een vermindering van dyskinesieën met 6.4 punten (41%) na orale toediening van amantadine gedurende twee weken in vergelijking met placebo gerapporteerd.²²¹

Redenen voor uitval in de groep behandeld met amantadine waren: tachycardie, psychose en livedo reticularis.

Conclusie

Niveau 2

Amantadine in hogere doses (tot 400 mg/dag) lijkt effectief als adjuvante behandeling voor dyskinesieën bij de ZvP. Echter, het effect op de lange termijn is onbekend.

B Crosby 2003, Thomas 2004

Overige overwegingen

Amantadine kan als adjuvante therapie effectief zijn als anti-dyskineticum. Echter, vanwege het glutamaat antagonisme kan amantadine psychosen luxeren, vooral als al cognitieve klachten en verschijnselen aanwezig zijn. Het risico hierop is het grootst bij oudere patiënten met de ZvP.²²⁰

Tabel 2.6. Amantadine versus placebo.²²⁰

	Na 15 en 30 dagen behandeling	Na 8 maanden behandeling	Na 1 maand medicatievrij
UPDRS item 32-34	A	NS-B	NS
IGA score dyskinesieën	NS-A	NS-B	NS
A = uitkomstmaat ten gunste van amantadine ($p < 0.05$)	NS-A = geen significante verbetering van uitkomstmaat door amantadine	NS-B = geen significante verslechtering van uitkomstmaat door amantadine	NS = geen verschil tussen de groepen

Aanbevelingen

Voor de behandeling van dyskinesieën bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase kan de behandelend specialist amantadine in hogere doses (tot 400 mg/dag) voorschrijven.

Bij oudere patiënten met de ZvP moet amantadine met grote voorzichtigheid worden voorgeschreven vanwege een verhoogd risico op psychose. Amantadine dient niet te worden voorgeschreven aan patiënten met cognitieve klachten.

Medicamenteuze behandeling van onvoorspelbare motorische responsfluctuaties

2.3.9. Effectiviteit van apomorfine-injecties en -infusies in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is apomorfine in de behandeling van de ZvP in de gecompliceerde fase, in vergelijking met de standaard orale behandeling?

Apomorfine, een parenteraal toe te dienen dopamineagonist met een korte halfwaardetijd, kan via een subcutane injectie of continue infusie per pomp toegediend worden. Het toedienen van apomorfine via een subcutane injectie kan geïndiceerd zijn wanneer een patiënt met de ZvP in de latere fase een paar maal per dag een onvoorspelbare *off*-fase ervaart. Indien meerdere malen per dag onvoorspelbare *off*-fases zich voordoen, kan continue infusie van apomorfine met een apomorfinepomp worden overwogen. Over het algemeen kan de orale medicatie worden verlaagd wanneer een patiënt goed wordt ingesteld op continue apomorfine infusie via een pomp. Dit is niet het geval als apomorfine per injectie wordt gegeven.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden drie RCT's gevonden waarin de effectiviteit van subcutane injecties met apomorfine werd vergeleken met een placebo.²²²⁻²²⁴ De geïncludeerde personen hadden de ZvP in de latere fase met een gemiddelde duur van 9-12 jaar.

Het waren drie relatief kleine studies (n=5 tot n= 29), alle placebo gecontroleerd. De resultaten van deze studies zijn weergegeven in onderstaande *tabel 2.7*.

Gerapporteerde bijwerkingen waren subcutane infiltraatvorming ter plaatse van de injecties, sufheid, geeuwen, dyskinesieën, misselijkheid en overgeven, chorea, hypotensie, transpireren, duizeligheid, hoofdpijn en rinitis.

Er werden geen gerandomiseerde of gecontroleerde trials gevonden waarin het effect van chronische apomorfine-infusie bij patiënten met de ZvP in de latere fase werd onderzocht. Tien studies, negen retrospectief²²⁵⁻²³³ en één prospectief²³⁴, werden gevonden

Tabel 2.7. Effecten van subcutane apomorfine-injecties.

Uitkomstmaat	Resultaat (voor versus na behandeling)
UPDRS-score (I, II, III, IV)	NS ²²³
UPDRS-motorische (III) score	APO ²²²
Columbia individuele scores op tremor, stijfheid, hypokinesie, stabiliteit	APO ²²⁴
Columbia-totaalscore	APO ²²⁴
Test: snel tikken met wijsvinger of voet	APO ²²⁴
Dagboekinformatie over snel tikken met wijsvinger	APO ²²²
Dagboekinformatie over Webster-scores	Placebo
Gemiddelde dagelijkse duur <i>off</i> -fases (volgens patiënt)	APO ²²³
Gemiddelde dagelijkse duur <i>off</i> -fases (volgens arts)	APO ²²³
Gemiddeld aantal <i>off</i> -fases per dag (volgens patiënt)	NS ²²³
Gemiddeld aantal <i>off</i> -fases per dag (volgens arts)	Placebo ²²³

Placebo = uitkomstmaat is ten gunste van placebo ($p < 0,05$)

APO = uitkomstmaat is ten gunste van apomorfine ($p < 0,05$)

NS = niet significant ($p > 0,05$).

waarin het effect van chronische apomorfinebehandeling werd vergeleken met gegevens van vóór de behandeling. De resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabel 2.8. Deze studies hadden diverse methodologische tekortkomingen zoals het ontbreken van randomisatie, gebrek aan controlegroepen, kleine aantallen en gebrek aan blinding.

Conclusie

Niveau 2

Apomorfine als *penject*-therapie is effectief bij het optreden van onvoorspelbare *off*-fases in de latere stadia van de ZvP.

Continue apomorfine-infusie lijkt effectief bij het reduceren van zowel de duur als de frequentie van *off*-fases en het reduceren van dyskinesieën.

B Dewey 2001, Ostergaard 1995, van Laar 1993

C Colzi 1998, Frankel 1990, Ganther 1995, Hughes 1993, Kanovsky 2002, Manson 2002, Pietz 1998, Poewe 1993, Stocchi 2001, Katzenschlager 2005

Overige overwegingen

Studies naar de effectiviteit van apomorfine-injecties en -infusies zijn lastig geblindeerd uit te voeren gezien de bijwerkingen. Daarnaast zijn ze ook nauwelijks placebogecontroleerd uit te voeren gezien de ernst van de fluctuaties in deze fase van de ziekte. Gezien de bewezen effectiviteit van de injecties is het effect bij infusie echter niet twijfelachtig.

Tabel 2.8. Effectiviteit van continue apomorfine-infusie.

Uitkomstmaat	Resultaat (voor versus na behandeling)
UPDRS-totaal- en -subscore	APO ²²⁹
UPDRS-32 (duur dyskinesieën)	APO ²³⁴
UPDRS-33 (ernst dyskinesieën)	APO ²³⁴
Lang en Fahn	APO ²³⁴
Hoehn en Yahr-scores (off en on)	APO ²³¹
Schwab and England ADL-schaal (off en on)	APO ²³¹
Afname in off-tijd	APO ^{226;232;234}
Toename in duur on-tijd	APO ²³⁴
Dyskinesieën	NS ^{226;229;231}
Dagelijkse dosis levodopa	APO ^{226;227;229;232-234}
Aantal doses levodopa per dag	APO ²²⁷

Placebo = uitkomstmaat is ten gunste van placebo ($p < 0,05$)

APO = uitkomstmaat is ten gunste van apomorfine ($p < 0,05$)

NS = niet significant ($P > 0,05$).

Apomorfine heeft een plaats bij de behandeling van onvoorspelbare motorische fluctuaties die niet (voldoende) reageren op optimale orale therapie.²²⁵ Er dient rekening te worden gehouden met bijwerkingen zoals verwardheid en hallucinaties. Tevens kunnen lokale subcutane infiltraten de duur van de therapie beperken. Deze infiltraten kunnen deels worden voorkomen door de concentratie van apomorfine zo laag mogelijk te houden, variërend van maximaal 0,5% tot minimaal 0,125%. Ook lokale behandeling met corticosteroïdcrème behoort tot de behandelmogelijkheden van deze infiltraten, evenals het frequenter wisselen van injectieplaats en het koelen van de infiltraten.

Het gebruik van apomorfine dient de eerste weken altijd te worden gecombineerd met domperidon (een perifere dopamineantagonist) om de perifere bijwerkingen van apomorfine zoals misselijkheid en braken, te antagoneren. Na enkele weken kan worden geprobeerd domperidon te verminderen of af te bouwen, hetgeen echter niet altijd mogelijk is.

Gezien de complexiteit van deze behandeling en de mogelijke bijwerkingen bij aanvang, waaronder hypotensie, dient de instelling van deze behandeling klinisch te gebeuren. De werkgroep is dan ook van mening dat deze uitsluitend mag worden uitgevoerd in centra met expertise betreffende deze therapie.

Gezien de korte absorptiehalfwaardetijd kan een apomorfinetest een rol hebben als therapeutische *challenge* (in tegenstelling tot het gebruik als een diagnostische *challenge*). De *challenge* wordt daarbij gebruikt om te bepalen of het zin heeft bij een patiënt de dosis dopaminerge medicatie op dat moment verder te verhogen. Met een apomorfine-*challenge* kan in korte tijd (<30 minuten) worden bepaald of de patiënt na een dosis extra apomorfine met een verbetering reageert. In dat geval is er nog extra dopaminerge responsiviteit en kan de klinische dosis verder worden opgehoogd. In theorie is hetzelfde mogelijk met de snelwerkende dispergeerbare tabletten levodopa/benserazide (125-250 mg per *challenge*). Van beide strategieën zijn echter geen goede studiegegevens beschikbaar.

Aanbevelingen

Subcutane toediening van apomorfine kan worden ingezet bij de behandeling van onvoorspelbare *off*-fases bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase. Indien deze *off*-fases weinig frequent zijn, kan volstaan worden met intermitterende injecties. Indien deze frequent optreden (als richtlijn meer dan vijf keer per dag) kan apomorfine beter continue per pomp worden toegediend.

Continue infusie van apomorfine via een apomorfinepomp kan worden overwogen om persisterende dyskinesieën te reduceren bij patiënten met de ZvP in de gecompliceerde fase van de ziekte.

Ter voorkoming van misselijkheid en braken dient de toediening van apomorfine altijd gepaard te gaan met het voorschrijven van domperidon, hetgeen ten minste één dag voor aanvang van de therapie moet worden gestart in een dosering van 3 dd 20 mg. Na enkele weken behandeling kan worden geprobeerd domperidon af te bouwen, omdat vaak desensivering optreedt voor de bijwerkingen van apomorfine.

Vanwege de complexiteit van de behandeling en de eventuele bijwerkingen dient de instelling op apomorfine klinisch en uitsluitend in centra met expertise op dit gebied plaats te vinden.

In een latere fase van de ZvP (wanneer een patiënt al een aantal jaren dopaminerge medicatie gebruikt) kan door de neuroloog (of, in onderling overleg, de klinisch geriater) een acute dopamineprovocatietest worden verricht om de doparesponsiviteit te bepalen (therapeutische *challenge*). Hiervoor kunnen zowel dispergeerbare tabletten levodopa/benserazide als apomorfine worden gebruikt. Apomorfine heeft hierbij de voorkeur gezien de korte absorptiehalfwaardetijd.

2.3.10. Effectiviteit van levodopa met continue duodenale afgifte in de gecompliceerde fase van de ZvP

Hoe effectief is levodopa met continue duodenale afgifte in de behandeling van de ZvP in de gecompliceerde fase in vergelijking met de standaard orale behandeling (levodopa met normale afgifte)?

Wetenschappelijke onderbouwing

In een kleine ($n=12$) gerandomiseerde *cross-over trial* werd de farmacokinetiek vergeleken tussen orale behandeling met levodopa en continue intraduodenale toediening van levodopa (20 mg/ml) bij patiënten met de ZvP met motorische responsfluctuaties.²³⁵ Het motorisch functioneren werd gescoord met de therapieresponsschaal (TRS) die varieert van -3 (ernstig parkinsonisme) tot $+3$ (ernstige dyskinesieën) en werd per uur bijgehouden. De totale duur van de studie was zes weken; drie weken per interventie. De onderzoekers hebben de minimaal benodigde steekproefgrootte om een verschil te kunnen aantonen, niet berekend. Onderzoekers en patiënten werden niet geblindeerd. Tevens zijn de uitgevoerde statistische toetsen niet vermeld en werden slechts significantieniveaus genoemd. De gemiddelde intra-individuele variatiecoëfficiënt voor plasmaconcentraties van levodopa na orale medicatie was 34% hetgeen verminderde tot 14% tijdens continue infusie. Evaluatie van videoregistraties liet een toename van de *on*-tijd en een afname van dyskinesieën tijdens infusie zien.

Een meer recente gerandomiseerde *cross-over trial* ($n=24$) onderzocht het effect van intraduodenale levodopa/carbidopa-infusie als monotherapie op motorische fluctuaties en de kwaliteit van leven in vergelijking met optimale conventionele therapie bij patiënten met de ZvP in het latere stadium.²³⁶ Het motorisch functioneren werd gescoord met de TRS. De totale duur van de studie was zes weken; drie weken per interventie. Het percentage uitvallers bedroeg 25%. Onderzoekers en patiënten waren niet geblindeerd. Wel vond er een geblindeerde effectbeoordeling van de video's plaats.

Het mediane percentage scores in de range -1 tot $+1$ (een functioneel *on*-interval) steeg van 81 tot 100% bij gebruik van intraduodenaal levodopa. Het mediane percentage scores in de range -3 tot -2 (een functioneel *off*-interval) daalde van 15% naar 0% ($p<0,01$). De mediane PDQ-39-score (kwaliteit van leven) was 35 voor conventionele behandeling en 25 voor infusietherapie ($p<0,01$). De mediane totaalscore van de PDQ-39 nam bij duodenale infusie met levodopa toe van 0,72 tot 0,78 ($p<0,01$). Er was geen significant verschil in bijwerkingen tussen de twee groepen. Wel was er een duidelijke toename van technische complicaties, vooral problemen gerelateerd aan de PEG-sonde, bij de intraduodenaal behandelde groep.

Conclusie

Niveau 3

Continue intraduodenale infusie van levodopa/carbidopa als monotherapie verbetert mogelijk bestaande responsfluctuaties en is wellicht even veilig als orale therapie met levodopa bij patiënten met de ZvP met motorische fluctuaties. Deze infusie gaat echter wel gepaard met een risico op complicaties, gerelateerd aan de PEG-sonde.

B Nyholm et al, 2005

C Nyholm et al, 2003

Overige overwegingen

Voor het instellen van de patiënt met de ZvP op intraduodenale levodopa/carbidopatherapie dient de patiënt met de ZvP eerst tijdens een klinische opname een goed effect te vertonen bij gebruik van een nasoduodenale sonde. Daarna pas kan worden overgegaan tot het plaatsen van een PEG-sonde. Het grote voordeel van intraduodenale levodopa-infusie is dat het hier gaat om monotherapie op een continue wijze toegediend. Daarnaast lijkt het mogelijk zonder problemen ook levodopa 's nachts te infunderen hetgeen de slaapkwaliteit kan verbeteren. Aangeraden wordt de dosering 's nachts te halveren ten opzichte van de dagdosering. Hierover bestaan echter geen goede klinische gegevens.

Voor intraduodenale infusie is het plaatsen van een PEG-sonde noodzakelijk. De PEG-sonde gaat in de huidige praktijk gepaard met veel technische complicaties, zoals verstopping, dislokatie en lekkage.

Ten slotte is het van belang dat behandelaars de zeer hoge kosten die gepaard gaan met het voorschrijven van intraduodenale levodopa afzetten tegen mogelijke alternatieven (inclusief apomorfine injecties/infusie en functionele stereotaxie) en het verkregen effect bij individuele patiënten.

Omdat de intraduodenale infusie een invasieve ingreep vereist en een juiste indicatiestelling van groot belang is voor het welslagen van de therapie dient deze behandeling te worden geconcentreerd in een aantal centra om zodoende de noodzakelijke expertise te verkrijgen.

Aanbevelingen

Intraduodenale infusie van levodopa/carbidopa kan worden overwogen bij patiënten met een gevorderd stadium van de ZvP die, ondanks optimale instelling op orale dopaminerge medicatie, onvoorspelbare motorische responsfluctuaties ondervinden en waarbij alternatieven zoals behandeling met functionele stereotaxie en apomorfine, minder of niet geschikt zijn gebaseerd op respectievelijk het cognitieve profiel en de persoonlijke voorkeur.

Behandeling met intraduodenale infusie van levodopa/carbidopa dient te worden geconcentreerd in centra met een daartoe uitgeruste logistiek en met neurologen met voldoende ervaring op dit gebied.

- 2.3.II. Welke medicamenteuze behandelingen en in welke volgorde zijn het meest effectief bij de behandeling van de ZvP in de gecompliceerde fase?

Algemene conclusie

Op basis van het beschikbare bewijs is er geen voorkeur voor een bepaalde strategie als eerste keuze in de medicamenteuze behandeling van responsfluctuaties en hyperkinesieën bij de ZvP in de gecompliceerde fase. Aangezien de ZvP zeer verschillende verschijningsvormen kent, zal de therapie altijd op basis van de getoonde evidentie individueel moeten worden ingesteld. Bij de keuze van een medicament dient rekening te worden gehouden met:

- klinische factoren;
- leefstijlfactoren;
- functiebeperkingen;
- dagactiviteiten;
- levensverwachting;
- leeftijd;
- aangetoonde effectiviteit;
- bijwerkingenprofiel;
- voorkeur van de patiënt, nadat deze is geïnformeerd over de voor- en nadelen op lange en korte termijn van de verschillende medicamenten;
- gebruikersgemak, inclusief de doseringsfrequentie
- ervaring en expertise van de behandelend specialist.

Indien onvoorspelbare responsfluctuaties onvoldoende kunnen worden behandeld met orale medicatie is een drietal behandelingen mogelijk: stereotactische diepe hersenstimulatie (en met name STN DBS); subcutane toediening van apomorfine; intraduodenale levodopa/carbidopatherapie.

De indruk bestaat dat deze therapieën te lang worden uitgesteld of in het geheel niet worden toegepast, dit gezien het kleine aantal patiënten dat jaarlijks deze behandelingen krijgt (ongeveer 200 patiënten) en de aanwezige veelvoud aan patiënten met ernstige responsfluctuaties

De volgende argumenten kunnen helpen de beste behandeling voor een individuele patiënt te bepalen.

1. STN DBS heeft de beste effectiviteit, heeft de beste evidence van effectiviteit en is verreweg het goedkoopst op lange termijn, maar kent belangrijke contra-indicaties zoals cognitieve stoornissen en depressiviteit. Daarnaast speelt de drempel voor een hersenchirurgische ingreep bij veel patiënten een grote rol. Ten slotte bestaat er een risico op cognitieve complicaties door STN DBS.
2. Met apomorfine bestaat inmiddels 20 jaar ervaring. Er is evidence voor effectiviteit aanwezig, maar dit is afkomstig uit een beperkt aantal studies. De pomp is eenvoudig te bedienen, het subcutane naaldje is eenvoudig aan te brengen en de therapie is omkeerbaar. Er bestaan bovendien weinig harde contra-indicaties. Ook voor patiënten die ondanks optimale neurochirurgische behandeling onvoldoende effect ervaren, kan ampomorfine-infusie een additioneel gunstig effect laten zien. De meeste patiënten hebben echter na enkele jaren toch behoefte aan een andere vorm van behandeling. Een deel van de patiënten krijgt huidproblemen door apomorfine. Daarnaast kan vrijwel geen enkele patiënt op monotherapie met apomorfine functioneren en blijft dus additionele dopaminerge medicatie noodzakelijk.
3. De effectiviteit van intraduodenale levodopa is duidelijk aangetoond. Er zijn echter nog onvoldoende langetermijngegevens. Daarnaast is intraduodenale levodopa de duurste van de drie eindstadiumtherapieën. Ter indicatie: intraduodenale levodopa is een factor 3-4 keer duurder dan apomorfine en een factor 6-8 keer duurder dan STN DBS. Voordelen zijn de omkeerbaarheid, en vooral het feit dat intraduodenale levodopa als echte monotherapie wordt gegeven waardoor alle andere medicatie kan worden gestopt. Een additioneel voordeel kan zijn de mogelijkheid om extra sondevoeding te geven via dezelfde canule. Ook voor patiënten die ondanks optimale neurochirurgische behandeling onvoldoende effect ervaren, kan intraduodenale levodopa een additioneel gunstig effect laten zien. Het aanbrengen van de duodenale sonde is echter complexer dan dat van een subcutaan naaldje. Verder is momenteel het bedieningsgemak van de pomp en de grootte nog niet optimaal.

Vanwege het ontbreken van rechtstreeks vergelijkend wetenschappelijk onderzoek is het niet mogelijk een duidelijke voorkeur uit te spreken voor één van de drie geavanceerde behandelmethoden voor ernstige responsfluctuaties. STN DBS lijkt de meest effectieve therapie te zijn tegen de laagste kosten en heeft ook de meeste studiegegevens om dit te ondersteunen. Gezien de exclusiecriteria komen er echter relatief weinig patiënten voor in aanmerking. Voor de patiënten die niet in aanmerking komen voor STN DBS zijn subcutane apomorfine-toediening of duodenale toediening van levodopa goede alternatieven. De keuze tussen subcutane apomorfine en intraduodenaal levodopa hangt af van onderstaande overwegingen.

D Mening van de werkgroep

2.4. Meerwaarde van het gebruik van klinimetrie

2.4.1. Meerwaarde van meetinstrumenten ter evaluatie van de ziekteprogressie

De *Hoehn en Yahr*-schaal wordt wereldwijd veel gebruikt voor de classificatie van de ZvP. Deze schaal geeft echter onvoldoende houvast om progressie te meten in de tijd en is daarvoor ook nooit ontwikkeld. De meest toegepaste klinische schaal voor de beoordeling van de ziekte-ernst is de uitgebreide UPDRS. Hiervan is recent een verbeterde versie verschenen (de MDS-UPDRS).²³⁷ Een goed en minder uitgebreid alternatief zijn de in Nederland ontwikkelde SCOPA-schalen (<http://www.scopa-propark.eu/>).^{93,238-242} Routinematige toepassing van deze schalen in zijn geheel is niet haalbaar in de klinische praktijk. Wel dient te worden gestreefd de belangrijkste klinische scores zoals rigiditeit, tremor en loop- en balansstoornissen volgens deze schalen te scoren; en op indicatie na ook de ernst van symptomen zoals depressie en hallucinaties, worden gescoord. Clinici kunnen daarmee onderling gemakkelijk een indruk krijgen van de ernst van deze individuele symptomen. Dit zorgt ervoor dat artsen op dezelfde wijze meten en registreren.



2.4.2. Meerwaarde van het bijhouden van dagboeken zoals de Meerwaldtkaart bij management van responsfluctuaties

Wetenschappelijke onderbouwing

In de internationale literatuur zijn geen studies gepubliceerd die de waarde van de Meerwaldtkaart tot onderwerp hebben. Wel zijn er twee recente studies waarin de waarde werd beschreven van dagboeken voor het krijgen van inzicht in de dagelijkse motorische fluctuaties en de aanwezigheid van dyskinesieën in de *on*- en *off*-fase.

De eerste studie betreft een met behulp van interviews uitgevoerde evaluatie over percepties van patiënten met de ZvP over een nieuw dagboek. In dit dagboek wordt gebruikgemaakt van pictogrammen die speciaal zijn ontwikkeld voor gebruik in internationale klinische trials om antidyskinetische medicatie te evalueren. Meer in het bijzonder betreft het een beoordeling van twee versies van een instructievideo en van een dagboek; één met tekst en pictogrammen om vier functionele stadia aan te duiden (in slaap, *on*-fase zonder dyskinesie, *on*-fase met dyskinesie, *off*-fase) en één met alleen tekst. Patiënten bleken in deze kleine studie ($n=50$) de voorkeur te geven aan dagboeken met pictogrammen met ondersteuning van een video-instructie voor het bijhouden van het dagboek.²⁴³

In de tweede studie is bij 29 opeenvolgende patiënten met de ZvP zonder dementie de waarde van het CAPSIT-PD-dagboek (*Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease*) nagegaan. Hierbij ging het vooral om de mate van overeenkomst tussen klinische beoordeling en de dagboekinformatie, de validiteit van zelf-beoordeelde motorische fluctuaties en de voorspellende waarde van dagboekgegevens buiten de meetperiode. De mate van overeenstemming tussen dagboekinformatie en klinische beoordeling was goed ($k=0,72$) voor de categorieën '*off*' en '*on*' met dyskinesieën, maar matig voor '*deels off*' en '*on*' ($k=0,49$). De voorspellende waarde van dagboekgegevens, verzameld gedurende één dag of drie dagen of zelfs in een tijdsbestek van één of drie weken, was voor één of meer uitkomsten beperkt. De resultaten wijzen op een globale nauwkeurigheid en validiteit van het op vier categorieën gebaseerde CAPSIT-PD-dagboek. Voor een voldoende voorspellende waarde moeten de dagboeken voldoende lang worden bijgehouden.²⁴⁴

Bovengenoemde studies maken duidelijk dat studies waarin wordt gebruikgemaakt van dagboeken methodologisch weinig met elkaar overeenstemmen. Dit geldt zowel voor het aantal onderscheiden motorische fasen (2, 3, 4 of meer) als voor de periodes waarin dagboeken door patiënten worden bijgehouden (variërend van enkele dagen tot enkele jaren).

Conclusie

Niveau 3/4

De waarde van de Meerwaldtkaart is niet wetenschappelijk geëvalueerd.

C Hauser 2006, Reimer 2004

D Mening van de werkgroep

Overwegingen

In de klinische praktijk worden dagboeken zoals de Meerwaldtkaart, veel gebruikt. De ervaring van veel clinici hierbij is dat de terminologie, zoals *on*, *off* en dyskinesieën, bij veel patiënten met de ZvP onduidelijk is. Bovendien lijken veel patiënten de terminologie verkeerd toe te passen. Een veelvoorkomend misverstand is dat de patiënt een tremor interpreteert als overbeweeglijkheid, terwijl dit als een *off*-fenomeen dient te worden geclassificeerd. Een goed begrip en een adequate toepassing van deze termen is daarom essentieel voor een succesvol gebruik van de dagboeken. Goede educatie van de patiënt die een dergelijk dagboek gebruikt, is dus onontbeerlijk.

De Meerwaldtkaart heeft als voordeel dat patiënten niet hoeven te worden opgenomen om de motorische fluctuaties te observeren. Als de kaart in de thuissituatie wordt gebruikt, dient er wel een beeld gedurende meerdere dagen (ten minste drie) te worden verkregen vanwege het wisselend functioneren van veel patiënten met de ZvP. Bovendien is een dergelijke observatie gedurende een klinische opname waarschijnlijk niet representatief voor hoe patiënten in de thuissituatie functioneren. Ook in de kliniek kan een dergelijke kaart echter houvast geven voor het afstellen van de farmacotherapie, vooral als de scores van de patiënt worden gecontroleerd door bijvoorbeeld de verpleging.

Aanbevelingen

Indien het patroon van responsfluctuaties onvoldoende duidelijk wordt uit de anamnese is het gebruik van door de patiënt met de ZvP zelf in te vullen dagboeken zoals de Meerwaldtkaart, een instrument om responsfluctuaties in onder meer de thuissituatie in kaart te brengen gedurende ten minste drie dagen, bijvoorbeeld in de week voorafgaande aan het bezoek van de behandelend specialist.

Het is noodzakelijk dat de behandelend specialist of Parkinsonverpleegkundige de patiënt goed instrueert over de betekenis van de diverse te scoren categorieën in het dagboek, zoals *on*, *off*, en dyskinesieën.

2.5. Medicamenteuze behandeling van mentale stoornissen

Het klinische spectrum van de ZvP omvat niet alleen motorische symptomen maar ook een groot scala aan niet-motorische stoornissen. Deze niet-motorische stoornissen kunnen van grote invloed zijn op de kwaliteit van leven. Een belangrijk onderdeel van de niet-motorische stoornissen vormen de mentale stoornissen.

Hier wordt de behandeling van de volgende mentale stoornissen bij de ZvP besproken:

- depressie;
- psychose;
- dementie;
- impulscontrolestoornis.

De rol van de huisarts bij de behandeling en begeleiding van niet-motorische klachten staat omschreven in *Hoofdstuk 4* van deze richtlijn 'Transmurale netwerkbeschrijving', aanbeveling 6-2.

2.5.1. Effectiviteit van behandeling van depressie

Hoe effectief is medicamenteuze behandeling van depressie bij de ZvP in vergelijking met placebo?

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee systematische reviews^{245,246} en één recente RCT²⁴⁷ werden de effectiviteit van antidepressiva in vergelijking met placebo of een niet-farmacologische behandeling onderzocht.

Er werden geen gecontroleerde trials gevonden waarin de effectiviteit van elektroconvulsietherapie of gedragstherapie is onderzocht.

In de Cochrane-review zijn drie RCT's opgenomen waarin een selectieve serotonine-re-uptake-remmer (SSRI) werd vergeleken met een placebo, een tricyclisch antidepressivum (TCA) werd vergeleken met placebo of waarin een SSRI werd vergeleken met die van een TCA.²⁴⁵ Het aantal patiënten in deze RCT's varieerde van 22 tot 47. Deze RCT's hadden diverse methodologische beperkingen: het ontbreken van een *power*-berekening, het ontbreken van een beschrijving van de baselinekarakteristieken en het ontbreken van details over de wijze van randomiseren en blinderen. De duur van de interventies varieerde van 16 tot 52 weken. In dit review werden de volgende niet-significante resultaten gerapporteerd: 1) behandeling met een TCA (nortriptyline) liet een verbetering van de depressieve symptomen zien zonder dat dit resulteerde in een verslechtering van de aan de ZvP gerelateerde symptomen, 2) behandeling met een SSRI (citalopram) liet geen verbetering van de depressieve symptomen zien, 3) er was geen verschil in effectiviteit tussen een SSRI (fluvoxamine) en een TCA (amitriptyline) en 4) verwardheid en visuele hallucinaties werden sporadisch gemeld als bijwerking bij patiënten die fluvoxamine en amitriptyline innamen. Andere bijwerkingen werden niet gemeld.²⁴⁸

In een recente meta-analyse zijn de uitkomsten van 11 studies opgenomen, waaronder twee dubbelblind uitgevoerde placebogecontroleerde trials.²⁴⁶ In vier studies werd citalopram geëvalueerd, sertraline in twee studies, paroxetine in twee studies, reboxetine in één studie, moclobemide in één studie, terwijl in één studie sprake was van een gelijktijdige evaluatie van citalopram, fluoxetine en fluvoxamine. De gehanteerde depressieschalen waren de *Hamilton Depression Rating Scale*, de *Zung Scale*, de *Montgomery Asberg Rating Scale*, de *Anderson Scale*, de *Beck Depression Inventory* of de *Profile of Mood States*. De gemiddelde leeftijd varieerde van 58,2 tot 74,1 jaar en de sekseverhouding (percentage mannen) van 33 tot 75%. De effectgroottes werden berekend op basis van het verschil in depressiescore na behandeling en bij de start van de trial. Cohen's D (effectgrootte uitgedrukt in aantal standaarddeviaties) was 0,93 (95% BI: 0,73-1,13) voor de behandelarm en 1,18 (95% BI: 0,55-1,81) voor de controlegroep. Effectgroottes vanaf 0,8 worden in het algemeen als substantieel

beschouwd. De effectgroottes tussen behandel- en controlegroep verschilden evenwel niet. Uit de analyse kwam verder naar voren dat het effect sterker is naar gelang de patiëntengroep ouder is en de depressie ernstiger. Er was geen relatie met sekse en de ernst van de ZvP. Het effect was geringer in trials die langer duurden.²⁴⁶

In een placebogecontroleerde, dubbelblind uitgevoerde RCT (n=48) is de effectiviteit van antidepressiva in vergelijking met een placebo evenals de effectiviteit van TCA's versus die van SSRI's, in casu desipramine versus citalopram, onderzocht.²⁴⁷ Het betrof poliklinische patiënten die jonger waren dan 80 jaar en ten minste twee jaar de ZvP hadden.²⁴⁷ Alle patiënten kregen optimale dopaminerge behandeling. Alle patiënten voldeden aan de DSM-IV-criteria van een actuele, majeure depressie met een score van ten minste 20 op de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Op grond van onder meer een verwachte 50% afname in MADRS-score in de twee behandelgroepen en een 30% afname in de placebogroep werd het vereiste aantal per groep berekend op 15, bij een alfa van 5% en een power van 90%. Patiënten in de behandelgroepen kregen 75 mg desipramine of 20 mg citalopram. Primaire uitkomstmaat was een verandering in de MADRS-score op dag 14 en dag 30 ten opzichte van de score bij aanvang van de studie. Na 14 dagen gaf desipramine een significante verbetering van de MADRS-score van 29 naar 13 te zien, dat niet gold voor de citalopram- en de placebogroep. Beide antidepressiva hadden een significante verbetering van de MADRS-score na 30 dagen tot gevolg; in de placebogroep zakte de MADRS-score van 27 naar 18, terwijl de MADRS-score in de citalopramgroep van 25 naar 11 en in de desipraminegroep van 29 naar 9 ging. Bijwerkingen, meest licht van aard, kwamen in de desipraminegroep (40 gerapporteerde bijwerkingen) ongeveer tweemaal zo vaak voor als in de citalopramgroep (22 gerapporteerde bijwerkingen). De meest gerapporteerde bijwerkingen in de desipraminegroep betroffen droge mond (8x), obstipatie (6x) en overmatig transpireren (5x). Misselijkheid (6x) kwam het vaakst voor in de citalopramgroep.

Conclusie

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressie bij patiënten met de ZvP.
	Er is geen bewijs voor superieure effectiviteit van een van de verschillende klassen antidepressiva.
	B Ghazi-Noori 2004, Weintraub 2005, Devos 2008

Overige overwegingen

Bij de behandeling van depressie kan ter ondersteuning worden gebruikgemaakt van de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie', uitgegeven door het CBO, alhoewel dient te worden opgemerkt dat voor veel stappen in het gepubliceerde behandelalgoritme geen bewijs voorhanden is bij de behandeling van depressie bij de ZvP.²⁴⁹

Alvorens over te gaan tot medicamenteuze behandeling van depressie is het raadzaam om een inventarisatie te maken van alle medicijnen die de patiënt gebruikt, omdat

diverse medicijnen invloed op de stemming kunnen hebben. Daarnaast kunnen, als de patiënt beter wordt ingesteld op dopaminerge medicatie, neerslachtige gevoelens deels verbeteren. Dit kan tot gevolg hebben dat het activiteitenniveau en de kwaliteit van leven verbetert. Hoewel er geen wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van behandeling met dopamineagonisten bij *depressieve* patiënten met de ZvP zijn er wel aanwijzingen dat vooral de dopamineagonisten pramipexol en ropinirol een verbetering van de stemming bij niet-depressieve patiënten met de ZvP kunnen geven.^{189,191,250-252} Aanpassing van Parkinsonmedicatie bij een patiënt met de ZvP en depressie is in de volgende gevallen te overwegen:

- patiënt is al wel gediagnosticeerd met de ZvP, maar wordt daarvoor nog niet behandeld;
- de stemmingsverandering treedt op na verandering van Parkinsonmedicatie;
- stemmingsklachten zijn vooral aanwezig tijdens de *off*-fases: het aanpassen van de Parkinsonmedicatie kan dan erop gericht zijn de frequentie, duur en ernst van *off*-fases te verbeteren.

Op basis van de enige studie die een TCA (desipramine) en een SSRI (citalopram) met elkaar heeft vergeleken, kan worden geconcludeerd dat een SSRI minder ernstige bijwerkingen lijkt te hebben dan een TCA, maar dat een TCA een iets sneller effect laat zien dan een SSRI. Deze uitkomsten kunnen echter niet worden geëxtrapoleerd naar alle TCA's en SSRI's. SSRI's geven vooral gastro-intestinale bijwerkingen en potentiële stoornissen. Vanwege de soms optredende extrapiramidale bijwerkingen wordt aanbevolen geen SSRI's met een lange eliminatiehalfwaardetijd, zoals fluoxetine, te geven. TCA's geven vooral sedatie, anticholinerge bijwerkingen en hypotensie. Aan patiënten met cognitieve stoornissen moet daarom geen TCA worden voorgeschreven vanwege het negatieve effect op cognitie door het anticholinerge effect. Ditzelfde geldt voor patiënten met glaucoom en prostatisme.

Bewijs voor effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van depressie bij patiënten met de ZvP is niet voorhanden. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies zijn niet voorhanden en slechts twee caseseries zijn gepubliceerd.^{253,254} Cognitieve gedragstherapie kan echter toch een behandelingsmodaliteit zijn, omdat cognitieve gedragstherapie geen bijwerkingen kent en het de patiënt een gevoel van controle over zijn eigen symptomen kan geven.^{255,256}

Bij de behandeling van depressie wordt aanbevolen de patiënt met de ZvP in de *on*-fase te zien.^{288,289}

Aanbevelingen

Bij de behandeling kan ter ondersteuning worden gebruikgemaakt van de richtlijn *'Diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met een depressie'* uitgegeven door het CBO.

Aanpassing van Parkinsonmedicatie bij een patiënt met de ZvP en depressie wordt in de volgende gevallen overwogen:

- patiënt is al wel gediagnosticeerd met de ZvP, maar wordt daarvoor nog niet behandeld;
- de stemmingsverandering treedt op na verandering van Parkinsonmedicatie;
- stemmingsklachten zijn vooral aanwezig tijdens de *off*-fases.

Bij de behandeling van een patiënt met de ZvP en depressie dient de keuze voor een TCA of een SSRI vooral te worden bepaald door het bijwerkingenprofiel in relatie tot de klinische kenmerken van de patiënt, aangezien er geen aangetoond verschil voor de effectiviteit bestaat.

Naast medicamenteuze behandeling van depressie kan ook cognitieve gedragstherapie worden overwogen.

Subvraag: Wat is de waarde van cognitieve gedragstherapie voor patiënten met de ZvP met een depressie?

Cognitieve gedragstherapie is gebaseerd op het modifieren van cognities, aannames, opvattingen en gedragingen met als doel het beïnvloeden van verstoorde emoties. Cognitieve gedragstherapie is erop gericht de patiënt vaardigheden te laten ontwikkelen die buiten de therapiesessies bruikbaar zijn en na beëindiging van de therapie kunnen worden gecontinueerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werd een studie gevonden waarin een pilotonderzoek werd beschreven naar het effect van een cognitief gedragsmatig behandelprogramma bij 15 patiënten met de ZvP met een depressie.²⁵⁴ Na één maand waren er effecten op het reduceren van depressieve symptomen en het toenemen van de ervaren sociale steun, maar gerandomiseerd onderzoek is nodig om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van de behandeling.

In een gerandomiseerde studie van 30 verzorgers (*primary carers*) van patiënten met de ZvP is het effect van cognitieve gedragstherapie op psychische morbiditeit onderzocht.²⁵⁷ In totaal werden er 118 verzorgers aangemeld voor de studie; 28 van hen voldeden niet aan de inclusiecriteria en 60 weigerden deel te nemen. De verzorgers werden deels door de neuroloog of Parkinsonverpleegkundige gerekruteerd en deels via advertenties in periodieken van lokale afdelingen van de vereniging van patiënten met de ZvP in het Verenigd Koninkrijk (*Parkinson's Disease Society*, PDS). In de advertentie werd vermeld dat de cognitieve gedragstherapie tot doel had het emotioneel welbevinden te verbeteren. Verzorgers werden geïncludeerd indien er sprake was van een score van ten minste 5 op de *General Health Questionnaire* (GHQ-28). Zij waren gemiddeld 59 jaar oud en hadden gemiddeld 13 jaar onderwijs genoten. De interventie bestond uit twaalfwekelijkse sessies in een periode van drie maanden en werd

gegeven door een klinisch psycholoog. De controlegroep was grotendeels een wachtlijstcontrolegroep.

De verzorgers in de interventiegroep lieten een duidelijke vermindering zien van de totale GHQ-28-score, namelijk 20,7 punten (95% BI: 12,9-28,8), in een periode van zes maanden, gerekend vanaf de start van de interventie tot drie maanden na beëindiging hiervan; de daling van deze score in de controlegroep was 6,8 punten (95% BI: -0,9-14,5). Uit de studie kan niet worden opgemaakt welke componenten van de cognitieve gedragstherapie verantwoordelijk waren voor de vermindering van GHQ-28-score.

Conclusie

Niveau 3

Cognitieve gedragstherapie heeft mogelijk waarde voor het emotioneel en psychisch welbevinden van verzorgers van patiënten met de ZvP en voor patiënten met de ZvP met een depressie.

C Secker 2005

C/D Dobkin 2007

Overige overwegingen

Geen.

Aanbeveling

Geen.

2.5.2. Effectiviteit van behandeling van psychose

Hoe effectief zijn atypische antipsychotica bij de behandeling van psychose bij de ZvP, in vergelijking met placebo of andere therapie?

Psychotische symptomen worden gekenmerkt door verlies van realiteitszin. Bij psychose kunnen zowel wanen als hallucinaties aanwezig zijn. Psychotische symptomen kunnen bij patiënten met de ZvP op elke moment in het beloop van de ziekte ontstaan. Bij 30% van de patiënten treden psychotische symptomen in de eerste vijf jaar van de ziekte op.²⁵⁸ Wat betreft de hallucinaties komen visuele hallucinaties het meest frequent voor, maar ook auditieve hallucinaties zijn bij patiënten met de ZvP beschreven.²⁵⁸ Wanen kunnen, hoewel veel minder frequent, ook voorkomen en bevatten meestal thema's als ontrouw, vervolging en jaloezie.

De etiologie van psychotische stoornissen bij de ZvP is complex. Psychotische symptomen bij patiënten met de ZvP worden veroorzaakt door een combinatie van onderliggende pathologie en invloeden van gebruikte medicatie.²⁵⁹ De dopaminerge hypothese als enige verklaring voor het optreden van hallucinaties is echter niet meer houdbaar, onder meer vanwege het feit dat ook zonder dopaminerge medicatie psychotische verschijnselen kunnen optreden en

dit ook al het geval was in het pre-levodopatijsperk. De onderliggende pathologie is gerelateerd aan de plaats en de intensiteit van voorkomen van Lewy-lichaamjes. Hierdoor worden neuronale functies verstoord, zoals het visuoperceptieve systeem en de aandacht,²⁶⁰ en worden neurotransmitters verminderd afgegeven doordat de producerende neuronen degenereren. Dit geeft uiteindelijk een veranderde corticale activiteit die een psychose kan induceren of onderhouden. Vooral anticholinergica, selegiline, amantadine en in mindere mate dopamineagonisten zijn bekend vanwege dit psychose-inducerende of versterkende effect. Ten slotte kunnen intercurrente ziekten zoals een cystitis, pneumonie en metabole stoornissen, een belangrijke oorzaak zijn voor het optreden van psychose bij patiënten met de ZvP.

Wetenschappelijke onderbouwing

In zeven RCT's werd de effectiviteit van atypische antipsychotica in vergelijking met placebo of een actieve andere behandeling onderzocht.²⁶¹⁻²⁶⁷ Aan de geïncludeerde studies kleven diverse methodologische beperkingen, zoals het ontbreken van randomisatie, kleine studies (n=30 tot 160), een korte duur van het onderzoek en veel uitvallers. De trials met clozapine versus placebo toonden een significant positief effect op de vermindering van psychotische verschijnselen, gemeten met onder andere de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS).^{262,266} In trials waarin werd gekeken naar de effectiviteit van olanzapine versus placebo werden in een batterij van neuropsychologische tests geen verschillen in uitkomsten aangetoond.^{261,264} In twee trials waarin werd gekeken naar de werkzaamheid van quetiapine versus placebo werden eveneens geen significante verschillen in psychiatrische uitkomsten gevonden.^{265,267} In een RCT waarin de effecten van quetiapine en clozapine bij patiënten met de ZvP met een dopaminerge psychose werden vergeleken werd geen verschil tussen beide medicijnen gevonden.²⁶³ Wat het effect van antipsychotica op het motorisch functioneren betreft werden verschillende resultaten gerapporteerd. Clozapine lijkt een gunstig effect op tremoren te hebben.²⁶² Olanzapine heeft een ongunstig effect op de motoriek.^{261,264} In studies waarin quetiapine werd vergeleken met placebo werd geen verschil gevonden met betrekking tot de motoriek.^{265,267} Er werden verschillende bijwerkingen gerapporteerd. In geval van clozapine werd een significante toename gevonden van de hartslag in rust, het gewicht en de slapeligheid.^{262,266} Daarnaast is er een klein maar aanwezig risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0,7%) bij clozapinegebruik. In geval van olanzapine werd een significante toename van extrapyramidale symptomen, hallucinaties en speekselvloed gevonden. Geen van de deelnemers had agranulocytose ten gevolge van olanzapine gekregen.^{261,266} Ten slotte werd bij het gebruik van quetiapine geen significante bijwerkingen aangetoond, maar wel een tendens tot het frequenter voorkomen van somnolentie.^{265,267}

Conclusie

Niveau 2

Clozapine is effectief bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ZvP, zonder dat dit resulteert in een toename van de Parkinsonverschijnselen. Het gebruik van clozapine vergt echter regelmatige bloedcontroles om het eventuele optreden van agranulocytose te detecteren.

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van olanzapine bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ZvP. Olanzapine geeft een toename van de motorische verschijnselen.

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van quetiapine als antipsychoticum bij de ZvP. Quetiapine is wel relatief veilig en vergt geen hematologische bloedcontroles.

B Rabey 2007, Friedman 1999, Ondo 2002, Breier 2002, Pollak 2004, Ondo 2005,

Overige overwegingen

Alle patiënten met de ZvP en een psychotische stoornis dienen een algemeen medisch onderzoek te ondergaan, gericht op het opsporen dan wel uitsluiten van onderliggende medische oorzaken zoals elektrolytstoornissen, uitdroging, urineweginfectie en hypoglykemie. Bovenaan in de differentiaaldiagnose staat een delier dat zeker bij oudere patiënten meestal multifactorieel is bepaald. Wanneer mogelijke onderliggende medische oorzaken voor het delier of de psychotische symptomen worden gevonden, dient de behandeling allereerst daarop te zijn gericht. Het opsporen en de behandeling van de onderliggende oorzaken van psychotische stoornissen kan door de huisarts, neuroloog, klinisch geriater, specialist ouderengeneeskunde of psychiater worden verricht.

Indien er sprake is van lichte psychotische stoornissen die niet erg hinderlijk zijn voor de patiënt en de omgeving, kan de behandelend arts overwegen deze lichte psychotische symptomen niet actief te behandelen.

Als er wel een behandelindicatie is, kunnen stapsgewijs een aantal Parkinson-medicamenten worden afgebouwd, clozapine worden gestart en afhankelijk van de gevonden cognitieve stoornissen een cholinesteraseremmer worden geïnitieerd. Hierbij kan de behandelend arts het volgende stappenplan hanteren:

- **Stap 1:** Het verminderen of staken van anticholinergica, MAO-B-remmers, amantadine en dopamineagonisten. Indien dit onvoldoende effect sorteert, kan worden overgegaan op Stap 2. Het tempo waarmee wordt overgegaan naar Stap 2 wordt hoofdzakelijk bepaald door de ernst van de psychotische symptomen.
- **Stap 2:** Wanneer het verminderen van bovenvermelde Parkinsonmedicatie niet mogelijk of niet effectief is, kan worden gestart met clozapine onder strikte bloed-

beeldcontroles. Het witte bloedbeeld dient te worden onderzocht voorafgaand aan en tijdens de behandeling of bij een infectie de eerste vier tot vijf maanden wekelijks, later maandelijks tot ten minste één maand na staken van de behandeling. Daalt het aantal leukocyten tussen $3500/\text{mm}^3$ en $3000/\text{mm}^3$ of is het absolute aantal neutrofielen (ANC) gedaald tussen $2000/\text{mm}^3$ en $1500/\text{mm}^3$, dan dient de controle van het bloedbeeld te worden opgevoerd tot ten minste tweemaal per week. De toediening van clozapine direct staken indien het aantal leukocyten kleiner is dan $3000/\text{mm}^3$ of het ANC kleiner is dan $1500/\text{mm}^3$. Een andere voor de klinische praktijk relevante bijwerking van atypische antipsychotica is het optreden van orthostatische hypotensie die kan bijdragen aan ernstige valpartijen. Adviezen voor de symptomatische behandeling van orthostatische hypotensie staan in aanbeveling 9.7.4.

- **Stap 3:** Indien clozapine door bijwerkingen of bloedbeeldafwijkingen gecontra-indiceerd is, of indien patiënten de regelmatige controles van het bloedbeeld ervaren als te een grote belasting, is quetiapine de tweede keuze als antipsychoticum. De overweging hierbij is dat voor quetiapine twee negatief RCT's en één positieve RCT zijn.²⁶⁸ Voor olanzapine bestaat op basis van kleine RCT's meer bewijs voor effectiviteit dan voor quetiapine, maar omwille van het bijwerkingenprofiel heeft quetiapine de voorkeur.
- **Stap 4:** Indien er tevens cognitieve stoornissen aanwezig zijn, passend bij de diagnose PDD, kan er worden gestart met rivastigmine (zie voor argumentatie hoofdstuk 2.1.11, waarbij formeel niet de SCOPA-COG wordt gebruikt). Rivastigmine kan effectief zijn bij cognitieve en gedragsstoornissen passend bij PDD, maar heeft meer bijwerkingen vergeleken met placebo, zoals gastro-intestinale bezwaren en toename van de tremor.

Aanbeveling

Bij patiënten met de ZvP is het voorschrijven van typische antipsychotica (bijvoorbeeld haloperidol) in alle gevallen gecontra-indiceerd, vanwege een hoog risico op toename van de motorische Parkinsonverschijnselen. Dit geldt ook voor het atypisch antipsychoticum risperidon.

Bij een delier, al dan niet in combinatie met de bovenvermelde metabole of infectieuze ontregelingen, kan ook de cognitie in negatieve zin worden beïnvloed. Bij veel patiënten is dit reversibel na behandeling van de onderliggende oorzaak. Wanneer het onderzoek naar intercurrente medische aandoeningen niets oplevert of wanneer na een adequate behandeling hiervan de cognitie niet lijkt te verbeteren, is een nader onderzoek van de cognitie zinvol. Een overweging hierbij is dat op basis van de beschikbare literatuur en klinische ervaring de indruk bestaat dat psychotische verschijnselen bij de ZvP vaak een eerste aanwijzing kunnen zijn voor het bestaan van cognitieve functiestoornissen.²⁶⁹

Aanbevelingen

De behandelend arts onderzoekt eerst bij een patiënt met de ZvP en psychose of er onderliggende medische oorzaken zijn die de psychose kunnen veroorzaken en behandelt deze. Bovenaan in de differentiaaldiagnose staat een delier dat zeker bij oudere patiënten meestal multifactorieel bepaald is.

De behandeling van psychose bij een patiënt met de ZvP vindt stapsgewijs plaats waarbij eerst de Parkinsonmedicamenten voor zover mogelijk worden afgebouwd. Indien dit onvoldoende effect sorteert, wordt gestart met clozapine onder strikte bloedcontroles. Indien clozapine door bijwerkingen of bloedbeeldafwijkingen gecontra-indiceerd is of indien patiënten de regelmatige controles van het bloedbeeld ervaren als een te grote belasting, is quetiapine de tweede keuze als antipsychoticum.

Indien er tevens cognitieve stoornissen zijn passend bij de diagnose PDD, kan worden gestart met rivastigmine.

Het voorschrijven van typische (klassieke) antipsychotica evenals het atypisch antipsychoticum risperidon is in alle gevallen gecontra-indiceerd.

Psychotische verschijnselen bij de ZvP vormen vaak een eerste aanwijzing voor het bestaan van cognitieve functiestoornissen. Na behandeling van de psychose en eventuele onderliggende oorzaken, dienen de cognitieve functies nader te worden onderzocht.

2.5.3. Effectiviteit van behandeling van dementie

Hoe effectief zijn cholinesteraseremmers bij de behandeling van dementie bij de ZvP?

Dementie komt vaak voor bij de ZvP; 48% tot 80% van de patiënten met de ZvP zal in het beloop van de ziekte een dementie ontwikkelen.²⁷⁰ Traditioneel wordt dementie die na meer dan één jaar na het begin van de motorische Parkinsonsymptomen ontstaat, geclassificeerd als PDD. Dit in tegenstelling tot de Lewy-lichaampjes-dementie, waarbij het cognitief verval al binnen één jaar na aanvang van de motorische symptomen ontstaat of al aanwezig is voordat de Parkinsonsymptomen manifest zijn geworden.

Soms wordt cognitieve achteruitgang en dementie veroorzaakt door een potentieel behandelbare aandoening, zoals diabetes mellitus, hypothyreoïdie, elektrolytstoornissen, vitaminedeficiëntie, cardiovasculaire aandoeningen of medicatie. Daarnaast kan sprake zijn van cognitief verval in het kader van een co-existente depressie. Er dient daarom, naast een neuropsychologisch onderzoek, uitgebreide diagnostiek te worden ingezet naar andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en dementie.

Voor een uitvoerige beschrijving over de diagnostiek en behandeling van dementie verwijzen we naar de richtlijn '*Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie*' van het CBO.¹⁰¹

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn drie RCT's gevonden waarin de effectiviteit van cholinesteraseremmers op het cognitief functioneren werd onderzocht.²⁷¹⁻²⁷³ Feitelijk gaat het hier om één grote RCT (de EXPRESS-studie) bij patiënten met lichte tot matige dementie,²⁷¹ met daarbij één deelstudie met een verlengde follow-up van dezelfde onderzoekspopulatie²⁷³ en eenmaal een analyse van subgroepen.²⁷²

De EXPRESS-studie met een follow-upduur van zes maanden includeerde 188 patiënten met visuele hallucinaties (118 behandeld met rivastigmine en 70 met placebo) en 348 zonder visuele hallucinaties (239 behandeld met rivastigmine en 109 met placebo). Rivastigmine verbeterde de cognitie bij zowel patiënten met alsook zonder visuele hallucinaties. Het effect hield het kortste aan bij de patiënten met hallucinaties hetgeen indicatief is voor een snellere progressie van cognitieve achteruitgang in deze groep. Gemiddeld gaf rivastigmine 2,1 punt verbetering op de ADAS-Cog ten opzichte van placebo, waarbij de placebogroep gemiddeld een achteruitgang liet zien van 0,7 punten op de ADAS-Cog in zes maanden tijd. De snelheid van cognitieve achteruitgang bij de patiënten met de ZvP met lichte tot matige dementie uit de controlegroep is minder dan gemiddeld wordt gezien bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Rivastigmine lijkt dus de progressie van symptomen met 1,5 jaar te kunnen uitstellen. Kijkend naar het effect op het dagelijks functioneren met de *clinician's global impression of change* (CGIC) was 20% van de patiënten gemiddeld tot duidelijk verbeterd, maar ook 13% van de patiënten gemiddeld tot duidelijk verslechterd. Rivastigmine leverde significant grotere voordelen op alle secundaire uitkomstmaten op, zoals activiteiten van het dagelijkse leven, gedragssymptomen en aandacht. Bijwerkingen werden frequenter gerapporteerd door patiënten behandeld met rivastigmine ten opzichte van patiënten in de placebogroep. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid, braken en tremor (respectievelijk 29 vs. 11%, 17 vs. 2% en 10 vs. 4 %).

Een open-label vervolgstudie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van rivastigmine tot aan een behandelingsduur van 48 weken.²⁷¹ Van de 433 patiënten die de eerste trial completeerden, deden 334 aan deze studie mee en 273 voltooiden uiteindelijk de studie (82%). Na deze 48 weken was er nog steeds een verschil van twee punten op de ADAS-Cog ten opzichte van de onbehandelde situatie aan het begin. Ook de NPI-10-scores waren nog steeds beter ten opzichte van de uitgangssituatie.

Conclusie

Niveau 1

Rivastigmine is effectief bij het behandelen van de cognitieve achteruitgang en de hieraan gerelateerde visuele hallucinaties bij de ZvP en geeft ten opzichte van placebo vaker bijwerkingen van misselijkheid, braken en tremor.

Rivastigmine geeft gemiddeld een uitstel van de achteruitgang van de cognitie bij de ZvP van 1,5 jaar.

A2 *Emre 2004, Burn 2006,*
B *Poewe 2006*

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat behandeling met rivastigmine bij patiënten met PDD dient te geschieden op basis van goedgedefinieerde criteria. Deze zijn nader besproken in het hoofdstuk diagnostiek (2.1.11). Ervaringen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer suggereren dat op grond van het gunstiger bijwerkingenprofiel en uit het oogpunt van therapietrouw, de voorkeur uitgaat naar behandeling met een rivastigminepleister.²⁷⁴ Wanneer rivastigmine desondanks slecht wordt verdragen, is galantamine een andere optie. Hiermee zijn echter geen goede studies gedaan, slechts een zeer kleine openlabelstudie met slecht gedefinieerde eindpunten.²⁷⁵

De werkgroep is van mening dat rivastigmine kan worden gestaakt bij het uitblijven van enige effectiviteit op het cognitieve functioneren. Dit is van belang daar de EXPRESS-studie heeft laten zien dat 41% van de patiënten is verbeterd na behandeling met rivastigmine, volgens de behandelend arts, maar ook 34% is verslechterd na het voorschrijven van rivastigmine. Ook moet de behandeling worden gestaakt bij onacceptabele bijwerkingen. Lastiger is de besluitvorming bij patiënten die aanvankelijk zijn verbeterd en die rivastigmine goed verdragen. Rivastigmine bij patiënten met PDD moet worden beschouwd als cholinerge suppletietherapie, maar de beschikbare gegevens tonen aan dat desondanks het initieel gunstige effect teniet wordt gedaan door de progressie van de ziekte. De vraag blijft bestaan of de behandelde PDD-patiënten met rivastigmine na het stoppen hiervan niet verder zullen verslechteren. Alleen met donepezil (een niet in Nederland geregistreerde cholinesteraseremmer) zijn stopstudies verricht, die inderdaad een directe achteruitgang lieten zien na het staken van donepezil.²⁷⁶ Waarschijnlijk gaat het hier om een klasse-effect. Er zijn daarom momenteel geen duidelijke stopregels geformuleerd voor rivastigmine bij PDD-patiënten. Een praktische overweging kan zijn de behandeling toch te staken als de kwaliteit van leven dusdanig laag is geworden, dat suppletie met een cholinesteraseremmer niet meer zinvol lijkt. Indien de patiënt alsnog duidelijk verslechtert na het staken, moet rivastigmine worden herstart.

Rivastigmine dient daarom niet automatisch te worden gestopt bij patiënten met PDD als zij worden opgenomen in een verpleeghuis. Ook op dat moment dienen bovengenoemde overwegingen in acht te worden genomen.

Aanbevelingen

Rivastigmine dient door de behandelend specialist alleen te worden voorgeschreven als de patiënt voldoet aan de internationaal hiervoor geaccepteerde criteria voor de behandeling van PDD (zie paragraaf 2.1.II., *Wat is de waarde van neuropsychologisch onderzoek bij de ZvP?*).

Rivastigminebehandeling bij patiënten met PDD dient te worden beschouwd als cholinerge suppletietherapie. Stoppen hiervan moet alleen worden overwogen als de kwaliteit van leven zo laag is geworden, dat suppletie niet meer zinvol lijkt. Bij gebleken verslechtering van de cognitieve functies na staken, moet rivastigmine weer worden herstart.

2.5.4. Effectiviteit van behandeling van impulscontrolestoornis

Welke interventies zijn het meest effectief bij de behandeling van impulscontrolestoornis bij de ZvP?

Een impulscontrolestoornis (ICS) wordt gekenmerkt door een persisterend onvermogen om een impuls of verleiding te kunnen weerstaan die betrekking heeft op het uitvoeren van een handeling die schade aan de persoon of de omgeving toebrengt.

ICS komt voor bij ongeveer 6-7% van de patiënten met de ZvP en betreft vooral een verslaving op het gebied van gokken, seksualiteit, winkelen en eten.²⁷⁷⁻²⁷⁹ Daarnaast bestaat bij patiënten met de ZvP een ICS die dopaminedisregulatiesyndroom (DDS) wordt genoemd, waarbij sprake is van compulsief gebruik van dopaminerge medicatie.²⁸⁰

De volgende kenmerken zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ICS bij patiënten met de ZvP: jonge leeftijd, het krijgen van de ZvP op jonge leeftijd, mannelijk geslacht, sensatiezoekende of impulsieve persoonlijkheidskenmerken, voorgeschiedenis van alcoholmisbruik, een positieve familieanamnese voor alcoholmisbruik, aanwezigheid van ICS in de voorgeschiedenis en het gebruik van dopamineagonisten.^{277,279,281-285}

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen grootschalige en goed opgezette klinische trials uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van behandelingen van ICS bij patiënten met de ZvP.²⁸⁶ Het weinige bewijs dat er is, beperkt zich hoofdzakelijk tot niet-gecontroleerde studies met betrekking tot de dosering van dopamineagonisten. Een onderzoek naar ICS met een follow-up van 29,2 maanden waarin 15 patiënten met de ZvP en ICS deelnamen, toonde aan dat bij 12

patiënten die het gebruik van dopamineagonisten staakten of de dosering aanmerkelijk verminderden (en daarbij meer levodopa gingen gebruiken), de symptomen passende bij ICS naar eigen zeggen geheel of gedeeltelijk verdwenen, terwijl de motorische symptomen verergerden.²⁸⁷

Conclusie

Niveau 3/4

Het verlagen van de dosering of het volledige staken van de behandeling met dopamineagonisten kan bijdragen aan het verminderen of verdwijnen van symptomen behorende bij het ICS.

C *Mamikonyan 2008*

D *Mening van de werkgroep*

Overwegingen

Het gebruik van dopamineagonisten is een risicofactor voor het ontwikkelen van ICS. Er lijkt geen verschil te bestaan tussen de diverse dopamineagonisten in het risico op het krijgen van ICS, maar er lijkt sprake te zijn van een klasse effect.^{277,279,281} Eveneens is er geen duidelijke relatie tussen de totale dosering dopamineagonisten en het ontstaan van ICS. Het is belangrijk dat de arts de patiënt en diens partner over de mogelijke bijwerkingen van dopamineagonisten inlicht.

Hoewel het risico voor het ontwikkelen van ICS het hoogste lijkt bij gebruik van dopamineagonisten is ook het gebruik van andere Parkinsonmedicatie (inclusief levodopa) en zelfs diepe hersenstimulatie een risicofactor. Het dopaminedisregulatiesyndroom wordt bijvoorbeeld regelmatig gezien bij jongere patiënten met de ZvP. Artsen die patiënten met de ZvP behandelen, moeten dus alert zijn op het ontwikkelen van ICS bij alle vormen van Parkinsonmedicatie en ook bij patiënten die diepe hersenstimulatie hebben ondergaan.

Voor de arts kan het een uitdaging zijn om ICS bij een patiënt met de ZvP te herkennen, omdat deze stoornis bij de patiënt veelal gepaard gaat met gevoelens van schuld en schaamte waardoor symptomen passende bij ICS weinig spontaan worden gemeld. Daarnaast kan ICS pas ontstaan na jarenlang gebruik van dopamineagonisten. Het is daarom van groot belang dat de behandelend arts herhaaldelijk expliciet vraagt naar symptomen passende bij ICS, zowel aan de patiënt als de partner. Vooral jongere patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een ICS, maar geriateren en andere artsen moeten hierop ook alert zijn bij oudere patiënten.

Bij de behandeling van ICS kunnen interventies worden overwogen die worden gebruikt bij de behandeling van ICS bij patiënten zonder de ZvP, zoals farmacologische therapie en gedragstherapie. Bij de behandeling dient advies van de psychiater te worden verkregen.

Aanbevelingen

Artsen die patiënten met de ZvP behandelen, moeten alert zijn op het ontwikkelen van ICS bij alle vormen van Parkinsonmedicatie en bij patiënten die diepe hersenstimulatie hebben ondergaan. Het risico voor het ontwikkelen van ICS lijkt het hoogst bij gebruik van dopamineagonisten.

De patiënt met de ZvP en diens partner dienen door de neuroloog of Parkinsonverpleegkundige zorgvuldig te worden geïnformeerd over de mogelijke (psychiatrische) bijwerkingen door het gebruik van Parkinsonmedicatie en vooral bij het gebruik van dopamineagonisten.

De voorschrijvend specialist moet bij alle patiënten met de ZvP en bij allen die Parkinsonmedicatie gebruiken (en vooral bij het gebruik van dopamineagonisten) specifiek vragen naar symptomen die kenmerkend zijn voor ICS. Dit omvat expliciete navraag naar veranderingen in seksualiteit en tekenen van verslaving (vooral gokken en veel geld uitgeven). Omdat de ICS pas na jarenlang gebruik van dopamineagonisten kunnen ontstaan, is het belang dat de behandelend arts blijvend alert is de ontwikkeling van deze complicatie en ook bij vervolggconsulten expliciet vraagt naar symptomen passende bij ICS.

Bij diagnostische twijfel over ICS kan de behandelend specialist een psychiater in consult vragen.

Het verlagen van de dosering of het volledig staken van de behandeling met dopamineagonisten kan bijdragen aan het verminderen dan wel verdwijnen van symptomen behorende bij het ICS.

De behandelend specialist dient aandacht te besteden aan therapietrouw betreffende de medicatie-inname, waarbij ook moet worden gekeken of de patiënt niet meer dan de voorgeschreven hoeveelheid dopaminerge medicatie inneemt, dit in verband met het diagnosticeren van een dopaminedisregulatiesyndroom.

2.6. Therapietrouw

Welke interventies gericht op het verbeteren van therapietrouw helpen de medicamenteuze therapietrouw te vergroten bij patiënten met de ZvP?

Wetenschappelijke onderbouwing

De effectiviteit van telefonisch contact met de patiënt om de medicatietrouw te bevorderen en het discontinueren van de behandeling te verminderen, werd in één studie met levodopa, al of niet gecombineerd met entacapon, geëvalueerd. Twee weken na start van de behandeling werd met 101 patiënten telefonisch contact gezocht om na te gaan

of de dosering van levodopa of entacapon aanpassing behoefde; de controlegroep telde 148 patiënten. De onderzoekers waren op de hoogte van het feit of een patiënt aan de interventiegroep of controlegroep was toegewezen; effectbeoordelaars waren evenmin geblindeerd. Het percentage patiënten dat de medicatie binnen drie maanden staakte in de groep die werd gebeld, was minder dan in de controlegroep: 4% versus 18,4% ($P < 0,0001$). Bijwerkingen of motorische complicaties waren de belangrijkste redenen om te stoppen. Als gevolg van de telefonische interventie werd deze groep met een hogere dosis entacapon en een lagere dosis levodopa behandeld tijdens alle meetmomenten.

In een RCT zijn de effecten onderzocht van toevoeging van een Parkinsonverpleegkundige aan de reguliere zorg, in een frequentie van gemiddeld acht consulten per jaar waarvan 75% bij de patiënt aan huis.²⁸⁸ Wat therapietrouw betreft vonden zij tegenstrijdige aanwijzingen. In beide groepen nam het gebruik van levodopa toe (van 300 mg naar 400 mg) zonder een significant verschil tussen de groepen. In de interventiegroep nam het percentage patiënten dat een *controlled release*-vorm van levodopa gebruikte significant meer toe dan in de controlegroep (verschil ruim 7%). Anderzijds bestond in de interventiegroep een sterkere tendens (verschil van 17%) om het gebruik van selegiline te staken.

Conclusie

Niveau 3	Vroegtijdig telefonisch contact met patiënten met de ZvP die net zijn gestart met medicatie lijkt het continueren van de medicatie ten goede te komen, waarschijnlijk op basis van adequate therapieaanpassingen. <i>C Grandas en Hernández 2007</i>
Niveau 3	Wat medicatietrouw betreft zijn er tegenstrijdige aanwijzingen. <i>B Jarman 2002</i>

Overige overwegingen

Therapietrouw is afhankelijk van vele factoren zoals de ziekteduur (verder gevorderd stadium), bijkomende cognitieve stoornissen, depressiviteit, polyfarmacie, verwachtingspatroon van de patiënt en bijwerkingen, evenals van de vorm waarin medicatie wordt aangeboden. De neuroloog dient, in nauwe samenwerking met de Parkinsonverpleegkundige, bij het evalueren van de effectiviteit (inclusief bijwerkingen) van de ingestelde therapie te vragen naar de wijze en tijden van inname en hoe frequent de medicatie wordt vergeten. Door consequent uitleg te geven over eventuele bijwerkingen en de mogelijke manieren van inname en een reëel verwachtingspatroon van het te behalen effect en bijwerkingen te schetsen, kan eventuele therapieontrouw worden verminderd. Hierbij is het tevens van belang, waar mogelijk, ook de partner hierbij te betrekken, omdat zij een heel directe controle op de therapietrouw kunnen uitvoeren. In de latere stadia zal therapieontrouw een groter probleem vormen, omdat dan bijwerkingen eerder op de voorgrond treden door polyfarmacie, hogere doseringen en een nauwere therapeutische breedte.

Het is van groot belang dat de neuroloog samen met de Parkinsonverpleegkundige nauwgezet aandacht aan therapietrouw besteedt. Frequent contact (fysiek of telefonisch) om aanpassingen in het beleid te evalueren, leidt tot een afname van therapieontrouw. Daarnaast zal meer aandacht moeten komen voor vormen van medicatieverstrekking die onjuiste inname kunnen verminderen, vooral als er cognitieve stoornissen aanwezig zijn waarbij kan worden gedacht aan voorverpakte medicatie die alleen in een bepaalde volgorde kan worden ingenomen.

Aanbevelingen

Bij het evalueren van het effect van de ingezette medicamenteuze therapie dient de behandelend medisch specialist, in samenwerking met de Parkinsonverpleegkundige, bij elke patiënt met de ZvP aandacht te besteden aan de wijze en tijden van inname van de medicatie.

Vooraf bij patiënten met cognitieve stoornissen moet medicatie zodanig worden verstrekt dat het risico op foutieve inname tot een minimum wordt beperkt. Hierbij kan worden gedacht aan systemen met alarmering ten tijde van de voorgeschreven innamemomenten en aan aangepaste verpakkingsvormen.

2.7. Neuroprotectie

Neuroprotectie is een proces waarbij het onderliggende pathofysiologische mechanisme van de ZvP gunstig wordt beïnvloed zodat de mate van ziekteprogressie wordt afgeremd. De veronderstelde belangrijkste mechanismen waarop potentiële neuroprotectieve middelen aangrijpen, zijn de volgende:

- mitochondrieel complex I;
- vrije radicalen en oxidatieve stress;
- proteasomale disfunctie;
- apoptose;
- inflammatie (microgliale activatie).

Een gedetailleerde discussie over dit onderwerp valt buiten deze richtlijn. Wel dient te worden opgemerkt dat voorzichtig moet worden omgegaan met de term 'neuroprotectie'. Het aantonen hiervan vergt *in-vitro*-experimenten of post-mortaal onderzoek van de hersenen van overleden patiënten en dergelijk onderzoek is tot op heden niet uitgevoerd. Op klinische grond kan uitsluitend worden gesproken van een eventuele modificatie van het ziektebeloop.

Er bestaat geen eenduidige opinie over welke uitkomstmaten het meest indicatief zijn om de mate van ziekteprogressie bij patiënten met de ZvP weer te geven. Resultaten van diverse klinische studies met betrekking tot de werkzaamheid van potentieel neuroprotectieve middelen zijn daarom lastig met elkaar te vergelijken.^{289,290} In *tabel 2.9* staan de uitkomstmaten vermeld met de bijbehorende voor- en nadelen die tot dusver

in klinische studies zijn gebruikt om de werkzaamheid van neuroprotectieve middelen vast te leggen.

Tabel 2.9. Methoden voor het meten van neuroprotectie.

Uitkomst maat	Voordeel	Nadeel
Kwaliteit van leven	Patiëntgerelateerd, derhalve betekenisvol voor de patiënt	Kans op symptomatisch effect in plaats van neuroprotectief effect Lage sensitiviteit, tenzij het middel een groot effect heeft
Klinische scores	Standaardmethode; al vele jaren in gebruik	Kans op symptomatisch effect in plaats van neuroprotectief effect, tenzij wordt geëvalueerd na adequate <i>wash out</i> van het middel, om zo de <i>off</i> -status goed vast te kunnen leggen, hetgeen iets over de progressie van de ziekte kan zeggen
Mortaliteit	Direct relevant voor de patiënten met de ZvP	Kans op symptomatisch effect in plaats van neuroprotectief effect Studies moeten groot en langdurend zijn om adequate <i>power</i> te hebben
SPECT- en PET-beeldvorming	Intuïtief een goede biomarker voor de ziekte Verbeterd de diagnostische accuraatheid bij de inclusie van de patiënten Sensitiviteit wellicht groter dan klinische uitkomstmaten	De synaptische aanwezigheid van bepaalde receptoren correleert niet één op één met verlies of behoud van neuronen Tot dusver een gebrek aan klinische correlatie in studies naar neuroprotectieve middelen Matige sensitiviteit met betrekking tot reproduceerbaarheid van de studies Verandering in beeldvorming mogelijk door een verschil in ligand-farmacokinetiek bij medicatie zonder werkelijk effect op onderliggend proces
Uitstellen van motorische complicaties	Heeft direct relevantie voor de patiënt	Waarschijnlijk vooral ten gevolge van farmacokinetiek en farmacodynamiek (en niet zozeer neuroprotectie)

Referenties:^{289,291}

2.7.1. Neuroprotectief effect van vitamine-E

In welke mate vermindert vitamine-E de progressie in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo of levodopa?

Vitamine-E is een antioxidant en heeft derhalve mogelijk een neuroprotectief effect.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn drie studies waarin gegevens van hetzelfde DATATOP-cohort werden geanalyseerd.^{292-294,295} DATATOP was een gerandomiseerde gecontroleerde studie (n=800) waarin werd onderzocht of vitamine-E (tocopherol 2000 IU per os) effectief was in het reduceren van de progressie van de ZvP. In geen enkele studie werd een significant effect gevonden van vitamine-E op het verminderen van de progressie van de ZvP, noch op motorische noch op functionele of cognitieve eindpunten.

Conclusie

Niveau 2	Vitamine-E (2000 IU/dag) heeft bij de ZvP geen neuroprotectief effect. <i>A2 Shoulson 1989</i>
----------	---

Overige overwegingen

Geen.

Aanbeveling

Er is geen indicatie om vitamine-E als neuroprotectivum voor te schrijven aan patiënten met de ZvP.

2.7.2. Neuroprotectief effect van co-enzym Q₁₀

In welke mate vermindert co-enzym Q₁₀ de progressie in de ongecompliceerde fase van de ZvP?

Mitochondrieel complex I is een van de vijf ademhalingsketenenzymen en betrokken bij de productie van adenosinetrifosfaat (ATP). Complex-I-activiteit is gereduceerd in de bloedplaatjes van patiënten met de ZvP en in de substantia nigra van post-mortem materiaal van patiënten met de ZvP. Co-enzym Q₁₀ is de elektronenontvanger van complex I en II en is daarom een krachtige antioxidant. Tevens blijkt de concentratie van co-enzym Q₁₀ te zijn verminderd in de mitochondriae van bloedplaatjes bij patiënten met de ZvP.

Wetenschappelijke onderbouwing

Co-enzym Q₁₀ is onderzocht in twee studies als neurprotectivum bij de ZvP.^{296,297} De studies hadden methodologische beperkingen: een slechte beschrijving van de randomisatieprocedure in één studie en een kleine steekproef zonder *power*-berekeningen in beide studies.^{296,297} De UPDRS-score was alleen significant beter in de hoogste doseringsgroep (1200 mg/dag; andere doseringen waren 300 mg/dag en 600 mg/dag, terwijl de score op de *Hoehn en Yahr*-schaal niet significant verbeterde.^{296,297} In de andere studie waarbij een dosering van 360 mg/dag werd gebruikt, was de UPDRS-score significant beter.^{296,297} Twee meer recente studies met co-enzym Q₁₀ van redelijke kwaliteit en omvang (n=131 en n=142) lieten echter evenmin effecten zien op de ziekteprogressie.^{298,299}

Conclusie

Niveau 2	Voor co-enzym Q ₁₀ is bij de ZvP geen neuroprotectief effect aangetoond. <i>B Kieburtz 2007, Storch 2007, Shults 2002, Muller 1989</i>
----------	--

Overige overwegingen

Geen.

Aanbeveling

Er is geen indicatie om co-enzym Q₁₀ als neuroprotectivum voor te schrijven aan patiënten met de ZvP.

2.7.3. Neuroprotectief effect van dopamineagonisten

In welke mate verminderen dopamineagonisten de progressie in de ongecompliceerde fase van de ZvP?

Meerdere preklinische studies die gebruikmaakten van celkweken en diermodellen suggereren een neuroprotectief effect van dopamineagonisten.

Wetenschappelijke onderbouwing

In totaal acht studies hebben de mogelijke neuroprotectieve effecten van dopamineagonisten vergeleken met die van levodopa bij de ZvP.^{25,300-306}

Een directe vergelijking tussen levodopa en pergolide kon niet goed worden geanalyseerd omdat er te veel uitvallers waren. Slechts 45% van de patiënten in de pergolidegroep en 54% van de patiënten in de levodopagroep voltooiden de studie. De uitkomst met betrekking tot de progressie van de ziekte kon daarom niet meer dan indicatief zijn. Tussen beide groepen werd na drie jaar follow-up geen statistisch significant verschil gevonden in de verandering van de totale UPDRS-score.³⁰⁶

Een vergelijkende studie tussen levodopa en ropinirol (de REAL-PET-studie (n=162)) liet zien dat de UPDRS-motorische scores beter waren in de levodopagroep, in vergelijking met de ropinorolegroep (een toename van de score van 0,70 in de ropinirolgroep en een vermindering van de score van 5,64 in de levodopagroep (95% BI 3,54-9,14)). Neuroprotectie kon niet worden aangetoond. Ditzelfde gold voor een aantal andere vergelijkingen tussen levodopa en de dopamineagonisten zoals bromocriptine, cabergoline, ropinirol en pramipexol, waarbij niet-significante uitkomsten werden gerapporteerd voor onder meer (motorische) UPDRS-scores, functionele beperkingen en de ADL.^{25,301,304,305}

Enkele studies maakten gebruik van beeldvorming om een mogelijk neuroprotectief effect te onderbouwen. Ook deze studies leverden echter diverse problemen op met betrekking tot de interpretatie van de gegevens. In een studie werd gerapporteerd dat bij aanvang 11% van de personen met de klinische diagnose ZvP desondanks normale scans vertoonden.³⁰⁴ In een andere studie was er geen sprake van een *wash-out*-periode, zodat de symptomatische effecten en eventuele neuroprotectieve effecten niet van elkaar konden worden onderscheiden.³⁰¹ Bovendien kan in geen van de studies worden uitgesloten dat de studiemedicatie invloed had.

Het relatieve risico op sterven is een andere indirecte maat voor een neuroprotectief effect. Het relatieve risico op sterven in de levodopa-monotherapiegroep in vergelijking met de levodopa- en bromocriptinegroep was 2,7, een reductie van 63% ten gunste van de levodopa- en bromocriptinegroep.³⁰³ In twee andere bromocriptinestudies werden geen significante verschillen tussen de groepen met betrekking tot de mortaliteit gerapporteerd.^{153,302} De auteurs van een vergelijkende studie tussen levodopa en cabergoline vonden eveneens geen significante verschillen.³⁰⁵

Conclusie

Niveau I

De huidige neuroprotectiestudies hebben geen bewijs geleverd dat dopamineagonisten een ander effect op het beloop van de ZvP hebben dan levodopa.

A2 Whone 2003, Marek 2002,
B Oertel 2006, Lees 2001, Przuntek 1992

Overige overwegingen

Het uitstellen van motorische complicaties door dopamineagonisten berust waarschijnlijk vooral op een farmacokinetisch of farmacodynamisch effect in plaats van op ziekteremming. Dopamineagonisten zouden theoretisch minder vaak responsfluctuaties kunnen geven, omdat de langere halfwaardetijd leidt tot een minder pulsatiele stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum.¹⁵⁸ Alle dopamineagonisten zijn daarom in korter- of langerdurend onderzoek vergeleken met levodopa ten aanzien van het optreden van responsfluctuaties.^{158,306,307} Hieruit blijkt inderdaad dat agonisten minder responsfluctuaties geven op de korte termijn, echter gepaard gaande met een minder goede effectiviteit, vergeleken met de met levodopa behandelde patiënten. In alle agonistentrials blijkt bij follow-up bovendien dat slechts een minderheid van de patiënten na twee tot drie jaar nog enkel monotherapie met een agonist te krijgen, omdat bij de meeste patiënten toevoeging van levodopa nodig bleek. Waarschijnlijk konden alleen de patiënten met een langzaam ziektebeloop langdurig toe met alleen een dopamineagonist. Het feit dat deze patiënten minder responsfluctuaties ontwikkelen, kan derhalve goed worden gerelateerd aan de voor hen langzamere ziekteprogressie in plaats van aan het middel zelf. Ten slotte heeft een recente studie met een follow-up van 14 jaar bij 782 geïncludeerde patiënten laten zien dat starten met bromocriptine of levodopa geen uiteindelijk voordeel geeft ten aanzien van mortaliteit, motorische scores en mate en ernst van responsfluctuaties.¹⁶⁶ Hiermee lijkt het argument van eventuele remming van ziekteprogressie met dopamineagonisten klinisch niet meer houdbaar.

Aanbeveling

Er is geen indicatie om dopamineagonisten enkel als neuroprotectivum voor te schrijven aan patiënten met de ZvP.

2.7.4. Neuroprotectief effect van MAO-B-remmers

In welke mate verminderen MAO-B-remmers de progressie in de ongecompliceerde fase van de ZvP in vergelijking met placebo of levodopa?

In eerdere paragrafen werd reeds besproken dat MAO-B-remmers een symptomatisch effect hebben (*hoofdstuk 2.3.3.*) en een gunstig effect hebben op motorische responsfluctuaties. Hier zullen wij spreken over een mogelijk neuroprotectief effect van MAO-B-remmers. MAO-B-remmers reduceren de afbraak van dopamine en reduceren daarmee theoretisch de vorming van vrije radicalen. Ook zouden MAO-B-remmers de omzetting van mogelijke neurotoxinen in toxische metabolieten kunnen blokkeren. Tevens blijkt uit *in-vitro*-experimenten dat MAO-B-remmers een anti-apoptotisch effect bezitten. Deze eigenschappen zouden klinisch een mogelijk neuroprotectief effect kunnen bewerkstelligen.³⁰⁸

Wetenschappelijke onderbouwing

In twee meta-analyses^{133,134} en één RCT,³⁰⁹ werd het effect van MAO-B-remmers op het reduceren van de progressie van de ZvP onderzocht.

De eerste meta-analyse includeerde 3525 personen met de ZvP in 17 RCT's; 13 studies onderzochten selegiline, drie lazabemide en één studie rasagiline. De andere meta-analyse is een Cochrane-review. Hierin werden 2422 personen met de ZvP (10 RCT's) geïnccludeerd met een behandelingsduur of follow-up van minimaal één jaar. Negen trials onderzochten selegiline en één onderzocht rasagiline. De enige RCT bestond uit 404 personen met de ZvP waarin rasagiline werd vergeleken met placebo, waarbij deze laatste groep na zes maanden ook rasagiline kreeg toegediend.³⁰⁹

De eerste meta-analyse vond significant betere UPDRS-scores na drie maanden voor selegiline in vergelijking met controlepersonen. Niet alle geïnccludeerde studies hadden echter een *wash-out*-periode die noodzakelijk is om een eventueel symptomatisch effect uit te sluiten.¹³³ Bovendien kan dit goed berusten op een symptomatisch effect van selegiline en is hiermee neuroprotectie allerm minst bewezen.

In de Cochrane-review werden eveneens verbeterde UPDRS-scores gezien in het voordeel van MAO-B-remmers tot één jaar na aanvang van de behandeling. De *wash-out*-periode bedroeg hier gemiddeld 1,3 maanden.¹³⁴

De RCT met rasagiline vond eveneens een licht positief resultaat op het motorische functioneren in het voordeel van de directe behandeling, vergeleken met de toediening na zes maanden wat suggereert dat vroeg behandelen op de korte termijn wel een klein voordeel lijkt te hebben. Neuroprotectie is hiermee echter nog niet aangetoond.

Met betrekking tot de mortaliteit werden in de eerste meta-analyse geen verschillen tussen de groepen gevonden.¹³³ In deze meta-analyse werden vijf trials geïnccludeerd.

Conclusie

Niveau 1

MAO-B-remmers hebben geen positieve invloed op de mortaliteit.
MAO-B-remmers hebben geen aangetoond effect op het ziektebeloop bij de ZvP.

A1 Ives 2004, Macleod 2005

A2 Parkinson Study Group 2004

Overige overwegingen

Momenteel lopen diverse studies die gebruikmaken van een zogenaamde *delayed start*-design om een eventuele modificerende invloed van Parkinsonmedicatie op het ziektebeloop aan te tonen dan wel uit te sluiten. Hierbij ontvangen zowel de interventie- als de controlegroep het actieve medicijn, waarbij de interventiegroep het actieve medicijn veel eerder krijgt. Het idee is dat hiermee een eventuele winst op het ziektebeloop kan worden gescheiden van een symptomatisch effect. Voor MAO-B-remmers is dit de ADAGIO-studie waarin patiënten ofwel direct ofwel pas na negen maanden rasagiline (1 mg of 2 mg) krijgen voorgeschreven. Omdat de resultaten van deze en andere studies nog niet zijn gepubliceerd in internationale *peer-reviewed* tijdschriften kunnen de bevindingen nog niet worden meegenomen voor de huidige richtlijn (zie 'Herziening' in hoofdstuk 1).

Aanbeveling

Er is geen indicatie om MAO-B-remmers als neuroprotectivum voor te schrijven aan patiënten met de ZvP.

2.8. Stereotactische neurochirurgie

De beperkingen van dopaminerge therapie en de behoefte om motorische complicaties te behandelen, hebben geleid tot een heropleving van functionele stereotactische chirurgie voor patiënten met de ZvP. De introductie van CT- en MRI-scans maakte het voor neurochirurgen mogelijk om de diepgelegen basale ganglia te visualiseren en operatief te benaderen. Verdere progressie op dit gebied werd geboekt met de ontwikkeling van diepe hersenstimulatie (*deep brain stimulation*, DBS) hetgeen nu de belangrijkste pijler voor neurochirurgie bij bewegingstoornissen is.

De chirurgische doelgebieden zijn de ventrolaterale kern van de thalamus, de globus pallidus pars interna (GPi) of de nucleus subthalamicus (STN). De chirurgische technieken variëren per centrum, maar over het algemeen worden drie stadia gevolgd:

- radiologische lokalisatie;
- neurofysiologische lokalisatie;
- een ablatio (laesie) of stimulatie van het betreffende hersengebied.

Het is inmiddels aangetoond dat pallidotomie minder effectief is dan STN-stimulatie.³¹⁰ Thalamusstimulatie is vergeleken met thalamotomie even effectief in het onderdrukken van tremor, maar thalamusstimulatie gaat met minder bijwerkingen gepaard.³¹¹ De richtlijn beperkt zich derhalve tot aanbevelingen op het gebied van de STN-, GPi- en thalamusstimulatie.

Radiologische lokalisatie gebeurt met een gefixeerd frame dat onder lokale verdoving aan de schedel is vastgemaakt. Vervolgens wordt een MRI gemaakt en wordt met een drie-dimensionale reconstructie van de MRI de exacte lokalisatie van het doelgebied bepaald. Daarna vindt een operatieve procedure plaats waarbij op het frame een stereotactische boog wordt geplaatst waarmee testelektroden via een boorgat in de schedel naar het berekende doelgebied worden geleid. Door het gebruik van proefstimulatie wordt aan de hand van zowel effecten als bijwerkingen het optimale doelgebied bepaald. Daarnaast kan voor optimale lokalisering worden gebruikgemaakt van de registratie van neuronale activiteit door micro-elektrodemetingen, waarbij wordt gebruikgemaakt van het feit dat verschillende gebieden hun eigen specifieke registratiepatroon hebben. De patiënt is tijdens deze procedure bij bewustzijn zodat de neurochirurg of neuroloog de effecten bij de patiënt kan observeren.

Wanneer het precieze doelgebied is gelokaliseerd, wordt de definitieve elektrode in dit gebied geplaatst en verbonden met een programmeerbare stroombron of pacemaker die subcutaan is geïmplant, meestal onder het sleutelbeen. Dit laatste deel van de ingreep vindt plaats onder narcose. Door middel van een elektrisch veld rondom de elektrodetip in de hersenen wordt de activiteit van de neuronen gemoduleerd. Klinisch lijken de effecten van hoogfrequente (>100 Hz) hersenstimulatie op de effecten van een laesie in dat gebied. Het exacte werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd.³¹²

De pacemakerparameters kunnen postoperatief met telemetrie voor iedere patiënt individueel worden geoptimaliseerd. De pacemaker moet, afhankelijk van het gebruik, elke drie tot zeven jaar worden vervangen.

Onderstaand zal eerst de effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de STN, GPi en thalamus bij de behandeling van motorische fluctuaties en tremoren bij de ZvP worden besproken waarna deze drie behandelingen met elkaar worden vergeleken.

Methodologische beperkingen van chirurgische studies

Alle geïnccludeerde studies hadden methodologische beperkingen. Er vond in slechts enkele studies randomisatie plaats tussen chirurgische en niet-chirurgische interventie. De operatieprocedure vond ongeblindeerd of *single (observer) blinded* plaats. Er was tussen de verschillende studies variatie in in- en exclusiecriteria, hetgeen mogelijk tot een selectiebias van patiënten heeft geleid; zo was bijvoorbeeld meestal sprake van een relatief jonge patiëntenpopulatie (gemiddeld waren de patiënten ongeveer 60 jaar oud). Daarnaast was meestal sprake van een korte follow-upduur (gemiddeld 7-12 maanden, slechts enkele studies met een follow-up tot maximaal vijf jaar).

2.8.1. Effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de nucleus subthalamicus

Hoe effectief en veilig is stimulatie van de nucleus subthalamicus (STN) bij de behandeling van motorische fluctuaties en tremoren bij de ZvP in vergelijking met de standaard medische behandeling?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden twee recente RCT's en negen patiëntenseries gevonden.

In een recente RCT (n=156) werden de effecten en bijwerkingen van bilaterale STN-stimulatie en optimale medicamenteuze behandeling met elkaar vergeleken. Een vergelijking werd gemaakt tussen stimulatie met medicatie en medicatie als enige behandeling. Paarsgewijze vergelijkingen lieten zien dat de kwaliteit van leven significant verbeterde (50 van de 78 paren) evenals de UPDRS-III-score (55 van de 78, $p < 0,05$) bij patiënten die stimulatie van de STN ondergingen in vergelijking met de patiënten die alleen medicatie kregen. Dyskinesieën in de *on*-fase, algemeen dagelijks functioneren en kwaliteit van leven verbeterde meer in de groep patiënten die STN-stimulatie ondergingen. Ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor in de groep die stimulatie onderging (13% vs. 4 %, $p < 0,04$). Het totaal aantal bijwerkingen was groter in de medicatiegroep dan in de neurostimulatiegroep (64% vs. 50%).³¹³

In een andere recente RCT (n=20) met een follow-upduur van 18 maanden werd ook een vergelijking gemaakt tussen bilaterale stimulatie van de STN en optimale medicamenteuze behandeling. Het bijzondere aan deze studie was dat patiënten met een korte ziekte-duur werden gerandomiseerd, hetgeen nog controversieel is omdat patiënten met relatief weinig klachten die nog redelijk medicamenteus zijn te behandelen, worden blootgesteld aan de operatierisico's. Een mogelijk voordeel is echter dat juist deze jonge patiënten een lager operatierisico hebben. Deze RCT beoogde het effect van operatie in een vroeg stadium van de ZvP te evalueren. De kwaliteit van leven verbeterde met 24% in de neurostimulatiegroep en met 0% in de medicatiegroep ($p < 0,05$). Na 18 maanden verminderden de UPDRS-III-score in de *off*-fase, levodopageïnduceerde motorische complicaties, en dagelijkse levodopadosering met respectievelijk 69%, 83%, en 57% bij geopereerde patiënten, terwijl bij de groep patiënten met alleen medicatie de UDRS-III-score in de *off*-fase, levodopageïnduceerde motorische complicaties en dagelijkse levodopadosering toenamen met respectievelijk 29%, 15%, en 12% ($p < 0,001$). Bijwerkingen in de groep die STN-stimulatie ondergingen, waren licht of van voorbijgaande aard.³¹⁴

Van de negen gevonden patiëntenseries met ieder een omvang van ten minste 40 patiënten, konden zeven worden gebruikt voor een conclusie over de effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de STN.³¹⁵⁻³²¹ De studies hadden als globale uitkomst dat tot ongeveer één jaar na de ingreep de kwaliteit van leven verbeterde, de motorische beperkingen (tremor, rigiditeit, dystonie, dyskinesieën en fluctuaties) verminderden en de levodopadosering kon worden gereduceerd. Voor zover de uitkomsten zijn gekwantificeerd, geven deze het volgende beeld: tijdens de *off*-fase verbeterde de UPDRS-III-score

met 40-70% en de ADL score met 30-70%. Tijdens de *on*-fase verbeterde de UPDRS-III-score met 15-55% in ongeveer de helft van studies; de andere studies vonden geen verschil. Dyskinesieën in de *on*-fase verbeterden met ongeveer 50-90%. Dopaminerge medicatie kon worden gereduceerd met ongeveer 50%. Er werd een verbetering van de PDQL-totaalscore (een maat voor de kwaliteit van leven) gerapporteerd van 43% na twaalf maanden in één van de studies. Vanwege de kleine studieomvang van de meeste patiëntenseries, variërend van 40 tot circa 60, zijn de genoemde percentages weinig nauwkeurig.

In diverse studies werden neuropsychiatrische bijwerkingen vermeld zoals verwardheid, wanen, depressie en hallucinaties. Als ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd: intracraniele bloeding $\pm 1-2\%$, infectie $\pm 1-3\%$, en ernstige cognitieve achteruitgang $\pm 1-2\%$. Postoperatief delier of psychose was de meest voorkomende bijwerking van tijdelijke aard. Spraakproblemen (hypofonie of dysarthrie) waren de meest frequente bijwerking van blijvende aard ($\pm 10\%$). Postoperatieve depressie kwam voor bij ongeveer 10% van de patiënten. Dit bleek in de meeste gevallen reversibel. In twee studies werden twee respectievelijk vier pogingen tot zelfdoding door patiënten vermeld.^{315,318} In één van deze studies werden nog twee sterfgevallen door andere oorzaken vermeld (intracerebrale bloeding, myocardinfarct).³¹⁵ Minder frequent voorkomende bijwerkingen van vaak lichte of voorbijgaande aard waren ooglidapraxie, (toename van loop- en balansproblemen), hinderlijke dyskinesieën en problemen met het geïmplanteerde materiaal. Vanwege de kleine studieomvang van alle studies zijn de percentages weinig nauwkeurig.

In een systematische review naar de gevolgen van STN DBS voor het mentaal functioneren worden iets hogere percentages gemeld.³²² Postoperatieve verwardheid (van voorbijgaande aard) kwam voor bij 15,6%, depressie bij 6,8%, manische episoden bij 1,9% en diverse andere psychiatrische stoornissen bij 3,5% van de patiënten.³²²

Een andere meta-analyse van neuropsychologische studies liet zien dat de verbale *fluency* met 0,64 standaarddeviatie achteruit gaat. In de overige domeinen van cognitief functioneren kon geen significante achteruitgang worden vastgesteld.³²³ Deze analyse was grotendeels gebaseerd op ongecontroleerde studies.

De enige RCT's van omvang meldde zes maanden na de operatie een vermindering van de verbale *fluency* met 0,4 sd (semantische *fluency*)³¹³ en 0,5 sd (fonetische *fluency*).³²⁴ Daarnaast werd een vermindering van de aandachtsfunctie gerapporteerd (Strooptest; 0,5 sd). Met de *Mattis Dementia Rating Scale* werden geen verschillen in achteruitgang gevonden. Angstklachten namen af in de geopereerde groep (met 0,8 sd).³²⁴ Een andere gecontroleerde, maar niet gerandomiseerde studie meldde ongeveer dezelfde cognitieve veranderingen.³²⁵ De familie rapporteerde meer cognitieve achteruitgang in de geopereerde groep dan in de controlegroep.

Ook kunnen impulscontrolestoornissen (medicatie-, gok-, koop- en seksverslaving) optreden bij STN-stimulatie. Een oorzakelijk verband is echter nooit aangetoond. De stoornissen verdwijnen veelal als de stimulatie anders wordt ingesteld.

Conclusie

Niveau 2

Bilaterale STN DBS is effectief in het verbeteren van de motorische symptomen tijdens de *off*-fase, het reduceren van de *off*-tijd, het reduceren van dyskinesieën en het reduceren van de totale levodopadosis, resulterend in een afname van de functionele beperkingen en een verbetering de kwaliteit van leven.

Ernstige bijwerkingen rond de operatie zijn: bloedingen (1-2%) en infecties (2%). Daarnaast bestaat kans op andere bijwerkingen zoals spraakstoornissen, ooglidapraxie, wondloslating, verwardheid, toevallen, paniekaanvallen, delirium, gewichtstoename en subcutane infecties. Ongeveer de helft van de bijwerkingen is van blijvende aard en is merendeels licht van ernst.

Speciale aandacht blijft geboden voor het optreden van neuropsychiatrische complicaties, in het bijzonder depressie.

B Deuschl, 2008, Schüpbach 2006, Smeding 2006

C Lagrange 2002, Welter 2002, Herzog 2003, Funkiewiez 2004, Tavella 2002, Russmann 2004, Krack 2003

Overige overwegingen

Smeding heeft haar patiënten nog langer gevolgd dan de gerapporteerde zes maanden.³²⁵ Hierbij bleek (nog niet gepubliceerd) bij de eenjaarsfollow-up dat 36% van de STN DBS-patiënten cognitief waren achteruitgegaan, tegen 5% in de controlegroep. Dit werd vastgesteld met behulp van een nieuwe rekenmethode waardoor deze studie zich onderscheidt van het eerdere onderzoek in dit veld. Preoperatief bleken een hoge leeftijd, onvoldoende respons bij de levodopachallengetest en aanwezigheid van lichte stoornissen in de aandachtsfunctie, de postoperatieve cognitieve achteruitgang te voorspellen. Het is op grond van dit onderzoek niet goed mogelijk aan te geven in hoeverre dat risico is verhoogd. Daarvoor is meer onderzoek naar predictoren nodig.

Aanbevelingen

De indicaties voor verwijzing naar een neurochirurg zijn omschreven in Hoofdstuk 4 van deze richtlijn, ‘Transmurale netwerkbeschrijving’ (aanbeveling 7-8). Contra-indicaties voor neurochirurgie zijn:

- dementie;
- ernstige depressie of psychose ten tijde van de ingreep;
- ernstige, niet door levodopa geïnduceerde psychose of (hypo)manie in de voor-geschiedenis;
- balans en spraak als het meest invaliderende symptoom;
- algemene gezondheidstoestand die een groter chirurgisch risico geeft;
- ADL afhankelijk in de beste *on*-fase (in geval van ernstige tremor is dan wel thalamuschirurgie te overwegen);
- ernstige cerebrale atrofie of uitgebreide vasculaire laesies op CT- of MRI-scan van de hersenen.

Met patiënten die al stoornissen in de aandachtsfunctie hebben, dient het verhoogd risico op verdere cognitieve achteruitgang na de ingreep te worden besproken.

Selectie en behandeling van patiënten met stimulatie van de STN is in Nederland voorbehouden aan neurologen en neurochirurgen uit zes gespecialiseerde centra.

De Nederlandse centra voor stereotactische neurochirurgie bij de ZvP zijn:

Academisch Medisch Centrum te Amsterdam
 Universitair Medisch Centrum Groningen
 St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg
 Medisch Spectrum Twente te Enschede
 Maastricht Universitair Medisch Centrum te Maastricht
 Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden in samenwerking met
 HagaZiekenhuis te Den Haag

Patiënten uit andere ziekenhuizen die mogelijk voor deze therapie in aanmerking komen, kunnen worden verwezen naar deze centra.

2.8.2. Effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de globus pallidus pars interna

Hoe effectief en veilig is stimulatie van de globus pallidus pars interna (GPi) bij de behandeling van motorische fluctuaties en tremoren bij de ZvP in vergelijking met de standaard medische behandeling?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden geen grotere (≥ 40 patiënten) gerandomiseerde of gecontroleerde studies gevonden waarin de effectiviteit en veiligheid van stimulatie van GPi werd onderzocht. Enkele kleinere studies zullen bij de overige overwegingen worden besproken.

Conclusie

Niveau 4

Er is onvoldoende bewijs voor de consistentie, duur en specifieke kenmerken van het effect en de bijwerkingen van Gpi-stimulatie bij de ZvP. Daarom dient toepassing van deze techniek vooralsnog op individuele basis te worden genomen door experts in de eerdergenoemde operatiecentra.

D Mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Een drietal cohortstudies en één RCT met een follow-upduur tussen zes en 12 maanden toonden een verbetering van 33-56% van de UPDRS-III-score in de *off*-fase na bilaterale Gpi-stimulatie.³²⁶⁻³²⁹ Het effect op een aantal individuele verschijnselen (rigiditeit, bradykinesie, balans, spraak en slikken) was minder consistent. In de studie van Volkmann et al. werd een afname van het operatie-effect op de Parkinsonverschijnselen waargenomen in de periode van zes tot 12 maanden nadat de operatie had plaatsgevonden.³²⁶

De uitvoer van ADL in de *off*-fase verbeterde in alle studies, in de studie van Volkmann et al. nam dit effect echter weer af tussen zes en 12 maanden follow-up.³²⁶

Het merendeel van de studies liet een verbetering zien van de totale UPDRS-III in de *on*-fase. Ten aanzien van de afzonderlijke symptomen en de uitvoer van ADL in de *on*-fase waren de resultaten niet consistent. De dyskinesieën in de *on*-fase verbeterden duidelijk in alle studies (58% en 89%). Parkinsonmedicatie veranderde niet significant na de operatie. Het aantal ernstige bijwerkingen na bilaterale Gpi-stimulatie was relatief gering (intracranieële bloeding, infectie en verplaatste elektrode); daarnaast deden zich bijwerkingen voor met betrekking tot de spraak, lopen en balans. Studies waarin de neuropsychologische aspecten van de operatie werden geëvalueerd, zijn schaars en lieten over het algemeen geen significante veranderingen zien.³³⁰⁻³³²

Twee studies met een follow-upduur van respectievelijk drie en vier jaar toonden nog steeds een verbetering van de UPDRS-III in de *off*-fase ten opzichte van voor de ingreep.³³³⁻³³⁴ De resultaten voor de *on*-fase waren niet consistent. Een studie met een follow-up van vijf jaar toonde een afname van het effect op alle motorische Parkinsonverschijnselen en de uitvoer van ADL, alleen de dyskinesiescore liet nog een duidelijke verbetering zien ten opzichte van de situatie voor de operatie.³³⁴

Aanbeveling

Vanwege onduidelijkheden over de consistentie, duur en specifieke kenmerken van het effect en de bijwerkingen van Gpi-stimulatie bij de ZvP dient deze techniek vooralsnog alleen in onderzoeksverband te worden toegepast. Langeretermijnstudies en vergelijkende studies met STN-stimulatie zijn nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken over de plaats van Gpi-stimulatie bij de ZvP.

2.8.3. Effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de thalamus, in het bijzonder de nucleus ventralis intermedius (VIM) en nucleus ventralis oralis posterior (VOP)

Hoe effectief en veilig is stimulatie van de thalamus bij de behandeling van motorische fluctuaties en tremoren bij de ZvP in vergelijking met de standaard medische behandeling?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gerandomiseerde of gecontroleerde trials gevonden waarin de effectiviteit en veiligheid van stimulatie van de thalamus werd onderzocht ten opzichte van optimale medicamenteuze behandeling. Er werden drie observationele studies gevonden.³³⁵⁻³³⁷ In slechts één studie werd een statistische analyse gerapporteerd met betrekking tot significantie van de volgende uitkomsten: tremor, hypokinesie, rigiditeit en ADL-score.³³⁷ De auteurs rapporteerden alleen voor tremor een significante verbetering van scores bij patiënten met een essentiële tremor; bij patiënten met de ZvP treedt er voor tremor een significante verbetering op.

De volgende bijwerkingen (postoperatief) zijn in de studies beschreven:

- cerebraal infarct met tijdelijke afasie (circa 1%);
- intraventriculaire bloedingen (circa 1%);
- cardiovasculaire problemen (circa 4%);
- dysarthrie (circa 10-15%);
- loop- en balansproblemen (circa 10-15%).

Conclusie

Niveau 3

Gegevens verkregen uit observationele studies suggereren dat thalamusstimulatie een effectieve methode kan zijn om een tremor te reduceren. De operatie kan serieuze complicaties met zich meebrengen zoals intracerebrale bloedingen.

C Ondo 2001, Benabid 1993, Krauss 2001

Overige overwegingen

In een RCT van Schuurman et al. werden thalamusstimulatie en thalamotomie met elkaar vergeleken bij patiënten met een therapieresistente tremor als gevolg van onder meer de ZvP.³¹¹ De primaire uitkomstmaat was het algeheel functioneren, gemeten met *Frenchay Activities Index*. Het algeheel functioneren verbeterde meer in de groep die thalamusstimulatie onderging dan in de thalamotomiegroep. Thalamusstimulatie en thalamotomie onderdrukten de tremor in gelijke mate, de thalamusstimulatie ging echter gepaard met minder bijwerkingen. In de thalamotomiegroep hadden twee patiënten met de ZvP zes maanden na de ingreep lichte dysarthrie en drie patiënten ernstige dysarthrie versus één patiënt met lichte dysarthrie en één patiënt met ernstige dysarthrie in de thalamusstimulatiegroep. In de thalamotomiegroep waren zes maanden na de ingreep twee patiënten met

cognitieve achteruitgang, één patiënt met hypesthesie, zeven patiënten met loop- en balansstoornissen en één patiënt met ataxie van de arm. Deze bijwerkingen kwamen niet voor in de groep patiënten met de ZvP die thalamusstimulatie hadden ondergaan.³¹¹

De werkgroep is van mening dat stimulatie van de thalamus in uitzonderingssituaties kan worden overwogen bij patiënten met de ZvP met vooral een dominante tremor, omdat thalamusstimulatie niet effectief is op de motorische responsfluctuaties. Hierbij moet steeds worden afgewogen of deze patiënten niet eerder voor STN-stimulatie in aanmerking zouden moeten komen. Thalamusstimulatie wordt daarom tegenwoordig zelden meer toegepast bij de ZvP.

Aanbeveling

Unilaterale of bilaterale stimulatie van de thalamus kan in uitzonderingssituaties worden overwogen bij patiënten met de ZvP die vooral een dominante tremor hebben en waarbij de ernst en progressie van de overige klachten licht is. Hierbij moet steeds worden afgewogen of deze patiënten niet beter voor een STN-stimulatie in aanmerking zouden moeten komen.

2.8.4. Effectiviteit en veiligheid van diepe hersenstimulatie: een vergelijking tussen STN- en Gpi-stimulatie

Wat is de meest effectieve en veilige methode van diepe hersenstimulatie bij de behandeling van motorische fluctuaties bij de ZvP?

Wetenschappelijke onderbouwing

In de NICE-richtlijn worden geen gerandomiseerde of gecontroleerde trials gerapporteerd waarin is onderzocht wat de meest effectieve en veilige methode van diepe hersenstimulatie is.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn geen RCT's van voldoende omvang om de keuze tussen STN- en GPI-stimulatie thans voldoende te kunnen onderbouwen. Vanwege het grotere aantal studies over STN-stimulatie en de geringere hoeveelheid en kwaliteit van de literatuur over Gpi-stimulatie wordt op dit moment bilaterale STN-stimulatie meer toegepast dan bilaterale Gpi-stimulatie. De resultaten van een aantal lopende RCT's waarin de effecten en bijwerkingen van bilaterale STN-stimulatie en Gpi-stimulatie worden vergeleken, moeten worden afgewacht om de precieze plaats te bepalen van beide typen operaties.

C *Ardouin, Volkmann 2001, Obeso 2001, Minguez-Castellanos 2005, Vesper 2004*

Overige overwegingen

Tot op heden is één RCT gepubliceerd waarin Gpi-stimulatie en STN-stimulatie direct met elkaar werden vergeleken.³²⁹ Twintig van de oorspronkelijke 23 patiënten (10 in iedere groep) volbrachten de eenjaarsfollow-up. UPDRS-III in de *off*-fase verbeterde in beide groepen (39% in de Gpi-groep versus 48% in de STN-groep). Het verschil was statistisch niet significant. Er was een trend tot meer verbetering van de bradykinesie in de STN-groep dan in de Gpi-groep. De verbetering van de uitvoer van ADL in de *off*-fase en dyskinesieën in de *on*-fase (89% versus 62%) was niet verschillend tussen beide groepen. Alleen in de STN-groep kon de medicatie worden verlaagd. Cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen deden zich alleen voor in de STN-groep.³²⁹

In een aantal cohortstudies die beide operaties met elkaar vergeleken, kwamen deels dezelfde resultaten naar voren.^{317,327,333,338,339} De studies van Krack et al. en Krause et al. vonden echter meer motorische verbetering in de *off*-fase na STN-stimulatie dan na Gpi-stimulatie.^{339,340} Grotere RCT's die beide ingrepen vergelijken, zijn momenteel gaande. De werkgroep is van mening, dat de plaats van Gpi-stimulatie ten opzichte van de STN-stimulatie thans onvoldoende duidelijk is. Gpi-stimulatie heeft mogelijk minder cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen dan STN-stimulatie; dit is vooralsnog echter niet voldoende bewezen. Welke van de twee operaties het beste is voor de motorische klachten is evenmin duidelijk.

Aanbeveling

De werkgroep concludeert dat er onvoldoende bewijs is te bepalen of stimulatie van de STN de voorkeur geniet boven stimulatie van de GPi bij patiënten met latere stadia van de ZvP, en de beslissing ten aanzien van het doelgebied voor de operatie moet op dit moment op individuele basis worden genomen door experts in de eerdergenoemde operatiecentra. De resultaten van een aantal lopende RCT's waarin de effecten en bijwerkingen van bilaterale STN-stimulatie en Gpi-stimulatie worden vergeleken, moeten worden afgewacht om de precieze plaats te bepalen van beide typen operaties.

2.9. Niet-medische behandeling

In de vorige hoofdstukken is de farmacologische therapie aan de orde geweest. Het streven naar behoud van zelfstandigheid voor een patiënt met de ZvP is echter vaak een aangelegenheid waarbij meerdere disciplines zijn betrokken. Patiënten met de ZvP kunnen ook baat hebben bij interventies door niet-medische disciplines. In dit hoofdstuk wordt de effectiviteit van de volgende interventies besproken:

- Parkinsonverpleegkundige
- fysiotherapie;
- ergotherapie;
- logopedie;

- psychosociale interventies;
- multidisciplinaire zorg (algemeen).

Tevens zijn in *Bijlage A* (Economische evaluatie) scenarioanalyses toegevoegd die inzicht geven in de mogelijke effecten van de inzet van Parkinsonverpleegkundigen, zoals beschreven in de richtlijn. Ook wordt aangegeven wat de gevolgen zijn van een eventuele bredere inzet van Parkinsonverpleegkundigen voor de landelijk benodigde capaciteit aan Parkinsonverpleegkundigen.

Bij het bestuderen van gepubliceerde studies over niet-medische interventies bij patiënten met de ZvP stuiten we op de volgende methodologische beperkingen:

- variatie in de lokatie van de therapie (thuis, intramuraal bijvoorbeeld in het ziekenhuis, of polikliniek);
- gebrekkige informatie over de intensiteit van de behandeling;
- variatie in behandelingsmethoden tussen verschillende studies;
- onduidelijke kwalificatie en expertise van de behandelaars;
- de korte duur van de follow-up;
- kleine studiegroepen zonder *power*-berekening
- gebrekkige informatie over randomisatie, uitvallers en *intention-to-treat*-analyse;
- gebrek aan goed *gevalideerde uitkomstmaten*.

Voor informatie over de verwijfsindicaties en samenwerking van de verschillende medische en niet-medische disciplines bij patiënten met de ZvP verwijzen we naar hoofdstuk 4, *Transmurale netwerkbeschrijving*.

2.9.1. Effectiviteit van de Parkinsonverpleegkundige zorg

Hoe effectief is het toevoegen van zorg door een Parkinsonverpleegkundige aan de standaardbehandeling in vergelijking met alleen de standaardbehandeling bij patiënten met de ZvP?

Een Parkinsonverpleegkundige (of verpleegkundig specialist of *nurse practitioner* met specifieke deskundigheid betreffende de ZvP) richt de zorg op het optimaliseren van het ziekte-, medicatie- en overige therapeutische management om zo een positieve invloed op de kwaliteit van leven van een patiënt met de ZvP te bewerkstelligen. Hierbij wordt zowel aandacht besteed aan de patiënt als diens partner.

De taken van de Parkinsonverpleegkundige zijn (zie hoofdstuk 4, *Transmurale netwerkbeschrijving*, aanbeveling 6-4):

- uitvoeren van unieke verpleegkundige handelingen;
- uitvoeren van specifieke taken van de neuroloog om deze te ontlasten;
- zorgcoördinatie;
- dienen als centraal aanspreekpunt voor de patiënt, diens partner en alle betrokken zorgverleners.

De verpleegkundige zorg kan voor een patiënt met de ZvP en diens partner educatief, adviserend en ondersteunend zijn. Getracht wordt een bepaald niveau van ziektegerelateerde kennis, zelf-, ziekte- en medicatiemanagement te bereiken of te behouden.

Voor een uitgebreide beschrijving over de verpleegkundige zorg voor patiënten met de ZvP verwijst de werkgroep naar de richtlijn van de NPCF/V&VN *‘Verpleging en verzorging van mensen met de ziekte van Parkinson’*.³⁴¹

Wetenschappelijke onderbouwing

In drie RCT's werd de effectiviteit van zorgverlening aan patiënten met de ZvP met toevoeging van zorg door een Parkinsonverpleegkundige vergeleken met zorgverlening zonder de betrokkenheid van een Parkinsonverpleegkundige.^{288,342,343} Alle drie RCT's zijn vooral uitgevoerd in Engeland en Wales. Er waren grote methodologische verschillen tussen deze RCT's. De eerste studie vond plaats op een specialistische neurologische afdeling (n=40 patiënten).³⁴³ De zorg van de Parkinsonverpleegkundige bestond uit twee thuisbezoeken en vijf telefonische contacten gedurende een periode van zes maanden. De alternatieve interventie was standaard zorg, maar de inhoud hiervan werd niet nader toegelicht. De tweede studie vond in huisartsenpraktijken plaats (n=1859 patiënten). De patiënten in de interventiegroep ontvingen gemiddeld acht consulten per jaar waarvan 75% bij de patiënt aan huis. De inhoudelijke taken van de zorg door de Parkinsonverpleegkundige waren niet nader omschreven.²⁸⁸ De alternatieve interventie bestond uit de standaard zorg door de huisarts. De laatste studie werd in drie ziekenhuizen uitgevoerd (n=185 patiënten).³⁴² De inhoudelijke taken van de zorg door de Parkinsonverpleegkundige waren eveneens niet omschreven. De alternatieve interventies waren poliklinische bezoeken aan een neuroloog. In deze studie volbracht slechts 58% van de patiënten hun deelname aan de studie en kregen veel patiënten zorg van zowel de neuroloog als de Parkinsonverpleegkundige. Slechts één studie had voldoende statistische *power*.²⁸⁸

In de eerste studie werden negen psychosociale uitkomsten gemeten.³⁴³ Ofschoon in de interventiegroep zeven van de negen uitkomsten een verbetering liet zien, werd voor geen enkele uitkomst statistische significantie bereikt. De verbetering voor angst en depressie was het grootst. In de controlegroep werden voor drie van de negen uitkomsten verbetering gezien, echter niet bij angst of depressie.

In de tweede studie werden naast klinische uitkomsten waaronder overleving, uitkomsten meegenomen op het gebied van kwaliteit van leven (globale gezondheidsvraag, PDQ-39, Euroqol).²⁸⁸ Alleen de uitkomst van de globale gezondheidsvraag, een maat voor subjectief welbevinden, bereikte statistische significantie ($p=0,008$) in de interventiegroep. De score verbeterde met 5% (van 5,02 naar 4,79). Als secundaire uitkomst is de therapietrouw betreffende het gebruik van medicatie gemeten (zie paragraaf 2.6., *Therapietrouw*).

In de derde studie is wat uitkomstmaten betreft gekeken naar de PDQ-39, SF-36, en de HADS.³⁴² Slechts twee van de 22 dimensies bereikten statistische significantie in de interventiegroep: lichamelijk functioneren ($p=0,02$) en algemene gezondheid ($p=0,02$). Beide gemeten met de SF-36.

Met betrekking tot de economische evaluatie werd maar één studie gevonden die voldeed aan kwaliteitscriteria.²⁸⁸ Hierbij bleken de kosten voor de *National Health Service*, de nationale gezondheidsorganisatie in het Verenigd Koninkrijk, en de kosten voor de GGD's niet significant toe te nemen wanneer zorg door een Parkinsonverpleegkundige werd toegevoegd aan het reguliere zorgprotocol.

Conclusie

Niveau 2

Zorg verleend door een Parkinsonverpleegkundige heeft een positief effect op het welbevinden van de patiënt.

Zorg verleend door een Parkinsonverpleegkundige kan een positief effect hebben op het fysieke functioneren en de algemene gezondheid van patiënten met de ZvP.

Wat betreft het effect van zorg verleend door een Parkinsonverpleegkundige op medicatietrouw zijn er tegenstrijdige aanwijzingen.

Een Parkinsonverpleegkundige kan een positief effect hebben op de vermindering van angst en depressie.

B Jahanshahi 1994, Jarman 2002, Reynolds 2000

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat Parkinsonverpleegkundigen een centrale rol dienen te vervullen in de zorg voor patiënten met de ZvP. Hierbij kunnen vijf functies worden onderscheiden:

- coördinatie van zorg;
- voorlichtende rol;
- signalerende functie;
- vervanging van een deel van de traditionele functies van de medisch-specialist of huisarts, waaronder het monitoren van de effecten van medicamenteuze therapie;
- aanvullende zorg waar de medisch-specialist thans niet goed aan toekomt, bijvoorbeeld het controleren op en begeleiden van niet-motorische complicaties van de ziekte.

De Parkinsonverpleegkundige is zodoende onder meer verantwoordelijk voor het tijdig herkennen van psychosociale problemen bij de patiënt of diens partner. Hierbij valt te denken aan het omgaan met spanning, schuldgevoelens, het verdwijnen van de gelijkwaardigheid van partners (inclusief seksuele problematiek), verslavingsproblematiek en angst voor medicatie.

Als zorgcoördinator is de Parkinsonverpleegkundige de hoofdschakel voor informatie, communicatie en beleid. De Parkinsonverpleegkundige moet daarom korte lijnen hebben naar de hoofdbetrokkenen: de neuroloog en de huisarts. Daarnaast werkt de

Parkinsonverpleegkundige, indien geïndiceerd, nauw samen met de thuiszorg en de revalidatiearts dan wel met de (ambulante) verpleeghuiszorg.

In een economische analyse is beoordeeld wat de gevolgen zijn van de inzet van meer Parkinsonverpleegkundigen in de zorg voor Parkinsonpatiënten. Hierbij lag de nadruk op de laatste twee functies van de Parkinsonverpleegkundige. Het uitgangspunt daarbij was steeds dat de Parkinsonverpleegkundige daarnaast tijd vrij hield voor coördinerende en voorlichtende taken. Er is een aantal mogelijkheden onderzocht. De zorg van een Parkinsonverpleegkundige kan volledig complementair zijn aan die van de medisch-specialist/huisarts, of gedeeltelijk de zorg die nu wordt geleverd door de medischspecialist vervangen. De keuzes hierin bepalen de behoefte aan Parkinsonverpleegkundigen, de kosteneffectiviteit en de invleed op het budget.

Scenarioanalyses voor de inzet van Parkinsonverpleegkundigen in de zorg laten zien dat deze zorg kosteneffectief kan zijn mits de kwaliteit van leven van patiënten verbetert (zie de Economische evaluatie in *Bijlage A*). Voor dit laatste is echter (nog) weinig harde evidentie te vinden in de bestaande literatuur. Dit komt doordat het aantal studies naar de effecten van de inzet van een Parkinsonverpleegkundige heel beperkt is en de rol van de Parkinsonverpleegkundige in de landen waar de studies zijn uitgevoerd (onder meer Groot-Brittannië) duidelijk verschilt met de beoogde rol van de Parkinsonverpleegkundige in Nederland.

De werkgroep ziet een duidelijk coördinerende, signalerende, voorlichtende, screenende en begeleidende rol voor de Parkinsonverpleegkundige die daarmee een deel van het consult van de medisch-specialist vervangt. De gedeeltelijke vervanging van consulten door de medisch-specialist betekent niet vanzelfsprekend een kostenbesparing, omdat verpleegkundigen gemiddeld meer tijd per patiënt besteden (zie *Bijlage A*). Die extra tijd besteden zij onder meer aan aspecten van de ziekte waaraan de medisch-specialist veelal nu niet toekomt.

Wanneer de Parkinsonverpleegkundige per patiënt twee consulten per jaar overneemt van de medisch-specialist, ongeveer 20 minuten extra tijd steekt in aanvullende consultatie en nog eens 20 minuten telefonische ondersteuning biedt, is de inzet van de Parkinsonverpleegkundige kostenneutraal. Dat wil zeggen, in dat geval kan er meer contacttijd per patiënt zijn bij gelijke kosten. Landelijk zou dit de inzet vergen van 15 tot 30 extra Parkinsonverpleegkundigen, dat wil zeggen 20% tot 30% meer dan er nu werkzaam zijn (*Bijlage A*).

Alles overwegend is de werkgroep van mening dat elke patiënt met de ZvP minimaal eenmaal moet worden verwezen naar een Parkinsonverpleegkundige. In samenspraak met de patiënt kan vervolgens worden besloten wat voor vervolg wordt gegeven aan deze specialistische verpleegkundige zorg. De Parkinsonverpleegkundige dient goed bereikbaar te zijn voor de patiënt en ziet erop toe dat de patiënt, indien noodzakelijk, thuis kan worden bezocht voor het ontvangen van specialistische verpleegkundige zorg.

Aanbevelingen

De behandelend specialist verwijst elke patiënt met de ZvP van wie de zorg wordt gecoördineerd door een andere zorgverlener dan de Parkinsonverpleegkundige minimaal éénmaal naar een Parkinsonverpleegkundige.

De taken en verantwoordelijkheden van de Parkinsonverpleegkundige zijn omschreven in hoofdstuk 4 *Transmurale netwerkbeschrijving* (aanbevelingen 6-4 ad 3).

De Parkinsonverpleegkundige werkt volgens de richtlijn van de NPCF/V&VN *‘Verpleging en verzorging van mensen met de ziekte van Parkinson’*.³⁴¹

Er is behoefte aan meer Parkinsonverpleegkundigen dan nu in Nederland beschikbaar zijn om de zorg zoals gewenst te kunnen verlenen. Modelanalyses laten zien dat de zorg door Parkinsonverpleegkundigen kosteneffectief kan zijn mits de kwaliteit van leven van patiënten verbetert. Voor dit laatste is weinig harde evidentie.

2.9.2. Effectiviteit van fysiotherapie of oefentherapie Cesar en Mensendieck Wat is de toegevoegde waarde van fysiotherapie of oefentherapie Cesar en Mensendieck bij de behandeling van de ZvP?

Fysiotherapie en oefentherapie (Cesar en Mensendieck) houdt zich bezig met het bewegen van mensen in hun dagelijkse omgeving en maatschappelijke participatie.³⁴⁴

De fysiotherapeut en oefentherapeut:

voorkomen gezondheidsproblemen (benoemd in functies, activiteiten en participatie);

vermindert deze of helpen deze te compenseren;

bieden begeleiding en ondersteuning;

beïnvloeden attitude, gedrag, leefstijl en woon- en werkomstandigheden voor zover deze een relatie hebben met de hulpvraag of het gezondheidsprobleem.

Voor een uitgebreide beschrijving van de fysiotherapeutische behandeling van patiënten met de ZvP verwijst de werkgroep naar de richtlijn *‘Ziekte van Parkinson’* van het KNGF.³⁴⁵ Voor een uitgebreide beschrijving over de behandeling door oefentherapeuten Cesar en Mensendieck van patiënten met de ZvP verwijst de werkgroep naar de richtlijnen van de VvOCM.^{346,347} Inhoudelijk zijn er geen verschillen in de richtlijnen voor fysiotherapie en oefentherapie. De richtlijnen zijn namelijk door één werkgroep ontwikkeld bestaande uit vertegenwoordigers uit deze drie beroepsgroepen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Sinds 2005 zijn vier systematische reviews van goede kwaliteit verschenen over de effectiviteit van fysiotherapie bij de ZvP.³⁴⁸⁻³⁵¹ De originele studies waren veelal van matige

kwaliteit en beperkte omvang. Daarnaast zijn twee systematische reviews van systematische reviews verschenen.^{352,353}

De eerste review (2005) was specifiek gericht op de effecten van externe ritmische *cueing*.³⁵¹ In deze review werden 24 studies beoordeeld, waarvan 2 RCT's van hoge kwaliteit. In één RCT werd een behandeling (algemene groepsoefentherapie) onderzocht waarvan *cueing* een onderdeel uitmaakte. Op basis van deze RCT werd geconcludeerd dat auditieve *cueing* mogelijk een positief effect heeft op de loopsnelheid van patiënten met de ZvP. Deze studie werd uitgevoerd in een laboratoriumsetting waardoor de uitkomsten wellicht niet generaliseerbaar zijn.³⁵¹

In de twee systematische reviews werden alle fysiotherapeutische interventies (gericht op transfers, houding, balans, reiken, grijpen, lopen en fysieke conditie) meegenomen. In de eerste (2007) werden conclusies getrokken volgens de systematiek van het CBO (zie inleiding) op basis van 23 RCT's.³⁴⁹ De volgende conclusies werden gebaseerd op bewijs verkregen uit minimaal twee of meerdere RCT's van niveau B (niveau 2):

- het is aannemelijk dat bij patiënten met de ZvP de gang wordt verbeterd door het toepassen van visuele of auditieve cues, die zijn geoefend tijdens actieve looptraining;
- het is aannemelijk dat bij patiënten met de ZvP het toepassen van cognitieve bewegingsstrategieën het uitvoeren van de transfers verbetert;
- het is aannemelijk dat de combinatie van balanstraining (waarbij patiënten hebben aangeleerd om visuele en vestibulaire terugkoppeling te gebruiken) met krachttraining van de onderste extremiteit effectief is in het verbeteren van de balans bij patiënten met de ZvP en effectiever is dan balanstraining alleen;
- het is aannemelijk dat een oefenprogramma gericht op het verbeteren van de mobiliteit gecombineerd met oefeningen gericht op activiteiten (bijvoorbeeld lopen of balans) een verbetering geeft in de uitvoer van de ADL;
- het is aannemelijk dat bij patiënten met de ZvP een krachttrainingsprogramma de spierkracht verbetert.

De tweede review (2007) includeerde 23 RCT's.³⁵⁰ De methodologische kwaliteit van de studies was matig, maar is de afgelopen decennia substantieel verbeterd. In de studies met de hoogste kwaliteit werd veelal het effect van oefentherapie onderzocht, inclusief het gebruik van externe ritmes om de gang en hieraan gerelateerde activiteiten te verbeteren. De resultaten suggereren dat de onderzochte effecten van fysiotherapie taak- en contextafhankelijk zijn. Oefenprogramma's moeten daarom bestaan uit betekenisvolle taken die bij voorkeur worden getraind in de huiselijke omgeving van de patiënt.³⁵⁰

In de laatste review (2007) werden 14 RCT's (n=518) geïnccludeerd, namelijk niet de studies waarin *cueing* werd onderzocht.³⁴⁸ De meeste RCT's waren van matige kwaliteit.³⁴⁸ Voor twee uitkomstmaten was het mogelijk een kwantitatieve analyse van de resultaten uit te voeren (meta-analyse): het fysiek functioneren (*standardised mean difference* (SMD) 0,47, 95% CI 0,12-0,82) en de kwaliteit van leven (SMD 0,27, 95% CI 0,02-0,51). Voor de overige uitkomstmaten zoals kracht, evenwicht, loopsnelheid, vallen of depressie was dit niet mogelijk en werd een kwalitatieve analyse verricht. De resultaten van deze kwalitatieve analyse zijn kort samengevat de volgende: voor kracht werd in twee

studies een significante verbetering gerapporteerd; in twee andere studies die werden gevonden werden geen groepsverschillen gerapporteerd. Wat evenwicht betreft werden in vier van de vijf gevonden studies een significante verbetering gerapporteerd in *Berg Balance Scale*, of *Functional Reach and Sensory Orientation*. In drie van de vier studies die werden gevonden, werd een significante verbetering van de loopsnelheid gezien. Met betrekking tot de uitkomstmaat vallen werden twee studies gevonden. In geen van deze studies leidde oefenen tot een vermindering van de valincidentie. Er werden vier studies gevonden met betrekking tot de uitkomstmaat depressie. Geen van deze studies liet een vermindering van depressie zien als gevolg van een oefenprogramma. In de twee systematische reviews van systematische reviews werden drie systematische reviews over de effectiviteit van fysiotherapie bij de ZvP geïnccludeerd. Er werd onvoldoende gering tot matig bewijs gevonden voor de effectiviteit van fysiotherapie.^{352,353}

Conclusie

Niveau 2

Het looppatroon (inclusief de loopsnelheid) van patiënten met de ZvP wordt verbeterd door het toepassen van visuele of auditieve cues, die zijn geoefend tijdens actieve looptraining.

Cognitieve bewegingsstrategieën verbeteren bij patiënten met de ZvP het uitvoeren van transfers.

De combinatie van balanstraining met krachttraining van de onderste extremiteit is effectief in het verbeteren van de balans bij patiënten met de ZvP en is effectiever dan balanstraining alleen.

Een oefenprogramma gericht op het verbeteren van de mobiliteit, gecombineerd met oefeningen gericht op activiteiten (bijvoorbeeld lopen of balans) geeft een verbetering in de uitvoer van de ADL.

Een krachttrainingsprogramma verbetert de spierkracht bij patiënten met de ZvP.

B Lim 2005, Smidt 2005, Taylor 2007, Kwakkel 2008, Goodwin 2008, Keus 2008

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat elke patiënt met de ZvP met beperkingen in de uitvoer van de ADL, een verhoogd valrisico, inactiviteit of verminderde conditie, op basis van bovenvermelde evidentie, met een specifieke behandeldoelstelling moet worden verwezen naar een fysiotherapeut of oefentherapeut. Zonder duidelijke Parkinsonspecifieke strategie heeft fysiotherapie of oefentherapie geen zin. Daarom is er een sterke voorkeur

voor een fysiotherapeut of oefentherapeut die behandelt volgens de landelijke richtlijn *‘Ziekte van Parkinson’* van het KNGF of de VvOCM. Het is belangrijk om fysiotherapie of oefentherapie vroeg in het beloop van de ziekte te starten, omdat anders de kans om preventieve behandelingsstrategieën te ontwikkelen, verloren gaat.

Aanbevelingen

De indicaties voor verwijzing naar een fysiotherapeut of oefentherapeut zijn omschreven in Hoofdstuk 4 *‘Transmurale netwerkbeschrijving’* (aanbeveling 7-4).

De fysiotherapeut of oefentherapeut heeft tijdens de behandeling speciale aandacht voor:

- balans (preventie van vallen);
- transfers, reiken en grijpen;
- vergroten van de aerobe capaciteit;
- verbeteren van het initiëren van bewegingen;
- verbeteren van het lopen door cueing;
- verbeteren van de functionele onafhankelijkheid, mobiliteit en ADL;
- informatie betreffende veiligheid en oefeningen in de thuissituatie.

De fysiotherapeut of oefentherapeut werkt volgens de richtlijn *‘Ziekte van Parkinson’* van het KNGF of van de VvOCM.³⁴⁵⁻³⁴⁷

2.9.3. Effectiviteit van ergotherapie

Wat is de toegevoegde waarde van ergotherapie bij de behandeling van de ZvP?

Ergotherapie heeft als doel het verminderen van praktische problemen bij het uitvoeren van rollen en activiteiten die voor de betreffende persoon betekenisvol zijn. Hierbij kunnen interventies gericht zijn op:

- het stimuleren van zelfmanagement ten behoeve van problemen in activiteiten en participatie;
- het optimaliseren van dagstructuur en dagbesteding;
- het toepassen van specifieke strategieën (bijvoorbeeld cues en cognitieve strategieën) en een andere werkwijze bij het uitvoeren van activiteiten;
- het aanpassen van de omgeving (onder meer inrichting, hulpmiddelen, voorzieningen);
- het adviseren en begeleiden van de partner.

Voor een uitgebreide beschrijving over ergotherapie bij de ZvP verwijst de werkgroep naar de monodisciplinaire richtlijn *‘Ergotherapie bij de Ziekte van Parkinson’*, een richtlijn van Ergotherapie Nederland.³⁵⁴

Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematische review van twee RCT's met in totaal 84 patiënten werd de effectiviteit van ergotherapie in vergelijking met een placebo of geen behandeling onderzocht.³⁵⁵ De interventies verschilden aanzienlijk in beide studies. In de ene studie besloeg de behandelingsduur 20 uur verspreid over vijf weken met een follow-upduur van één jaar; in de andere studie was de behandelingsduur 12 uur verspreid over één maand zonder dat follow-up plaatsvond. Beide trials hadden geen adequate placebobehandeling, gebruikten een gering aantal patiënten en zowel randomisatie als blinding van toewijzing werd in een trial niet gespecificeerd.

In de trial van Gauthier et al. bleef de Barthel Index-score in de loop van een jaar constant in de interventiegroep, terwijl deze score in de controlegroep met 4,6 punten verminderte. Informatie over statistische significantie werd niet gerapporteerd.

In de trial van Fiorani et al. waren uitkomstmaten motorische beperkingen, ADL en kwaliteit van leven (*Nottingham Health Profile*). Het gemiddelde verschil van verandering tussen de ergotherapie en de placebogroep was voor deze uitkomstmaten 0,04; -6,5; en -2,5. Informatie over statistische significantie werd niet gerapporteerd.

Conclusie

Niveau 3

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van ergotherapeutische interventies bij de ZvP.

B Dixon 2007

Overige overwegingen

De werkgroep hecht waarde aan de vele aspecten van ergotherapie, in het bijzonder het adviseren over passende hulpmiddelen en voorzieningen om het uitvoeren van activiteiten te verbeteren bij patiënten met de ZvP of hun partner. Het is van belang dat de behandelend arts bij een patiënt met de ZvP navraag doet naar het dagelijks functioneren. Indien de patiënt problemen ervaart in het deelnemen aan betekenisvolle rollen en activiteiten of een verhoogd valrisico heeft, dient de patiënt te worden verwezen naar een ergotherapeut. Ook partners kunnen worden verwezen naar de ergotherapeut als zij vragen of zorgen hebben over de begeleiding of verzorging van de patiënt bij dagelijkse activiteiten (zie ook indicaties voor verwijzing 7.3).

De voorkeur gaat uit naar een ergotherapeut die handelt volgens de richtlijn *'Ergotherapie bij de Ziekte van Parkinson'* van Ergotherapie Nederland. De ergotherapeut kan in overleg met de patiënt besluiten de patiënt (nog) niet te behandelen en zal de behandeling staken als de gestelde doelen bereikt zijn.

Aanbevelingen

De indicaties voor verwijzing naar een ergotherapeut zijn omschreven in Hoofdstuk 4 ‘Transmurale netwerkbeschrijving’ (aanbeveling 7-3).

De ergotherapeut heeft tijdens de behandeling speciale aandacht voor het:

- stimuleren van zelfmanagement van problemen in activiteiten en participatie;
- optimaliseren van tijdsplanning, dagstructuur en dagbesteding;
- toepassen van specifieke strategieën zoals cues en cognitieve strategieën en het aanleren alternatieve werkwijzen bij het uitvoeren van activiteiten;
- aanpassen van de activiteit, bijvoorbeeld vereenvoudigen of structureren;
- aanpassen van de omgeving (onder meer adviseren over hulpmiddelen en voorzieningen);
- adviseren en begeleiden van de partner.

De ergotherapeut werkt volgens de richtlijn ‘*Ergotherapie bij de ziekte van Parkinson*’ van Ergotherapie Nederland.³⁵⁴

2.9.4. Effectiviteit van logopedie

Wat is de toegevoegde waarde van logopedie bij de behandeling van spraakstoornissen bij de ZvP?

De logopedist richt zich bij patiënten met de ZvP op drie gebieden: moeite met spreken (dysartrie en communicatieve blokkades), orofaryngeale slikstoornissen en gebrekkige speekselbeheersing en de beperkingen en participatieproblemen die daarvan het gevolg kunnen zijn.

Voor een uitgebreide beschrijving over de logopedische behandeling van patiënten met de ZvP verwijst de werkgroep naar de richtlijn ‘*Logopedie bij de ziekte van Parkinson*’ van de NVLF.³⁵⁶

Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematische review van drie RCT's met in totaal 63 patiënten werd de effectiviteit van logopedie in vergelijking met standaardtherapie onderzocht.³⁵⁷ In één van de drie RCT's werden geen numerieke gegevens gerapporteerd, zodat de uitkomsten slechts op de 41 patiënten uit de twee andere RCT's betrekking hadden. In één RCT werd de *Lee Silverman Voice Treatment* (LSVT) onderzocht in vergelijking met ademhalingstherapie. In de andere RCT betrof het logopedie in combinatie met visuele cues versus logopedie. LSVT is een spraaktherapieprogramma dat speciaal is ontwikkeld voor mensen met de ZvP. Er wordt vooral aandacht besteed aan het verbeteren van het stemvolume. Het intensieve karakter van het programma helpt mensen met de ZvP herkennen dat hun stemvolume te gering is, en ervan te doordringen dat een meer normaal stemvolume binnen de mogelijkheden ligt. Dit maakt dat men zich prettig voelt met de luidere stem.

De interventies in de diverse studies verschilden aanzienlijk in de mate van intensiteit. In één studie werden patiënten in totaal 10 uur behandeld, verspreid over vier weken; in een andere studie 16 uur in vier weken tijd, en in de derde studie 35 tot 40 uur verspreid over twee weken. In beide trials verbeterde het objectieve stemvolume: met 11 dB (conventionele logopedie) en 5,4 dB (LSVT) ($p < 0,005$) direct na de therapie. Deze winst nam af met 3,5 dB (LSVT) na zes maanden. Het maximale stemvolume nam na conventionele logopedie toe met 16 dB ($p < 0,01$). Gemiddelde objectieve stemvolume in LSVT-groep nam tijdens beschrijving van een plaatje met 5,2 dB ($p < 0,025$) toe en deze verbetering bleef gedurende zes maanden behouden. Objectieve stemvolume tijdens het lezen was in de LSVT-groep direct na de therapie meer dan in de placebogroep en de verbetering bleef na zes maanden behouden.

In een trial van 32 opeenvolgende poliklinische patiënten met de ZvP en met lichte tot ernstige spraakstoornissen werd de *Lee Silverman Voice Treatment* (LSVT) vergeleken met de *Pitch Limiting Voice Treatment* (PLVT).³⁵⁸ De sekseratio was ongeveer één en de leeftijd varieerde van 36 tot 75 jaar. Alle patiënten namen hun gebruikelijke medicatie in. In een sessie van circa 30 minuten werd de patiënten de procedure uitgelegd zonder het doel ervan te onthullen, een fonetogram gemaakt en moesten drie taken worden uitgevoerd: zo lang mogelijk “ah” zeggen, de maanden opnoemen en een passage van twee regels voorlezen.

Zowel LSVT als PLVT verhoogt direct significant het stemvolume. LSVT vergroot (ongewenst) de toonhoogte en spierspanning significant voor alle taken, terwijl PLVT dit alleen doet bij het voorlezen. Wat de duur van klinker (de fonatietijd) betreft gaf noch LSVT noch PLVT een significante verbetering te zien.

Conclusie

Niveau 2

Logopedie voor spraakstoornissen bij patiënten met de ZvP heeft een gunstig effect op stemvolume en articulatie.

B Deane 2001, De Swart 2003

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat elke patiënt met de ZvP met spraak- of slikproblemen, inclusief problemen met de speekselbeheersing, moet worden verwezen naar een logopedist (voor uitgebreide aanbevelingen, gebaseerd op de opinie van experts, zie paragraaf 3.4., *Gastro-intestinale disfunctie* en paragraaf 3.9., *Speekselverlies*).

Bij voorkeur betreft dit een logopedist met ervaring in de behandeling van patiënten met de ZvP met spraak- of slikproblemen en die handelt volgens de richtlijn ‘*Logopedie bij de ziekte van Parkinson*’ van de NVLF. De logopedist kan altijd besluiten de patiënt (nog) niet te behandelen of om de behandeling direct weer te staken als de gestelde doelen zijn bereikt.

Aanbevelingen

De indicaties voor verwijzing naar een logopedist zijn omschreven in hoofdstuk 4, *Transmurale netwerkbeschrijving* (aanbeveling 7-6).

De logopedist heeft tijdens de behandeling speciale aandacht voor:

- ziektespecifieke behandelprogramma's, zoals LSVT en PLVT;
- het aanreiken van strategieën om spraakverstaanbaarheid te verbeteren;
- het waarborgen van effectieve communicatie tijdens de ziekte, inclusief hulpmiddelen;
- diagnostiek en behandeling van slikstoornissen, ter minimalisering van aspiratie.

De logopedist werkt volgens de richtlijn '*Logopedie bij de ziekte van Parkinson*' van de NVLF.³⁵⁶

2.9.5. Effectiviteit van psychosociale interventies

Wat is het belang van maatschappelijk werk en de klinisch psycholoog ten aanzien van het psychosociaal functioneren voor mensen met de ZvP en hun partners?

Veel patiënten met de ZvP kampen met psychosociale problemen zoals depressie, gebrek aan motivatie, sociale angsten en moeite om met stress om te gaan. Zij maken zich ook (ernstige) zorgen over hun fysiek en psychosociaal functioneren. Deze problemen kunnen de kwaliteit van leven in sterke mate beïnvloeden.³⁵⁹

Emotionele ondersteuning van en praktische zorg aan patiënten met de ZvP wordt vaak verleend door partners.³⁶⁰ Zij worden gedurende alle stadia van de ziekte sterk belast. Hierdoor lopen zij het risico op sociaal isolement, verlies van hun baan, emotionele uitputting en een geringere kwaliteit van leven.³⁶⁰ Uit onderzoek is gebleken dat partners van patiënten met de ZvP meer last hebben van affectieve en angststoornissen en meer gebruikmaken van de gezondheidszorg vanwege psychische problematiek dan degenen die geen zorg hoeven te verlenen. Partners verdienen om diverse redenen (meer) aandacht. Er is momenteel, mede vanwege de kosten, een verschuiving gaande van intra- naar extra-murale zorg.^{360,361} De belasting van de partner kan de kwaliteit van zorg voor de patiënt verminderen en langs deze weg de gezondheid van de patiënt beïnvloeden. Veel patiënten willen zo lang mogelijk thuis blijven en hebben daarom een capabele verzorger nodig.

Medische interventies zijn primair gericht op de componenten 'lichaamsfunctie en -structuur' en 'activiteit' van het *International Classification of Functioning, Disability and Health*-model (ICF) (*Appendix 4*), waarbij de andere componenten van het model zoals participatie, sociale relaties of recreatie, minder of soms zelfs geen aandacht krijgen. De psychosociale interventies zijn met name op de laatstgenoemde componenten gericht.

De maatschappelijk werker richt zich op de psychische en sociale problemen die voortkomen uit de ziekte. De interactie (wisselwerking) met de sociale omgeving staat hierbij centraal, evenals de focus op het 'gezonde' deel van het leven van de patiënt. De maatschappelijk werker biedt hulp aan patiënten met de ZvP en partners bij het leren omgaan

met de ZvP en de gevolgen ervan op psychosociaal gebied (zoals emotionele problemen, acceptatie van problemen en sociale problemen) en op maatschappelijk gebied (zoals werk, vrijetijdsproblemen, financiën en regelingen). De hulp van de maatschappelijk werker kan zijn gericht op de individuele patiënt, op de relatie tussen de patiënt en diens partner, op het gezin of op de relatie tussen de patiënt en zijn sociaal maatschappelijke omgeving.

De maatschappelijk werker heeft speciale aandacht voor:

- psychosociale inventarisatie (welke problemen doen zich voor, wat is de verhouding tussen draagkracht en draaglast van patiënt of diens partner);
- voorlichting over materiële hulp;
- bemiddeling en belangenbehartiging;
- psychosociale hulpverlening gericht op het leren omgaan met de ziekte en de verwerking van de ziekte;
- verwijzing naar of verzorging van een psychosociaal educatieprogramma zoals het *Patiënt Educatie Programma Parkinson* (PEPP).

Subvraag: Is het PEPP effectief als psychosociale begeleiding van de patiënt met de ZvP en diens partner?

Wetenschappelijke onderbouwing

Onderzoekers uit zeven Europese landen, verenigd in het EduPark Consortium, hebben in de afgelopen jaren een gestandaardiseerde psychosociale interventie ontwikkeld voor mensen met de ZvP en hun partners, het PEPP.³⁶² Dit programma is opgezet als een systematische en professionele wijze van ondersteunen van patiënten en hun partners door middel van voorlichting over en onderwijzen van vaardigheden die, in aanvulling op hun medische behandeling, gericht zijn op het verbeteren van de kwaliteit van leven. Dit programma bestaat uit acht wekelijkse sessies van 90 minuten; patiënten en partners participeren in afzonderlijke groepen bestaande uit vijf tot zeven deelnemers. Een uitgebreide beschrijving van het PEPP is te vinden in het PEPP-handboek.³⁶³

Er zijn in de literatuur geen resultaten van vergelijkend onderzoek beschikbaar. De resultaten van niet-vergelijkend onderzoek kunnen als volgt worden samengevat:^{362,364}

- zowel bij de patiënten als bij de zorggevers was er na deelname aan het PEPP een vermindering van psychosociale problemen te zien en een verminderde hulpbehoefte;
- de meeste patiënten en partners beoordeelden het programma positief;
- de oefeningen die patiënten en partners moesten doen om nieuwe vaardigheden aan te leren, werden door een deel van hen te moeilijk gevonden. Het programma is daarop aangepast. Nu bevat het programma per sessies twee opties voor de trainer: de cognitieve route of de gedragsmatige route. De laatste is meer geschikt bij patiënten met cognitieve problemen;
- de stemming van zowel patiënten als partners verbeterde tijdens het programma;
- de kwaliteit van leven en depressie toonden geen verbetering, noch bij patiënten noch bij partners.

Conclusie

Niveau 3

Het PEPP geeft zowel bij de patiënten als bij de partners een vermindering van psychosociale problemen en een verminderde hulpbehoefte.

C Macht 2007; Simons 2006

Overige overwegingen

Veel patiënten met de ZvP en hun partners ervaren psychosociale problemen gerelateerd aan de ZvP. Aangezien (niet-vergelijkend) onderzoek positieve effecten heeft aangetoond van het PEPP is de werkgroep van mening dat het aanbieden van het PEPP aan patiënten met de ZvP en hun partners een meerwaarde heeft.

Patiënten kunnen in elke fase psychosociaal overbelast raken. Er is nog geen onderzoek gedaan met betrekking tot de vraag in welke fase patiënten het meeste baat zouden kunnen hebben van psychosociale behandeling. Klinische ervaring lijkt erop te wijzen dat met name patiënten in *Hoehn enYahr*-stadium 2 of 3 hiervan profijt hebben. Deze patiënten (en hun partners) ervaren waarschijnlijk fysieke beperkingen vanwege de ziekte evenals psychosociale problemen. Voor patiënten die net de diagnose hebben vernomen, kan de interventie van belang zijn vanwege bijvoorbeeld acceptatieproblemen of depressiviteit. Voor deze patiënten kan de interventie echter ook te confronterend zijn. Andere psychologische interventies, zoals *life review*, oplossingsgerichte therapie, *mindfulness* en psychotherapie zijn niet onderzocht bij de ZvP en om die reden niet in de richtlijn opgenomen.

Aanbevelingen

Alle zorgverleners dienen in elke fase van het ziekteproces alert te zijn op problemen in het emotioneel en psychisch welbevinden en op de aanwezigheid van psychosociale problemen bij de patiënt of diens partner en dienen dit naar de Parkinsonverpleegkundige te communiceren.

Bij het vermoeden op psychosociale problemen, interpersoonlijke problematiek of emotionele of psychische overbelasting van de patiënt of diens partner verdient het aanbeveling naar een maatschappelijk werker of een klinisch psycholoog te verwijzen. De keuze voor één van beide disciplines is hierbij afhankelijk van de expertise op het gebied van relatietherapie en de voorkeur van de patiënt. Patiënten met complexe psychosociale problematiek dienen naar een klinisch psycholoog te worden verwezen.

Bij aanwezigheid van psychosociale problemen of emotionele of psychische overbelasting (van patiënten en hun partners) kan verwijzing voor psychosociale educatie, bijvoorbeeld zoals het PEPP of cognitieve gedragstherapie, worden overwogen.

Zie hoofdstuk 4, *Transmurale netwerkbeschrijving*, voor de taken en verantwoordelijkheden van de maatschappelijkwerker en de klinisch psycholoog (aanbeveling 7-7 en 7-10).

2.9.6. Effectiviteit van multidisciplinaire zorg

Hoe effectief is het toevoegen van multidisciplinaire zorg door een team van medici, paramedici en verpleegkundigen aan de standaardbehandeling in vergelijking met alleen de standaardbehandeling bij patiënten met de ZvP?

Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematische review van de evidentie met betrekking tot niet-farmacologische interventies bij patiënten met de ZvP had slechts één van de 44 geïnccludeerde studies betrekking op multidisciplinaire interventie.¹⁶ Het betrof een *cross-over trial* waarin patiënten toegang hadden tot fysiotherapie, ergotherapie, een Parkinsonverpleegkundige, groepsondersteuning en groepsvoorlichting.³⁶⁵ De patiënten werden grotendeels gerekruteerd in een kliniek waarin neurologen met expertise op het gebied van de ZvP werkzaam waren. Er werden 144 patiënten geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd was 71 jaar. Van slechts 94 patiënten waren zowel baseline- als follow-upgegevens. Na zes maanden bleken de 'behandelde' patiënten een trend ($p < 0,09$) te vertonen naar meer mobiliteit, maar zij hadden ook een significant lagere algemene gezondheid ($p < 0,002$) en geestelijke gezondheid ($p < 0,02$) in vergelijking met 'niet-behandelde' patiënten. De onderzoekers gaven diverse redenen op waarom er geen positief effect was. Misschien was er, gezien het feit dat de meeste patiënten afkomstig waren uit een gespecialiseerd centrum, weinig ruimte voor verdere verbetering. Een andere reden zou kunnen zijn dat een interventie van zes dagen van in totaal 10 uur *face-to-face*-behandeling en 10 uur groepstherapie niet genoeg was om in een termijn van zes maanden effect te sorteren.

Conclusie

Niveau 3	Er is geen aangetoonde effectiviteit van kortdurende, laagfrequente multidisciplinaire zorg bij de ZvP. Verder onderzoek is nodig om effectiviteit van multidisciplinaire zorg bij de ZvP te evalueren. C Wade 2003
----------	--

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat het aanbieden van goed gecoördineerde multidisciplinaire zorg aan patiënten met de ZvP wel een duidelijke meerwaarde heeft, daar het klinisch spectrum van de ZvP zowel motorische als niet-motorische symptomen bevat.

Bovendien verbeteren veel van zowel motorische als niet-motorische symptomen niet of onvoldoende met de medicamenteuze of neurochirurgische behandeling. Op diverse plaatsen in Nederland bestaat goede ervaring met het geven van multidisciplinaire zorg. Een goede wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt tot op heden echter nog.³⁶⁶

Aanbevelingen

De behandelend specialist dient bij patiënten met de ZvP met manifeste of dreigende (complexe) problematiek op het gebied van ADL, huishoudelijke dagelijkse levensverrichtingen (HDL) of participatie te streven naar een multidisciplinaire behandeling, waarbij de revalidatiearts of de specialist ouderengeneeskunde wordt ingeschakeld.

De indicaties voor verwijzing naar een revalidatiearts of een specialist ouderengeneeskunde staan beschreven in *Hoofdstuk 4 'Transmurale netwerkbeschrijving'* (aanbevelingen 7-12 en 7-14).

Indien lokale of regionale logistiek niet toereikend is voor een multidisciplinaire behandeling dient ten minste een eenmalige verwijzing naar een kliniek met ruime (ambulante) multidisciplinaire behandel mogelijkheden plaats te vinden.



Hoofdstuk 3

Op expertopinie gebaseerde uitgangspunten voor de klinische praktijk

Voor de aanbevelingen in dit deel van de richtlijn is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat uit de ervaring van de werkgroep bleek dat voor deze onderwerpen geen gerandomiseerde klinische onderzoeken over de behandeling voorhanden waren. De uitgangspunten voor het hieronder beschreven medisch en paramedisch handelen zijn daarom gebaseerd op consensus (*good clinical practice*). In enkele gevallen wordt deze consensus ondersteund door literatuur die door experts vanuit de werkgroep is aangedragen.

Het gaat om de volgende onderwerpen:

1. slaapstoornissen;
2. vallen;
3. autonome stoornissen;
4. speekselverlies;
5. pijn;
6. arbeid.

3.1. Slaapstoornissen

Tussen 70% en 90% van de patiënten met de ZvP ervaart slaapproblemen. Deze zijn van grote invloed op het functioneren van de patiënt en diens omgeving.³⁶⁷ Slaapproblemen bij de ZvP kunnen gedurende de nacht aanwezig zijn maar ook overdag in de vorm van slaperigheid gedurende de dag.

Veelvoorkomende oorzaken van slaperigheid overdag zijn een verstoorde nachtelijke slaap en bijwerkingen van medicatie (met name dopamineagonisten). Daarnaast kan de ZvP gepaard gaan met een primaire vorm van excessieve slaperigheid overdag die gelijkenissen met narcolepsie vertoont.

Slaapproblemen 's nachts zijn vaak het gevolg van nachtelijke motorische onrust. Deze kan worden veroorzaakt door nachtelijke *off*-symptomen (tremor, rigiditeit, akinesie, bradykinesie en dystonie), dyskinesieën, REM-slaapgedragsstoornis en rusteloze benen (*restless legs syndrome*). Daarnaast kunnen slaapproblemen worden veroorzaakt door nycturie, nachtelijke pijn, bijwerkingen van (Parkinson)medicatie, bijkomende neuropsychiatrische aandoeningen (dementie, depressie, angststoornissen, psychose), levendig dromen, nachtmerries, psychofysiologische insomnie en slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen (obstructieve slaap apneusyndroom, centraal slaapapneusyndroom en nachtelijke stridor). Vooral depressie is sterk geassocieerd met het optreden van slaapproblemen.³⁶⁸

De arts dient bij iedere patiënt navraag te doen over het bestaan van slaapproblemen. Het slaap/waakdagboek vormt hierbij een belangrijke bron van informatie.

Tijdens de anamnese kan worden gebruikgemaakt van gestandaardiseerde vragenlijsten, waaronder de *Parkinson's Disease Sleep Scale*, de *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease* en de *Pittsburgh Quality of Sleep Index*. Voor klachten van slaperigheid overdag is de (Modified) *Epworth Sleeping Score* een veel gebruikte vragenlijst.

3.1.1. Slaaphygiëne

Ongeacht de oorzaak van het specifieke slaapprobleem bij een individuele patiënt dient altijd aandacht te worden besteed aan het verkrijgen van een goede slaaphygiëne.

Binnen sommige maatschappen neurologie is een neuroloog met aandachtsgebied slaapstoornissen aanwezig. Daarnaast bestaan in Nederland diverse gespecialiseerde centra voor slaap/waakstoornissen waar specifieke expertise aanwezig is met betrekking tot de slaapgeneeskunde. Dergelijke experts kunnen worden ingeschakeld bij complexe problematiek of indien uitgebreid of geavanceerd diagnostisch onderzoek nodig is, zoals bij primaire slaperigheid overdag, psychofysiologische insomnie, rusteloze benen, REM-slaapgedragsstoornis en slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen.

3.1.2. Medicatie

Bij ernstige in- of doorslaapproblemen die niet op slaaphygiënische adviezen reageren, is te overwegen om kortdurend slaapmedicatie te geven conform de NHG-Standaard 'Slaapproblemen en slaapmiddelen'. Het risico op bijwerkingen vormt een praktisch bezwaar bij het voorschrijven van benzodiazepines. Het gebruik van benzodiazepines is onder meer geassocieerd met een vijfvoudig verhoogd valrisico, bovenop het al verhoogde valrisico als gevolg van de ZvP zelf.³⁶⁹

Wanneer er onvoldoende respons is, of langerdurende behandeling nodig lijkt, is verwijzing naar een slaapgeneeskundige geïndiceerd om eventuele primaire slaapstoornissen uit te sluiten en bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie voor insomnie te starten.

Uitgangspunten voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- De behandelend specialist of de Parkinsonverpleegkundige dient bij elke patiënt met de ZvP aandacht te besteden aan slaapproblemen en zo nodig een uitgebreide slaapanamnese af te nemen. De arts moet daarbij alert zijn op een relatie met een mogelijk aanwezige depressie, en deze zo nodig behandelen (zie 2.5.1).
- Bij iedere patiënt met de ZvP en slaapproblemen geeft de behandelend arts adviezen met betrekking tot het verbeteren van de slaaphygiëne.
- Bij ernstige in- of doorslaapproblemen die niet op slaaphygiënische adviezen reageren, is te overwegen om kortdurend slaapmedicatie te geven conform de NHG-Standaard 'Slaapproblemen en slaapmiddelen'. Daarbij vormt het risico op bijwerkingen van benzodiazepines echter een praktisch bezwaar.

- Wanneer motorische problemen (bijvoorbeeld transfers of omrollen in bed) mede de slaapproblemen veroorzaken, kan verwijzing naar een fysiotherapeut, oefentherapeut of ergotherapeut worden overwogen (zie hoofdstuk 4, *Transmurale netwerkbeschrijving*, aanbevelingen 7-3 en 7-4).
- De behandelend arts overweegt laagdrempelig de consultatie van een arts met aandachtsgebied slaapproblemen, al dan niet werkzaam binnen een gespecialiseerd slaapcentrum.

3.2. Vallen

Afhankelijk van het ziektestadium valt twee derde van de patiënten met de ZvP een of meer keren per jaar.^{370,371} Het risico om te vallen is het hoogst in matig ernstige ziektestadia (*Hoehn en Yahr*-stadium 3), als de balans en het lopen verstoord beginnen te raken maar patiënten nog wel voldoende mobiel zijn om daadwerkelijk 'at risk' te zijn om te vallen. De lichamelijke, sociale en emotionele impact van een val is groot.

Het optreden van herhaaldelijk en aan de andere kant onverklaard vallen vroeg in het beloop van de ziekte (vooral als dit optreedt binnen het eerste ziektejaar) is verdacht voor andere neurologische aandoeningen dan de ZvP, bijvoorbeeld PSP of MSA.³⁷²

Uit diverse onderzoeken blijkt dat bij de ZvP de volgende voorspellers of risicofactoren voor valincidenten specifiek zijn:^{369-371,373}

- eerdere valincidenten in het voorafgaande jaar (dit is de belangrijkste en meest consistente voorspeller van nieuwe valincidenten in de nabije toekomst);
- langere ziekteduur;
- verdergevoerd ziektestadium (met name vanaf *Hoehn en Yahr*-stadium 3); echter met een paradoxale afname van het valrisico in eindstadia van de ziekte als patiënten volledig geïmmobiliseerd raken;
- instabiele lichaamshouding of verstoorde lichaamsbalans;
- het bevriezen tijdens het lopen (*freezing*);
- cognitieve stoornissen;
- depressie;
- diagnose van atypisch parkinsonisme;
- hoge leeftijd;
- gebruik van sederende medicatie.

De behandelend arts dient bij patiënten met de ZvP die meer keren zijn gevallen op systematische wijze de risicofactoren voor vallen te inventariseren. Belangrijk hierbij is het onderscheid tussen enerzijds het vallen met voorafgaand bewustzijnsverlies (doorgaans syncope) en anderzijds het vallen zonder voorafgaand bewustzijnsverlies (bijvoorbeeld door bevriezen tijdens het lopen). Vallen dat wordt voorafgegaan door bewustzijnsverlies is relatief zeldzaam bij de idiopathische ZvP, treedt meestal pas laat in het ziektebeloop op en wordt dan veelal veroorzaakt door orthostatische hypotensie (zie aldaar). Als syncope vroeg optreedt in het ziektebeloop kan dit wijzen op een vorm van atypisch

parkinsonisme, met name MSA. Vallen dat niet wordt voorafgegaan door bewustzijnsverlies komt veel vaker voor, zowel bij de ZvP als bij patiënten met atypisch parkinsonisme. Een multifactoriële valrisico-inventarisatie dient te worden aangeboden aan ouderen die medische zorg nodig hebben vanwege een val, valincidenten rapporteren over het voorgaand jaar of stoornissen of beperkingen vertonen bij het lopen of het handhaven van de balans (expertopinie conform de NICE-richtlijn *'Parkinson's disease'*).

Deze inventarisatie dient te worden gedaan door zorgverleners met noodzakelijke kennis en ervaring, veelal binnen de setting van een valpolikliniek. Het betrekken van een psychiater en bij geriatrie patiënten met complexe comorbiditeit een klinisch geriater als medebehandelaars binnen het multidisciplinair team, dient te worden overwogen.

Deze inventarisatie dient onderdeel te zijn van een individuele, multifactoriële interventie die kan bestaan uit:

- uitvragen van de valgeschiedenis;
- neurologisch onderzoek door een neuroloog. Dit omvat ook een onderzoek van de cognitieve functies, vooral de frontaal executieve functies;
- specifiek onderzoek van lopen, balans (tijdens activiteiten) en spiersterkte (met name van de benen). Het is zinvol hierbij een fysiotherapeut in te schakelen met specifieke expertise op het gebied van de ZvP;
- inventarisatie van het risico op osteoporose;
- inventarisatie van de door de patiënt ervaren functionele mobiliteit (ADL) en de daaraan gerelateerde valangst;
- onderzoek van visuele stoornissen;
- inventarisatie van urine-incontinentie;
- cardiovasculair onderzoek en kritische beoordeling van de medicatie.

Er zijn geen trials van voldoende wetenschappelijke kwaliteit die het effect van therapeutische interventies gericht op valpreventie hebben onderzocht. Gezien de complexe multifactoriële pathofysiologie en analoog aan bestaande nationale en internationale richtlijnen voor valpreventie bij ouderen in het algemeen, is de werkgroep van mening dat patiënten het meest gebaat zijn bij een multidisciplinaire benadering. Voor een aantal generieke interventies kan worden verwezen naar de richtlijn *'Valpreventie bij ouderen'* van de NVKG.³⁷⁴ Daarnaast kunnen bij elke patiënt een aantal therapeutische mogelijkheden worden overwogen worden:

- optimaliseren van de Parkinsonmedicatie. Dit geldt vooral voor patiënten die vallen als gevolg van bevriezen tijdens het lopen, dat vaak verbetert met een hogere dosis Parkinsonmedicatie (mits verdragen);
- verminderen of staken van sederende medicatie;
- fysiotherapie gericht op verbeteren van de balans en valpreventie volgens de KNGF-richtlijn;
- multidisciplinaire, multifactoriële interventie (onder meer verpleegkunde en ergotherapie).

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- Overweeg een vorm van atypisch parkinsonisme, zoals PSP of MSA, als patiënten met een hypokinetisch-rigidesyndroom vroeg in het ziektebeloop (vooral als dit al binnen het eerste ziektejaar is) herhaaldelijk vallen.
- De behandelend arts dient bij patiënten met de ZvP die meerdere keren zijn gevallen op systematische wijze de risicofactoren voor vallen te inventariseren.
- Op basis van de geïnterpreteerde risicofactoren kunnen gerichte interventies worden ingezet door zorgverleners met expertise op het gebied van de ZvP.
- Een multidisciplinaire benadering is vermoedelijk het meest zinvol.
- Voor generieke adviezen ten aanzien van valpreventie wordt verwezen naar de richtlijn 'Valpreventie bij ouderen' van de NVKG en het CBO.³⁷⁴

3.3. Autonome disfunctie

Autonome disfunctie komt veel voor bij patiënten met de ZvP doordat de catecholaminerge neuronen van het autonome zenuwstelsel degenereren als onderdeel van het neurodegeneratief proces bij de ZvP. Daarnaast kan ook de Parkinsonmedicatie autonome bijwerkingen veroorzaken.

Hoewel geen systematisch literatuuronderzoek naar de behandeling van autonome disfunctie bij de ZvP voorhanden is, worden toch enkele conceptaanbevelingen gedaan op het gebied van gastro-intestinale disfunctie, blaasproblemen, seksueel disfuncioneren, orthostatische hypotensie en overmatig transpireren.

3.4. Gastro-intestinale disfunctie

3.4.1. Gewichtsverlies

Ouderen zijn ondervoed wanneer sprake is van onbedoeld gewichtsverlies van meer dan 10% in de laatste zes maanden, meer dan 5% in de laatste maand of een *Body Mass Index* (gewicht gedeeld door de lengte in het kwadraat) van kleiner dan 20.³⁷⁵ Uit onderzoek blijkt dat bij 50% van de patiënten met de ZvP onbedoeld gewichtsverlies ontstaat;³⁷⁶ bij 20% van de patiënten kan het gewichtsverlies oplopen tot 12 kg. Gewichtsverlies komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen met de ZvP.

Een recente grootschalige prospectieve studie toonde aan dat gewichtsverlies bij patiënten met de ZvP een continu, progressief proces is dat enkele jaren vóór het stellen van de diagnose aanvangt en dat niet kan worden toegeschreven aan een verminderde energie-inname.³⁷⁷

De precieze oorzaak van gewichtsverlies bij patiënten met de ZvP is nog onduidelijk.³⁷⁸ Bijdragende factoren zijn: ernstige dyskinesieën (met hierdoor een verhoogd energieverbruik), cognitief verval en gedragsstoornissen, depressie, angst voor verslikken bij patiënten met slikstoornissen, anorexie door bijwerkingen van de medicatie, reuk- en

mogelijk veranderingen in de energiehuishouding. Daarnaast kunnen andere medische oorzaken bijdragen aan het gewichtsverlies, zoals maligniteit en endocriene oorzaken. Er zijn geen trials van voldoende wetenschappelijke kwaliteit die het effect van therapeutische interventies gericht op gewichtsverlies hebben onderzocht. Gezien de complexe multifactoriële pathofysiologie dient de behandelend arts bij patiënten met de ZvP en onverklaard gewichtsverlies op systematische wijze de risicofactoren voor het gewichtsverlies te inventariseren, als basis voor een eventuele therapeutische interventie gericht op de eliminatie of correctie van de gevonden risicofactoren. Verder kan het voorschrijven van voedingssupplementen worden overwogen, evenals een verwijzing naar een diëtist.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- Gewichtsverlies wordt frequent gezien bij patiënten met de ZvP. De klinische relevantie is nog niet duidelijk. De pathofysiologie is voor veel patiënten multifactorieel.
- De behandelend arts dient bij patiënten met de ZvP en met aanzienlijk gewichtsverlies op systematische wijze de risicofactoren voor het gewichtsverlies te inventariseren. Op basis van de gevonden risicofactoren kunnen gerichte interventies worden ingezet. Hierbij kunnen de volgende punten in ogenschouw worden genomen:
 - andere medische oorzaken voor het gewichtsverlies, zoals maligniteit of endocriene oorzaken;
 - slikonderzoek;³⁷⁹
 - het evalueren van de Parkinsonmedicatie, indien regelmatig dyskinesieën optreden;
 - voorschrijven van voedingssupplementen;
 - vroegtijdige verwijzing naar een diëtist (in ieder geval bij >5% ongewenst gewichtsverlies in één maand of >10% gewichtsverlies in zes maanden), voor beoordeling van de voedingsintake en voedingsbehoefte en een op maat gesneden voedingsadvies om conditieverlies en complicaties (bijvoorbeeld decubitus) te voorkomen.

3.4.2. Dysfagie

Uit onderzoek blijkt dat 50% tot 90% van de patiënten met de ZvP problemen heeft met slikken.^{380,381} In de beginfase van de ziekte worden slikproblemen vaak niet opgemerkt. In de latere fase kan stille aspiratie voorkomen. In de eindfase van de ziekte is aspiratiepneumonie de belangrijkste doodsoorzaak, mede als gevolg van het sterk verminderde vermogen tot hoesten.³⁸² Dysfagie kan tevens problemen bij de inname van medicijnen geven.³⁸³

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- Bij een patiënt met de ZvP en dysfagie dient de behandelend arts de volgende punten in acht te nemen:
- vroegtijdige verwijzing naar een logopedist voor beoordeling, slikadviezen en (op indicatie) aanvullend onderzoek, zodat maatregelen kunnen worden genomen om complicaties te voorkomen;*
- 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;*
- verwijzing naar een diëtist voor advies ten aanzien van drinkvoeding voor de korte termijn en enterale voeding voor de lange termijn.

* Zie ook de richtlijn 'Logopedie bij de ziekte van Parkinson' van de NVLF

3.4.3. Constipatie

Uit onderzoek blijkt dat een vertraagde darmperistaltiek voorkomt bij 30% en een anale en rectale disfunctie bij 60% van de patiënten met de ZvP.³⁸⁴ Afgezien van het ongemak voor de patiënt ligt de klinische relevantie in een onvoorspelbare opname van de Parkinsonmedicatie uit de darmen. De ervaring van de werkgroep is dat obstipatie bij veel patiënten bijdraagt aan het optreden van responsfluctuaties, waaronder de zogenaamde *dose failures*. De pathofysiologie wordt deels bepaald door het optreden van neurodegeneratie in de plexus myentericus. Daarnaast speelt bij veel patiënten de immobilisatie en een gebrekkige vochtinname een rol. Ten slotte kan ook medicatie (bijvoorbeeld anticholinergica, of morfine bij patiënten met pijn) bijdragen aan het optreden van obstipatie. Er zijn geen trials van voldoende wetenschappelijke kwaliteit die het effect van therapeutische interventies gericht op obstipatie hebben onderzocht.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- De behandelend arts dient bij de behandeling van patiënten met de ZvP en constipatie ten gevolge van vertraagde darmperistaltiek een stapsgewijze aanpak toe te passen:
 - verwijzing naar een diëtist voor grotere inname van voedingsvezels en vocht (minimaal 1½ tot 2 liter vocht per dag);
 - het bevorderen van meer, dagelijks bewegen;*
 - vezelsupplementen, zoals psyllium en methylcellulose;
 - voorschrijven van laxantia; met name osmotisch werkende laxantia;
 - indien nodig een klysma;
 - start domperidon ter bevordering gastro-intestinale motiliteit.

* Zie ook de KNGF-richtlijn 'Ziekte van Parkinson'

3.5. Blaasproblemen

Urine-incontinentie komt veel voor bij patiënten met de ZvP. Ongeveer 75% van de patiënten met de ZvP krijgt blaasproblemen. Nycturie is het vroegste en het meest voorkomende probleem, hoewel ook overdag problemen kunnen optreden, zoals toegenomen aandrang (*urge*), een toegenomen frequentie van het urineren en incontinentie.³⁸⁵

De ZvP zelf kan de oorzaak van de blaasproblemen vormen, maar uiteraard kunnen ook urologische oorzaken bijdragen (bijvoorbeeld een prostaatvergroting bij mannen). Subacuut optredende blaasproblemen kunnen wijzen op een intercurrente urineweginfectie waarnaar gericht kan worden gezocht met een urinesediment en urinekweek. Bij diagnostische twijfel kan de behandelend arts overwegen de patiënt met de ZvP en complexe blaasproblemen te verwijzen naar een uroloog. Deze kan ook adviezen geven over de behandeling van blaasproblemen.

De behandeling van nycturie bestaat in de eerste plaats uit hygiënische maatregelen (minder vochtinname 's avonds en vermijden van koffie of alcohol 's avonds). Een urinaal of een posttoel naast het bed voorkomt de noodzaak tot nachtelijke wandeling naar het toilet, die kan leiden tot valincidenten. Soms kan voor mannen een condoomkatheter uitkomst bieden. Als dit onvoldoende effectief is, kan desmopressine voor de nacht worden voorgeschreven. Hierbij kan een hypervolemische hyponatriemie optreden die regelmatige controle van de elektrolyten noodzakelijk maakt.

De behandeling van urge-incontinentie bestaat uit het voorschrijven van spasmolytica voor de blaas. Vanwege het anticholinerge effect is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten en bij patiënten met cognitieve stoornissen gezien de potentiële bijwerkingen op cognitief gebied. Een ander bezwaar is het optreden of verergeren van urineretentie na mictie, waardoor gemakkelijker blaasontstekingen kunnen optreden. De mate van retentie kan worden gemeten met een zogenaamde blaasscan na spontane mictie. Bij retenties van meer dan 100 ml kan intermitterend katheteriseren (indien mogelijk door de patiënt zelf) een oplossing bieden. Als deze maatregelen falen is soms een verblijfskatheter of een suprapubische katheter noodzakelijk.

Bewijs voor effectiviteit van cognitieve gedragstherapie bij de behandeling van blaasproblemen bij patiënten met de ZvP is niet voorhanden. Urologische medicatie heeft echter vaak anticholinerge bijwerkingen terwijl cognitieve gedragstherapie geen bijwerkingen kent en het controle over de blaas kan vergroten.³⁸⁶

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- De patiënten met de ZvP dienen urologische oorzaken voor blaasproblemen te worden uitgesloten. De behandelend arts kan overwegen een patiënt met de ZvP en blaasproblemen hiertoe te verwijzen naar een uroloog.
- In bepaalde situaties zet de behandelend arts onderzoek in:
 - urinesedimentkweek voor het uitsluiten van een urineweginfectie indien plotseling blaasproblemen optreden;
 - bloedglucosebepaling voor het uitsluiten van diabetes mellitus indien sprake is van frequent en veel urineren.

- De behandeling van nycturie bestaat uit hygiënische maatregelen of het voorschrijven van desmopressine voor de nacht. Advies en ondersteuning door de incontinentieverpleegkundige kan gewenst zijn.
- De behandelend arts kan overwegen om anticholinergica voor te schrijven bij patiënten met urge-incontinentie, maar voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten en bij patiënten met cognitieve stoornissen, gezien de potentiële bijwerkingen op cognitief gebied. De volgende parasymphatholytica kunnen worden overwogen:
 - oxybutinine 3dd 5-10 mg/dag;
 - tolterodine 2dd 1-2 mg/dag;
 - solifenacine 1dd 5-10mg/dag.
- Bij patiënten in de gecompliceerde fase, en zeker indien cognitieve stoornissen aanwezig zijn, is terughoudendheid gewenst bij het geven van anticholinergica als behandeling van een urge-incontinentie gezien het hoge risico op bijwerkingen.
- Bij patiënten met urineretentie van meer dan 100 ml kan intermitterend katheriseren of, als dit onvoldoende effect sorteert, een verblijfskatheter of een suprapubische katheter een oplossing bieden.
- Ten slotte kan cognitieve gedragstherapie worden overwogen om de controle over de blaas te vergroten.

3.6. Seksuele disfunctie

De frequentie van seksueel contact vermindert sterk bij patiënten met de ZvP en de tevredenheid over het seksueel functioneren is verminderd, vooral bij mannen.^{387,388}

De belangrijke voorspellende factoren voor afgenomen seksuele functie zijn de leeftijd, aanwezigheid van depressie en vooral de ernst van de ziekte. Erectieproblemen komen voor bij 60-70% van de mannen met de ZvP.³⁸⁹ In vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten hebben mannen met de ZvP vaker last van verminderde seksuele interesse, problemen met klaarkomen en soms met vroegtijdige ejaculatie. Ook veel vrouwen met de ZvP hebben problemen met de lust, de opwindingsfase en het orgasme.^{389,390}

De ZvP heeft invloed op het vrijen.³⁸⁷ Het gebrek aan coördinatie van de vingerbewegingen kan het masturberen bemoeilijken. Bij het vrijen kunnen patiënten met de ZvP te maken hebben met responsfluctuaties. Dit betekent dat zij niet altijd geslachtsgemeenschap kunnen hebben op het ogenblik dat zij dat willen. Daarnaast kan de ZvP leiden tot veranderingen in de orgasmische beleving: moeilijker kunnen klaarkomen, of een minder intens orgasme dat met een soort 'schokjes' tot stand komt. Omgekeerd kan seks aanleiding geven tot een verandering van de Parkinsonsymptomen. Veel patiënten ervaren dat hun zichtbare tremor vermindert tijdens het vrijen, terwijl hun inwendige spanning (de *internalized tremor*) toeneemt. Tot slot leidt de ZvP bij velen tot een negatief zelfbeeld,³⁹¹ en dit ondermijnt het seksuele zelfvertrouwen. Vooral als daarnaast juist verlangen is naar seksuele activiteit kan dit als extreem frustrerend worden ervaren.

Het blijkt in de praktijk vaak lastig vast te stellen of een seksuele disfunctie het gevolg is van de aandoening zelf of van de behandeling. Dat wordt bovendien nog

gecompliceerd door het feit dat de dopaminerge medicatie kan leiden tot hyperseksualiteit, bij mannen zelfs terwijl gelijktijdig sprake is van erectieproblemen. Wat betreft de frequent gerapporteerde erectieproblemen is onvoldoende duidelijk in hoeverre dit een direct gevolg is van de ZvP en welke rol de aantasting van het autonome zenuwstelsel hierbij speelt.

Verschillende studies laten zien dat levodopa leidt tot toegenomen zin in seks.³⁹² Patiënten kunnen dit ervaren als hervonden seksuele honger die niet noodzakelijk afhankelijk is van de aanwezigheid van erotische stimuli of intimiteit met de partner. Bij de behandeling met dopaminerge medicatie kan de patiënt in wisselende mate ontremd raken.^{277,279,281} Bij dit *Dopamine Dysregulation Syndrome* (DDS) kan, naast pathologisch gokken, koopdwang en *punding* (langdurig, stereotiep motorisch gedrag) ook seksuele ontremming optreden. Op een totaal van 669 betrokkenen in de drie studies kwam pathologische hyperseksualiteit achttien keer (2,7%) voor. Het gaat dan vaak om een heftige ontregeling. Tot slot is bij een deel van de mannen de Parkinsonmedicatie de oorzaak van te vlug klaarkomen.

Ook de seksuele beleving van de partner is een belangrijke factor.³⁸⁷ Vaak gaat de zin in seks bij de partner verloren. Daarvoor zijn veel storende factoren aan te wijzen waaronder het veranderende lichaam van de patiënt. Een bevredigend seksueel contact wordt vaak ook bemoeilijkt omdat de partner de verzorgersrol op zich moet nemen en omdat slapen in hetzelfde bed niet meer gaat vanwege slaapstoornissen. Bij sterk toegenomen seksuele behoefte zal de partner zich overvraagd voelen.

De aanpak van seksuele problemen bij ZvP is geen eenvoudige zaak. Het bespreekbaar maken van de factoren die seksualiteit bemoeilijken, ligt delicaat maar heeft op zich vaak al een therapeutisch effect. Bij de elementen die het vrijen verstoren, lijkt het zinvol alleen die aspecten te benoemen waaraan iets valt te verhelpen.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- Bespreek de factoren die seksualiteit bemoeilijken.
- Benoem van de elementen die het vrijen verstoren alleen die aspecten die te verbeteren zijn.
- Probeer wat betreft de discrepantie tussen de seksuele behoeften van beide partners de negatieve perceptie vanuit de partner ("hij wil seks omwille van de medicatie, niet omwille van mij") te beïnvloeden. Het verbreden van het seksuele repertoire naar meer knuffelen en strelen kan de druk op de partner verminderen.³⁸⁷
- De behandelend arts dient met de patiënt de mogelijkheid voor verwijzing naar een medisch seksuoloog te bespreken.

- Overweeg bij de behandeling van erectiestoornissen het volgende:
 - het bestaan van comorbide endocriene stoornissen, zoals hypothyreoïdie of hyperprolactinemie of een te lage testosteronspiegel;
 - het reduceren of staken van medicatie die erectiestoornissen of anorgasmie als bijwerking hebben, zoals α -blokkers, β -blokkers en SSRI's;
 - het voorschrijven van PDE5-remmers zoals sildenafil, tadalafil of vardenafil. Hierbij dient extra aandacht te zijn voor eventuele orthostatische hypotensie om het risico van sterke bloeddrukdaling uit te sluiten;
 - aandacht voor het bestaan van een depressie en deze zo nodig behandelen;³⁹³
 - het voorschrijven van alprostadil (synthetische prostaglandine-E₁) voor intracaverneuze of urethrale toediening.
- Overweeg bij de behandeling van orgasmestoornissen het volgende:
- bij vertraagd of verloren klaarkomen is het advies om een sterke vibrator te overwegen;
- sommige mannen ontwikkelen premature ejaculatie door de dopaminerge medicatie.

3.7. Orthostatische hypotensie

Uit diverse onderzoeken blijkt dat symptomatische orthostatische hypotensie (OH) frequent voorkomt bij patiënten met de ZvP.³⁹⁴ OH is in dit geval een uiting van autonoom falen. Het komt meestal in een gevorderd stadium van de ZvP voor. Vaak is sprake van polyfarmacie, zowel voor de ziekte van Parkinson zelf als voor aanwezige comorbiditeit. OH kan gepaard gaan met aspecifiek geformuleerde vermoeidheid, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd. Specifieker is pijn in de schouders en nek in staande houding (*coathanger pain*). Het meest specifiek is syncope (flauwvallen) dat tot vallen kan leiden. Deze klachten treden op in staande houding of bij staken van inspanning (stoppen met lopen, boven aan de trap) en reageren op vlot gaan liggen. Ouderen hoeven zich echter niet altijd bewust te zijn van een doorgemaakte bewusteloosheid.

De pathofysiologie is deels gerelateerd aan degeneratie van het sympathische zenuwstelsel en deels aan bijwerkingen van de Parkinsonmedicatie. Bij OH in het kader van autonoom falen is bijna altijd sprake van een compensatoir verhoogde bloeddruk in zittende en vooral liggende houding, die kan worden aangezien voor een 'gewone' hypertensie. OH kan ook andere oorzaken hebben, vooral medicatie zoals antihypertensiva. De onderstaande aanbevelingen zijn gebaseerd op recente overzichtsartikelen.^{395,396}

Voor de diagnostiek en behandeling van OH kan worden gebruikgemaakt van de expertise van de klinisch geriater, omdat die ervaring heeft om zowel de oorzaak van de OH te achterhalen als met de behandeling ervan, en in samenhang met de behandeling van de comorbiditeit deze optimaal kan verrichten. Wanneer de OH symptomatisch is en leidt tot vallen of bewustzijnsdalingen en onderzoek naar andere gerelateerde stoornissen is geïndiceerd, zoals het sinus-caroticussyndroom en postprandiale hypotensie, is een verwijzing naar een multidisciplinaire val-/syncopepolikliniek of consultatie van de klinisch geriater vaak bijdragend.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- De behandelend arts past een stapsgewijze aanpak toe bij de diagnostiek en behandeling van OH bij patiënten met de ZvP.
- Overweeg verwijzing naar een multidisciplinaire val-/syncopepolikliniek of consultatie van een klinisch geriater.
- **Diagnostiek:**
 - meet de bloeddruk in liggende en staande houding en stel vast of er OH is;
 - als OH aanwezig is, overweeg dan de volgende oorzakelijke factoren:
 - medicamenteus;
 - in het kader van de ZvP;
 - in het kader van multiële systeematrofie;
 - probeer vast te stellen of de OH tot klachten leidt (bijvoorbeeld bij de bloeddrukmeting, bij een kantelproef of bij 24-uurs bloeddrukmetingen). Als sprake is van vallen, probeer dan te achterhalen en de patiënt duidelijk te maken of sprake is van vallen door de bewegingsproblemen ('omvallen') of door OH ('flauwvallen').
- **Behandeling van klinisch relevante OH:**
 - instructies over wat OH is en de daaraan gekoppeld leefmaatregelen:
 - het bed schuin zetten, met het hoofdeinde omhoog;
 - instructies in bloeddrukverhogende manoeuvres;³⁹⁷
 - waarborg een hoge inname van zout en vocht;
 - bij enkel of pretibiaal oedeem steunkousen overwegen;
 - stop of verminder eventuele medicatie tegen hypertensie;
 - verminder de dosis van de Parkinsonmedicatie of kies voor een Parkinsonmedicament met minder risico op OH;
 - voorschrijven van:
 - een perifere dopamineantagonist, zoals domperidon, 30-60 mg/dag;
 - een mineralocorticoïd: fludrocortison, 100-200 µg/dag;
 - midodrine, 10-30 mg/dag;
 - pyridostigmine, 40-240 mg/dag.

3.8. Overmatig transpireren

Overmatig transpireren kan optreden in het begin van de *off*-fase als de dopaminerge medicatie net is uitgewerkt. Daarnaast kan overmatig transpireren ook in de *on*-fase optreden. Dit gaat dan vaak gepaard met dyskinesieën.³⁹⁸ Ook kan het overmatig transpireren worden veroorzaakt door bijkomende medische aandoeningen, zoals een chronische infectie, thyreotoxicose of de menopauze.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- De behandelend arts sluit andere medische oorzaken dan de ZvP uit, zoals een chronische infectie, thyreotoxicose of de menopauze.
- Aanpassing van de Parkinsonmedicatie kan zinvol zijn, afhankelijk van de relatie tot de responsfluctuaties.
- Voorschrijven van parasympatholytica, bijvoorbeeld oxybutinine, kan worden overwogen. Hierbij dient wel te worden overwogen dat door de anticholinerge bijwerkingen (onder meer duizeligheid en wazig zien) het valrisico kan toenemen.

3.9. Speekselverlies

Uit onderzoek blijkt dat speekselverlies voorkomt bij 30 tot 73% van de patiënten met de ZvP.³⁹⁹⁻⁴⁰¹ Onderzoek naar de speekselproductie bij patiënten met de ZvP laat zien dat deze eerder is afgenomen dan toegenomen.^{402,403} Speekselverlies bij de ZvP wordt waarschijnlijk veroorzaakt door hypokinesie van het slikken, dus een gebrekkige speekselbeheersing in combinatie met een voorovergebogen houding en onvoldoende sluiting van de mond.^{400,404}

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- Verwijzing naar een logopedist voor beoordeling van de ernst van het speekselverlies en het zoeken naar beïnvloedbare factoren.
- Advies over en het uitproberen van gedragsbeïnvloedende behandelingstechnieken voor het regelmatig doorslikken van speeksel door de logopedist.
- Het sublinguaal toedienen van tweemaal daags 1% atropine oogdruppels.⁴⁰⁵
- Bij ernstiger klachten die niet door logopedische interventies zijn te verlichten, is het een overweging de speekselklieren te injecteren met botulineneurotoxine (A of B)⁴⁰⁴ of de speekselklieren te behandelen met radiotherapie.⁴⁰⁶

3.10. Pijn

Pijn komt voor bij circa 40% van de patiënten met de ZvP en is te classificeren als:⁴⁰⁷

- klachten van het houdings- en bewegingsapparaat; vaak secundair aan hypokinesie en rigiditeit;
- dystonie; veroorzaakt pijn meestal tijdens de *off*-fase, en is vaak in de voet gelokaliseerd. Dit treedt meestal op tijdens een diepe *off*-fase, bijvoorbeeld vroeg in de ochtend;
- neuropatisch; pijn in de distributie van een wortel of zenuw;
- centrale pijn; brandende pijn of een onaangenaam gevoel dat niet kan worden herleid tot het innervatiegebied van een wortel of een zenuw. Dit kan een vroeg of zelfs het eerste symptoom van de ZvP zijn en is vaak asymmetrisch aanwezig (meest prominent aan de zijde waar de Parkinsonsymptomen het meest uitgesproken zijn), bijvoorbeeld in de schouderregio;
- akathisie; innerlijke gevoel van rusteloosheid leidend tot een bewegingsdrang.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- De behandelend arts kan pijn bij een patiënt met de ZvP die veroorzaakt wordt door *off*-fase dystonie verminderen door de dopaminerge medicatie te verhogen.
- Neuropathische pijn kan worden bestreden met onder meer amytriptiline en anti-epileptica.
- Houdings- en bewegingspijn kan worden behandeld met conventionele analgetica of fysiotherapie.

3.II. Arbeid

Werk is voor jongere patiënten met de ZvP een belangrijke, betekenisvolle activiteit. De ZvP kan echter de capaciteit voor het uitvoeren van werkactiviteiten sterk beïnvloeden. De meestgenoemde problemen betreffen beperkingen in schrijven, computergebruik, vermoeidheid, inflexibiliteit in het indelen van het werk en belemmeringen in de fysieke werkomgeving.⁴⁰⁸ Vier van de vijf patiënten met de ZvP ervaart moeilijkheden met het werk door zijn ziekte.⁴⁰⁸ Veel patiënten moeten het betaalde werk uiteindelijk opgeven. Bijna de helft (46%) van de patiënten is gestopt met werken na een ziekte duur van vijf jaar en 82% na tien jaar.⁴⁰⁹ Hierbij spelen niet alleen direct aan de ziekte gerelateerde factoren mee zoals een gebrek aan energie en andere lichamelijke klachten, maar ook andere factoren zoals een gebrek aan ondersteuning in de werkomgeving of mogelijkheden voor vervroegd pensioen.⁴⁰⁸ Subtiele cognitieve problemen komen al in een vroeg stadium voor bij ongeveer een kwart van de patiënten.⁸⁵ Dat kan gevolgen hebben voor het werk. Bij verdenkingen in die richting is een neuropsychologisch onderzoek geïndiceerd.

Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen

- Het doel van (multidisciplinaire) arbeidsrevalidatie is de Parkinsonpatiënt in staat te stellen langer te blijven werken met passende arbeid.
- Bij elke patiënt met de ZvP dient de arbeidssituatie in kaart te worden gebracht en dienen mogelijke (dreigende) beperkingen tijdig te worden gesignaleerd, waarop zo nodig interventies kunnen plaatsvinden.
- De patiënt dient inzicht te krijgen in zijn mogelijkheden en hetgeen realistisch is gezien de (dreigende) beperkingen.
- Bij (dreigende) beperkingen in het functioneren van een patiënt bij arbeid dient bij voorkeur de revalidatiearts te worden ingeschakeld zodat verwijzing voor passende arbeidsrevalidatie kan volgen.
- Bij beginnende problemen en preventieve behandel doelen kan de patiënt worden doorverwezen naar een eerstelijns ergotherapeut of arbeidstherapeut voor diagnostiek en advies.
- Als de beperkingen toenemen in ernst en complexiteit is een uitgebreide analyse en intensieve behandeling in een revalidatiecentrum met faciliteiten voor arbeidsrevalidatie geïndiceerd.
- Voorlichting naar en samenwerking met werkgever en bedrijfsarts dient, in overleg met de patiënt, plaats te vinden.

Hoofdstuk 4

Transmurale netwerkbeschrijving

4.1. Netwerkzorg bij de ziekte van Parkinson

Aanbevelingen voor optimale netwerkzorg bij de ziekte van Parkinson

De huidige organisatie van netwerkzorg bij de ZvP is niet optimaal. Om te komen tot een omschrijving van de wenselijke organisatie van zorg zijn met focusgroepen de *knelpunten* in de huidige netwerkzorg geïdentificeerd. Deze focusgroepen bestonden uit zowel patiënten met de ZvP als zorgverleners die zijn betrokken bij de zorg voor deze patiënten. Vervolgens is in de literatuur gezocht naar ondersteunende of aanvullende informatie over mogelijke knelpunten in de huidige zorg. Dit heeft geen extra informatie opgeleverd. De geïdentificeerde knelpunten zijn omgezet in 16 voorwaarden voor optimale netwerkzorg bij de ZvP, die zijn uitgeschreven in een visgraatdiagram (*figuur 4.1*) en genummerd zijn weergegeven in een model voor optimale netwerkzorg (*figuur 4.2*). De voorwaarden betreffen de *deskundigheid, communicatie & samenwerking, coördinatie* en *financiën* binnen de netwerkzorg. Sommige voorwaarden staan op een specifieke plek in het model. Deze betreffen een specifieke zorgverlener of een bepaalde relatie tussen zorgverleners. Andere voorwaarden zijn algemeen van aard en staan daarom naast het model.

De 16 voorwaarden zijn omgezet in organisatorische uitgangsvragen. Per uitgangsvraag zijn één of meer aanbeveling(en) geformuleerd. Deze aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van de *expert opinie* van de richtlijnontwikkelaars, tenzij ze al beschreven stonden in de NICE-richtlijn.⁸ Indien aanbevelingen zijn overgenomen uit de NICE-richtlijn is dit aangegeven. De nummering van de uitgangsvragen komt overeen met de nummering van de voorwaarden in het model en het visgraatdiagram.

Verklaring model netwerkzorg bij de ziekte van Parkinson

Het model voor netwerkzorg beschrijft de wenselijke situatie. Centraal hierin staat de patiënt met de ZvP als directe belanghebbende en als actieve deelnemer aan het zorgproces. Ook de partner staat samen met de patiënt centraal in het model. De directe laag om de patiënt wordt gevormd door de neuroloog met expertise op het gebied van de ziekte van Parkinson, de Parkinsonverpleegkundige die aan de neuroloog is verbonden, de huisarts, de revalidatiearts en de specialist ouderengeneeskunde (voorheen verpleeghuisarts). Deze laag kan worden beschouwd als een basis van waaruit de directe begeleiding van een patiënt met de ZvP plaatsvindt, één en ander afhankelijk van de

behoeften op dat moment. Binnen deze directe laag zijn de huisarts, de neuroloog en de Parkinsonverpleegkundige altijd betrokken bij de zorg voor de patiënt met de ZvP. De revalidatiearts en de specialist ouderengeneeskunde zijn op indicatie betrokken.

De huisarts treedt op als medisch begeleider gedurende de hele levensloop en in veel gevallen ook als schakel naar eerstelijnsvoorzieningen. De neuroloog en de Parkinsonverpleegkundige treden op als direct betrokken inhoudelijke experts en als schakel naar alle voorzieningen. In de regel zal het vaak zo zijn dat de revalidatiearts met ondersteuning van een multidisciplinair team, vooral optreedt bij jongere patiënten met ADL, HDL en participatieproblemen. De specialist ouderengeneeskunde eveneens met ondersteuning van een multidisciplinair team, zal hierbij vooral optreden bij (al dan niet dementerende) oudere patiënten met participatieproblemen (aanbeveling 6). De overige zorgverleners (in eerste, tweede of derde lijn) en de Parkinson Vereniging worden betrokken op indicatie (aanbeveling 7).

Vanaf het moment dat de diagnose wordt gesteld en zolang de patiënt nog thuis woont, is de neuroloog de hoofdverantwoordelijke in de zorgverlening voor gezondheidsproblemen die zijn gerelateerd aan de ZvP. De Parkinsonverpleegkundige coördineert hierbij de zorg en doet dit in nauwe samenwerking met de neuroloog. In specifieke omstandigheden dienen de hoofdverantwoordelijkheid en zorgcoördinatie, in overleg met de neuroloog, echter te worden overgedragen aan de revalidatiearts, specialist ouderengeneeskunde of de huisarts (aanbeveling 11-3).

De werkgroep is van mening dat de aanwezigheid van een Parkinsonverpleegkundige in de netwerkzorg van een patiënt met de ZvP dan ook onontbeerlijk is. Naast zorgcoördinatie voert de Parkinsonverpleegkundige unieke verpleegkundige handelingen uit, zoals uitleg en begeleiding met aandacht voor veel aspecten waaraan de neuroloog door tijdgebrek veelal niet toekomt. Bovendien kan de Parkinsonverpleegkundige vervanging leveren van specifieke taken van de neuroloog, bijvoorbeeld bij het instellen op medicamenteuze therapie. Welke taken dit zijn, wordt bepaald in onderling overleg tussen de Parkinsonverpleegkundige en de neuroloog.

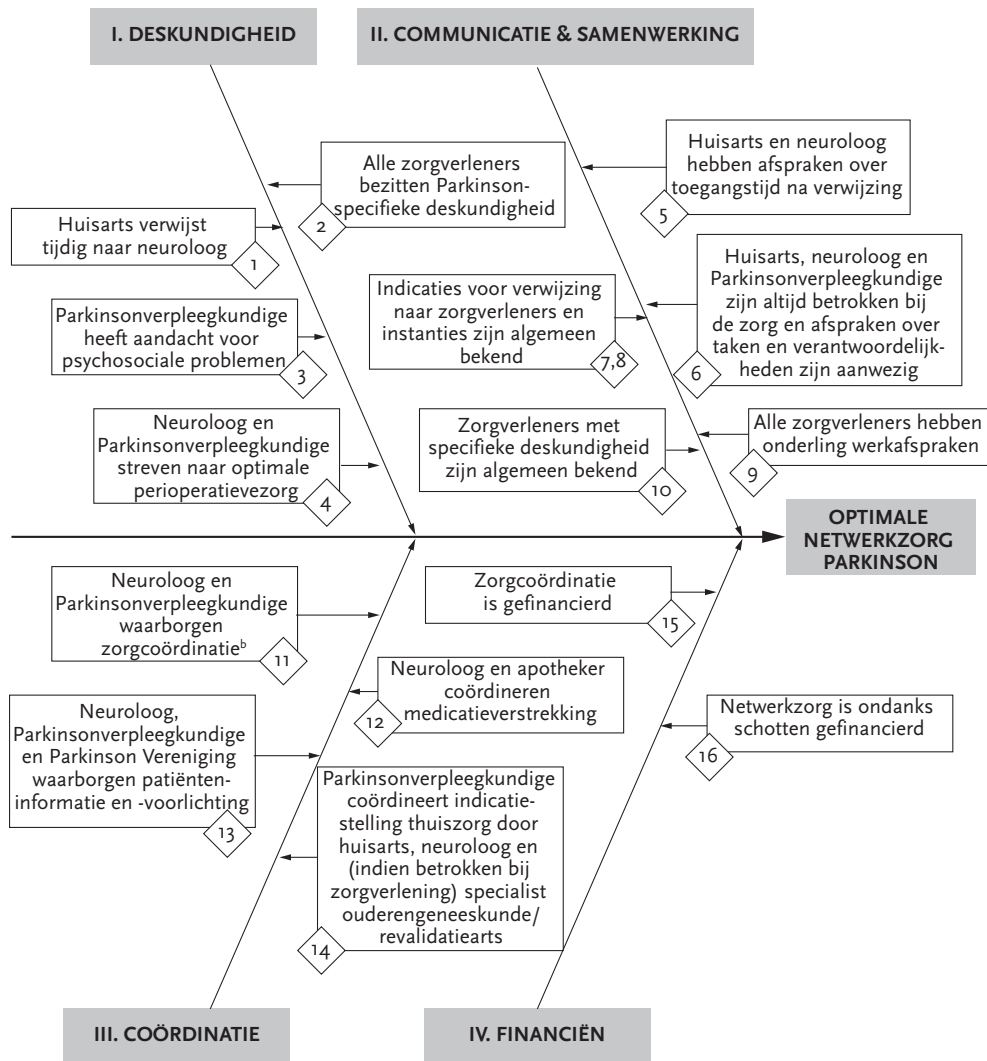
Buiten de directe laag bevinden zich de zorgverleners die op indicatie worden betrokken bij het zorgproces. Indicaties voor verwijzing worden concreet beschreven bij de aanbevelingen. Deze indicaties moeten bij alle betrokken zorgverleners bekend zijn, zodat elke zorgverlener een signaleringsfunctie kan hebben voor het inschakelen van de juiste zorgverleners bij de zorg. De coördinatie hiervan verloopt wederom via de Parkinsonverpleegkundige. Zo zal bijvoorbeeld de ergotherapeut bij het signaleren van lastig te duiden cognitieve problemen die interfereren met de therapie en het dagelijkse leven van de patiënt via de Parkinsonverpleegkundige een klinisch neuropsycholoog kunnen inschakelen.

De taakverdeling kan regionaal afwijken van dit generieke model. Zo kan bijvoorbeeld de respons op de medicatie worden bepaald door de Parkinsonverpleegkundige in plaats van door een neuroloog, kan zorgcoördinatie worden uitgevoerd door een andere zorgverlener dan de Parkinsonverpleegkundige, kan mobiliteitsgerelateerde valpreventie worden verzorgd door de ergotherapeut en de fysiotherapeut, en kunnen de revalidatiearts en de specialist ouderengeneeskunde taken van elkaar overnemen. Verder kan een klinisch

geriater worden ingezet naast of in plaats van de neuroloog bij patiënten met een hoge leeftijd, in combinatie met complexe, niet goed gereguleerde comorbiditeit op het terrein van de interne geneeskunde, polyfarmacie, psychiatrische comorbiditeit (delier, hallucinaties, psychose en depressie) en vallen.

Bij een patiënt met de ZvP met enkelvoudige problematiek gaat de voorkeur uit naar behandeling door een neuroloog, ongeacht de leeftijd van de patiënt.

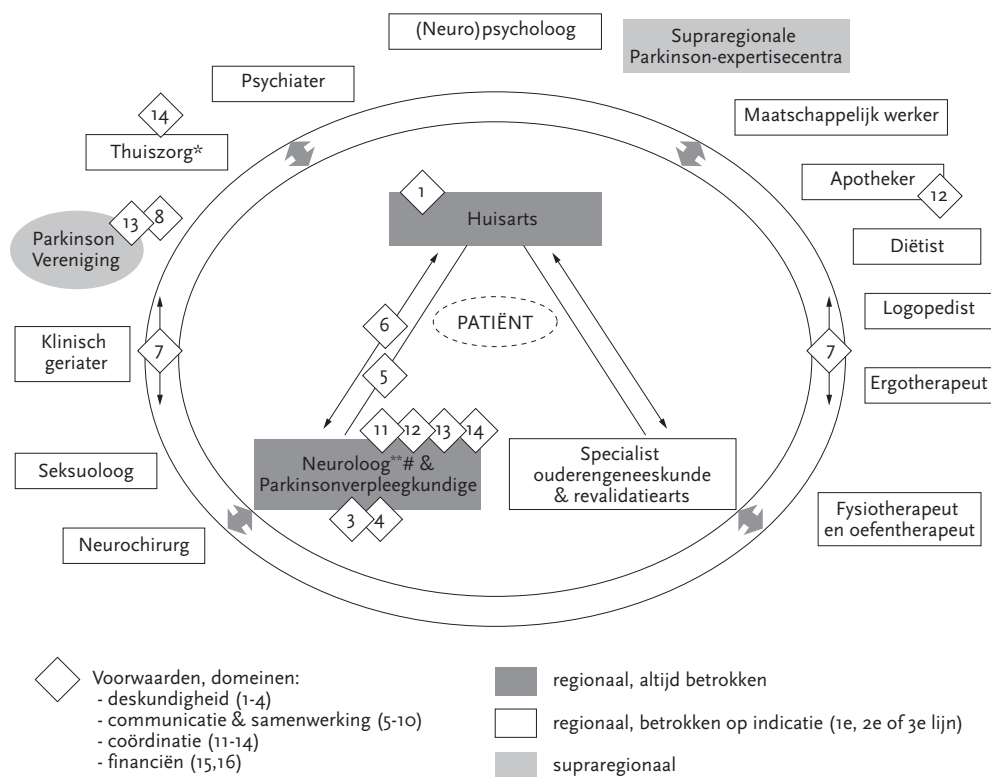
Figuur 4.1. Voorwaarden voor optimale organisatie van netwerkzorg bij de ZvP.



a) Idem wat betreft de specialist ouderengeneeskunde voor personen die in een verpleeghuis verblijven

b) Zo nodig, in specifieke situaties en in overleg met de neuroloog, door de revalidatiearts, specialist ouderengeneeskunde of de huisarts

Figuur 4.2. Model voor optimale organisatie van netwerkzorg bij de ZvP.



Hoofdverantwoordelijke in de medische behandeling zolang de patiënt thuis woont

* Huishoudelijke hulp, verzorging, verpleging

** De taakverdeling kan regionaal afwijken van dit generieke model. Zo kan bijvoorbeeld een klinisch geriater worden ingezet naast of in plaats van de neuroloog bij patiënten met een hoge leeftijd, in combinatie met complexe, niet goed gereguleerde comorbiditeit op het terrein van de interne geneeskunde, polyfarmacie, psychiatrische comorbiditeit en vallen

Algemene voorwaarden: 2 9 10 15 16

4.2. Uitgangsvragen en voorwaarden voor optimale organisatie van netwerkzorg bij de ziekte van Parkinson

4.2.1. Deskundigheid

Uitgangsvraag 1	Welke Parkinsonspecifieke deskundigheid dient een huisarts te hebben?
Evidentie	Geen
Overige overwegingen	De huisarts is het eerste aanspreekpunt voor patiënten met hun primaire gezondheidsvragen. Naast het bieden van diagnostische, therapeutische en preventieve medische zorg geeft de huisarts begeleiding en advies aan patiënten en hun omgeving. De vertrouwensrelatie met de patiënt is hierbij essentieel. De meeste huisartsen zien echter maar enkele patiënten met de ZvP in hun carrière. Hierdoor hebben zij vaak weinig ervaring in het herkennen van de eerste symptomen van de ZvP. De complexiteit en variatie aan mogelijke eerste motorische en niet-motorische symptomen en het gebrek aan Parkinsonspecifieke deskundigheid leiden dikwijls tot een late diagnose van de ZvP. In het verlengde hiervan kan het gebrek aan specifieke deskundigheid bij patiënten met al vastgestelde ziekte van Parkinson leiden tot een te late verwijzing naar de neuroloog als aanpassing van de behandeling noodzakelijk is. Daarnaast zijn veel huisartsen onvoldoende deskundig in het herkennen van nieuwe complicaties of symptomen bij progressie van de ziekte, waaronder het optreden van medicatiegerelateerde bijwerkingen. Voor personen die in een verpleeghuis verblijven (al dan niet gerelateerd aan de ZvP) is de specialist ouderengeneeskunde hoofverantwoordelijk voor de zorgverlening voor alle gezondheidsproblemen die gerelateerd zijn aan de ZvP, evenals voor andere gezondheidsvragen. Om die reden dient de specialist ouderengeneeskunde dezelfde Parkinsonspecifieke deskundigheid te hebben als de huisarts.

Aanbeveling 1

Alle huisartsen en specialisten ouderengeneeskunde dienen ten minste:

- a. de symptomen van het hypokinetisch-rigidesyndroom (tabel 4.1)²⁸ te kunnen herkennen, aangezien deze aanleiding geven tot verwijzing naar een neuroloog. De huisarts dient hierbij laagdrempelig door te verwijzen. Alle patiënten met één of meer van de beschreven symptomen dienen te worden doorverwezen naar een neuroloog (dit kan zowel een generalistisch werkzame neuroloog zijn als een in ZvP gespecialiseerde neuroloog);
- b. op de hoogte te zijn van stoornissen en beperkingen die frequent voorkomen bij patiënten met de ZvP, om patiënten hierover desgevraagd te kunnen informeren en onnodig onderzoek te voorkomen dan wel te verwijzen naar een neuroloog indien dit is geïndiceerd;
- c. bijwerkingen van medicatie en veranderingen in de effectiviteit van medicatie te kunnen herkennen die aanleiding geven voor patiënten een vervroegde controleafspraak bij de neuroloog te organiseren;
- d. op de hoogte te zijn van verwijscriteria naar andere instanties en hulpverleners.

Tabel 4.1. Redenen om patiënten met hypokinetisch-rigide verschijnselen te verwijzen.

Kenmerken die suggestief zijn voor de diagnose ziekte van Parkinson

- rusttremor;
- traag bewegen;
- stijfheid;
- asymmetrisch begin van de symptomen;

Kenmerken die kunnen voorkomen bij diverse vormen van atypisch parkinsonisme

- evidente houdingsinstabiliteit binnen drie jaar na ontstaan van de eerste symptomen;
 - tekenen van 'freezing' binnen drie jaar na ontstaan van de eerste symptomen;
 - hallucinaties binnen drie jaar na het ontstaan van de eerste symptomen, niet-medicatiegerelateerd;
 - dementie, optredend in het eerste jaar of voordat de motorische symptomen optreden;
 - supranucleaire blikparese;
 - ernstige autonome disfunctie, niet-medicatiegerelateerd.
-

Uitgangsvraag 2 Hoe wordt de deskundigheid van alle zorgverleners gewaarborgd, zonder regionale verschillen?

Evidentie Geen

Overige overwegingen Elke patiënt met de ZvP dient in zijn of haar eigen regio toegang te hebben tot optimale Parkinsonzorg, die wordt geleverd door onderling samenwerkende zorgverleners met Parkinsonspecifieke deskundigheid, waarbij landelijk dezelfde hoogwaardige zorg wordt geleverd.

In de perceptie van patiënten is de Parkinsonexpertise van zorgverleners niet altijd voldoende. Onderzoek heeft uitgewezen dat het merendeel van bijvoorbeeld de fysiotherapeuten, ergotherapeuten en logopedisten slechts enkele patiënten met de ZvP per jaar behandelen, geen Parkinsonspecifieke deskundigheid hebben en onbekend zijn met de (on)mogelijkheden van andere disciplines.⁴¹⁰ Naar verwachting geldt dit ook voor de overige zorgverleners die op indicatie kunnen worden betrokken. Ook de Parkinsonspecifieke deskundigheid van medisch specialisten verschilt, waardoor vertraging in de diagnostiek en suboptimale behandeling wordt veroorzaakt door de specialist met onvoldoende expertise op het gebied van de ziekte van Parkinson. Bovendien is niet in elk ziekenhuis een Parkinsonverpleegkundige aanwezig.

Behandelend neurologen die werkzaam zijn in algemene ziekenhuizen hebben incidenteel tot periodiek behoefte aan multidisciplinaire diagnostiek dan wel gespecialiseerde behandeling van hun patiënt in een supraregionaal Parkinsonexpertisecentrum. Dit geldt ook voor specialisten ouderengeneeskunde, indien zij de hoofdverantwoordelijkheid hebben voor het medisch beleid betreffende de ZvP.

Momenteel wordt in zeven universitair medische centra supra-regionale zorg geleverd. Daarnaast worden in twee algemene ziekenhuizen functioneel stereotactische operaties verricht, die daarmee een supraregionale functie betreffen (Medisch Spectrum Twente te Enschede en St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg). Wat betreft de realisatie van supraregionale Parkinson-expertisecentrum lijkt het huidige aantal van acht tot tien van dergelijke centra in Nederland voorlopig in de behoefte te voorzien. Om voor de patiënt goede toegankelijkheid tot een supra-regionaal Parkinson-expertisecentrum te waarborgen, is een goede geografische spreiding van deze centra belangrijk. Deze centra moeten op korte termijn, zowel poliklinisch als klinisch, patiënten met probleemsituaties die elders niet kunnen worden behandeld, kunnen zien en, indien nodig, opnemen.

Criteria waaraan zorgverleners met Parkinsonspecifieke deskundigheid en supraregionale Parkinson-expertisecentra dienen te voldoen, ontbreken. Daarnaast ontbreekt een afdoende financiering van de verleende (multidisciplinaire) zorg bij patiënten met de ZvP. Hiervoor zou een (netwerk) Diagnose Behandeling Combinatie (DBC) moeten worden ontwikkeld die recht doet aan de inspanningen van alle deelnemers aan deze multidisciplinaire zorg.

Aanbeveling 2-1a

Mensen met een verdenking op de ZvP dienen door de huisarts te worden verwezen naar een neuroloog voordat een behandeling wordt gestart. In deze fase is een verwijzing naar zowel een specialist met Parkinsonspecifieke deskundigheid (zie aanbeveling 2-1b 2) als naar een generalistisch werkzame neuroloog mogelijk. Verwijzing naar een specialist met Parkinsonspecifieke deskundigheid heeft als voordeel dat deze het diagnostische traject beter beheerst, maar een generalistisch werkzame neuroloog kan juist beter de brede differentiële diagnostiek van het hypokinetisch-rigidesyndroom overzien.

Aanbeveling 2-1b

Algemene ziekenhuizen moeten regionaal tot afspraken komen welke neurologen binnen de maatschap de Parkinsonzorg op zich willen nemen, zodat dit ook transparant voor de patiënten wordt. Het aldus kanaliseren van de Parkinsonzorg richting één of meer neurologen binnen de maatschap leidt tot een groter behandelvolume per neuroloog, waardoor de kennis en expertise toeneemt. De neurologen met specifieke expertise op het gebied van de ZvP moeten aan een aantal criteria voldoen (nader op te stellen, zie aanbeveling 2-2b) ten aanzien van ervaring en omvang van de patiëntenpopulatie. Zij dienen nauw samen te werken met een ter plekke aanwezige Parkinsonverpleegkundige die de zorg voor de patiënt met de ZvP coördineert (zie uitgangsvraag 11). Bovendien moeten ze functioneren binnen een regionaal netwerk van zorgverleners met Parkinsonspecifieke deskundigheid die op indicatie betrokken kunnen worden bij de Parkinsonzorg (zie uitgangsvraag 7).*

* Iedere neuroloog mag de zorg voor patiënten met de ZvP op zich nemen. Echter, indien een bepaalde complexiteit optreedt, moet iedere neuroloog zich bewust zijn van de aanwezigheid van zorgverleners met Parkinsonspecifieke deskundigheid.

Aanbeveling 2-2a

In het adherentiegebied van een ziekenhuis waar een neuroloog werkzaam is met expertise op het gebied van ZvP (zie aanbeveling 2-1) dient een netwerk aanwezig te zijn bestaande uit zorgverleners met Parkinsonspecifieke deskundigheid (zie uitgangsvraag 7). Voor dit netwerk wordt per zorgverlengroep een beperkt aantal gemotiveerde en specifiek opgeleide zorgverleners geselecteerd, afgestemd op het aantal te verwachten patiënten met de ZvP in het betreffende gebied. Deze zorgverleners dienen Parkinsonspecifieke deskundigheid te bezitten en nauw met elkaar samen te werken in een vooraf vast te stellen verband en frequentie.

In dit netwerk participeren ook één of meer verpleeghuizen of revalidatiecentra met een multidisciplinair team met speciale expertise op het gebied van de ZvP (het aantal centra dient te zijn afgestemd op het te verwachten aantal patiënten). De expertise betreft consultatie, behandeling in eerste lijn, dagbehandeling en intramurale zorg die vooral gericht is op het eindstadium van de ZvP (*Hoehn en Yahr*-stadium 5).

Aanbeveling 2-2b	Een onafhankelijke werkgroep dient in overleg met beroepsverenigingen en de Nederlandse Werkgroep voor Bewegingsstoornissen (sectie van de NVN), criteria op te stellen waaraan de betrokken zorgverleners (per discipline) dienen te voldoen. Hierbij dient tenminste te worden omschreven: de noodzakelijke scholing en continue nascholing; • de vereiste competenties; • het minimaal aantal patiënten met de ZvP dat per jaar wordt behandeld; • de wijze van samenwerking binnen het netwerk; • de bekendheid met verwijzindicaties voor de overige zorgverleners; • de kwaliteitswaarborging hiervan. Daarnaast dient een onafhankelijk werkgroep in overleg met beroepsverenigingen en de Nederlandse Werkgroep voor Bewegingsstoornissen, criteria op te stellen over de grootte van de regionale netwerken.
Aanbeveling 2-3a	Landelijk dienen met een goede regionale spreiding ten minste acht tot tien supraregionale Parkinson-expertisecentra aanwezig te zijn waarnaar patiënten met de ZvP periodiek of op indicatie kunnen worden verwezen door hun neuroloog (of specialist oudergeneeskunde, indien deze medisch hoofdverantwoordelijk geworden is) voor multidisciplinaire diagnostiek of gespecialiseerde behandeling zoals neurochirurgie. Na het consult gaan patiënten met een behandeladvies terug naar de eigen neuroloog en de overige zorgverleners in de eigen regio.
Aanbeveling 2-3b	Een onafhankelijke werkgroep dient in overleg met beroepsverenigingen en de Nederlandse Werkgroep voor Bewegingsstoornissen criteria op te stellen waaraan supraregionale Parkinson-expertisecentra dienen te voldoen. Hierbij dienen minimaal te worden omschreven: • de noodzakelijke scholing en continue nascholing; • de vereiste competenties; • de beschikbare tijd per patiënt; • welke disciplines minimaal betrokken zijn; • de kwaliteitswaarborging hiervan.

Uitgangsvraag 3	Hoe wordt voorkomen dat psychosociale problemen onderbelicht raken?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Veel patiënten met de ZvP en hun partners ervaren psychosociale problemen gerelateerd aan de ZvP. Deze worden vaak niet onderkend. Een knelpunt in het herkennen van psychosociale problemen is het gebrek aan kennis, vaardigheden, aandacht of onduidelijkheid over de verantwoordelijkheden. Bovendien is onduidelijk welke zorgverlener welke psychosociale begeleiding het best kan geven. Tot slot worden niet alle psychosociale behandelingen en interventies ter bevordering van zelfmanagement zoals het PEPP, vergoed.
Aanbeveling 3-1	De Parkinsonverpleegkundige coördineert de zorg in nauwe samenwerking met de neuroloog en heeft de taak psychosociale problemen bij patiënt en partner tijdig te herkennen. Hierbij valt te denken aan het omgaan met spanning, schuldgevoelens, problemen met ziekteacceptatie, het verdwijnen van de gelijkwaardigheid van partners (inclusief verstoorde seksualiteit), stemmingsproblematiek (die vanaf het begin aanwezig kan zijn) verslavingsproblematiek, schaamtevol gedrag en angst voor medicatie. Daarbij bespreekt de Parkinsonverpleegkundige de verschillende mogelijkheden van verwijzing naar zorgverleners met de patiënt, gebaseerd op de indicaties voor verwijzing naar de verschillende disciplines die zijn betrokken bij psychosociale begeleiding zoals omschreven in deze richtlijn (zie uitgangsvraag 7).
Aanbeveling 3-2	Alle zorgverleners moeten alert zijn op het bestaan van psychosociale problematiek bij de patiënt en diens partner en dienen dit naar de Parkinsonverpleegkundige te communiceren.
Uitgangsvraag 4	Hoe wordt gewaarborgd dat perioperatieve zorg, al dan niet voor Parkinsongerelateerde aandoeningen, optimaal is?
Evidentie	Niet gezocht

Overige overwelingen

Bij een operatie van een patiënt met de ZvP, in het bijzonder wanneer de operatie dient ter verlichting van niet aan Parkinson gerelateerde aandoeningen, vindt vaak geen overleg met de behandelend neuroloog plaats over zaken als het aanpassen of tijdelijk stoppen van medicatie. Hierdoor kunnen patiënten in ernstige *off*-episoden komen of in een psychose raken. In zeldzame gevallen kan het abrupt staken van de medicatie leiden tot een maligne neurolepticasyndroom. Bovendien kan eiwitrijke sondevoeding de werkzaamheid van dopaminerge medicatie verminderen.

In het ERAS-programma (*Enhanced Recovery After Surgery*) worden zorgelementen rond een grote buikoperatie aangepast met als doel de conditie van patiënten voor en na een operatie te verbeteren. De ervaringen met het ERAS-programma zijn positief gebleken. Een dergelijk programma voor perioperatieve zorg bij patiënten met de ZvP ontbreekt. Het ERAS-programma kan als voorbeeld dienen bij het opstellen van een dergelijk programma voor patiënten met de ZvP.

Aanbeveling 4

Een onafhankelijke werkgroep waarin ook een anesthesist plaatsneemt, dient in een vervolgtraject een protocol voor perioperatieve zorg bij Parkinsonpatiënten te ontwikkelen, zowel voor aan Parkinson gerelateerde (neuro)chirurgische ingrepen als voor niet aan Parkinson gerelateerde operaties.

Dit protocol dient minimaal te beschrijven:

- preoperatieve voorbereiding en screening;
- aan te passen medicatie (in overleg met behandelend neuroloog), met speciale aandacht voor parenterale toediening van medicatie in de postoperatieve fase waarin de patiënt niet zelfstandig kan slikken;
- voeding en postoperatief regime;
- omgaan met angst van de patiënt;
- in te schakelen disciplines (bijvoorbeeld klinisch geriater);
- tijdspad.

Totdat het protocol voor perioperatieve zorg actief is, dient te worden overlegd met de behandelend neuroloog.

4.2.2. Communicatie en samenwerking

Uitgangsvraag 5	Binnen welke periode dient een patiënt door de neuroloog te worden gezien na verwijzing door een huisarts?
Overige overwegingen	Om optimale netwerkzorg te waarborgen, dienen landelijke afspraken te worden gemaakt over de wachttijden van de neuroloog voor patiënten met verdenking op de ZvP (diagnosestelling).
Aanbeveling 5	Na verwijzing door de huisarts vanwege verdenking op de ZvP dienen patiënten binnen zes weken door een neuroloog te worden gezien (conform de NICE-richtlijn). Bij (sub)acute problematiek is de huisarts het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. Deze kan desgewenst met medisch specialisten (telefonisch) overleg plegen, zodat de patiënt indien nodig zo snel mogelijk door de juiste specialist wordt gezien.
Uitgangsvraag 6	Wat zijn de taken en verantwoordelijkheden van de zorgverleners die altijd betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt met de ziekte van Parkinson?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	De huisarts, neuroloog en Parkinsonverpleegkundige zijn altijd betrokken bij de zorg voor de patiënt met de ZvP. In overleg met de neuroloog kan hiervan worden afgeweken en ligt de medische hoofdverantwoordelijkheid bij de specialist ouderengeneeskunde of de revalidatiearts (bij langdurig intramuraal verblijvende patiënten of thuiswonende patiënten die vanwege complexe problematiek somatische dagbehandeling krijgen) of bij de huisarts (bij patiënten in de eindfase die alleen behandeling in de thuissituatie wensen).

1) De huisarts is het eerste aanspreekpunt voor patiënten met hun primaire gezondheidsvragen en heeft daarom een centrale rol bij verwijzing naar andere eerste- en tweedelijnszorg. Naast het bieden van diagnostische, therapeutische en preventieve medische zorg zorgt de huisarts voor begeleiding en advies aan patiënten en hun omgeving tijdens en na hun ziekte. De vertrouwensrelatie met de patiënt is hierbij essentieel. Gezien het chronische karakter van de ZvP dient de huisarts altijd betrokken te zijn bij de zorg van de patiënt met de ZvP. Ook moet de huisarts altijd aandacht hebben voor de partners van patiënten met de ZvP, omdat bekend is dat veel van hen onder grote druk staan.

2) De ZvP is een complexe, chronisch-progressieve neurologische aandoening. De neuroloog met expertise op het gebied van ZvP is daarom vanaf de diagnosestelling hoofdvantwoordelijk voor de medische behandeling van gezondheidsproblemen die zijn gerelateerd aan de ZvP. Deze dient daarvoor voldoende tijd per consult te reserveren en ervoor te zorgen dat de patiënt, afhankelijk van de complexiteit, voldoende vaak door de neuroloog wordt gezien.

3) De Parkinsonverpleegkundige werkt nauw samen met de neuroloog met Parkinsonspecifieke deskundigheid. De neuroloog heeft per controleafspraak vaak slechts beperkte tijd beschikbaar. Vanwege de complexiteit van de aandoening is het efficiënt als de Parkinsonverpleegkundige alvast op diverse probleemgebieden een eerste inventarisatie doet, zodat de neuroloog met Parkinsonspecifieke deskundigheid daarna gericht advies kan geven en het beleid kan bepalen. Doordat de Parkinsonverpleegkundige een ondersteunende rol heeft in het management van symptomen en medicatie, en daarnaast begeleiding biedt aan en de zorg coördineert van patiënten met de ZvP, signaleert de Parkinsonverpleegkundige tijdig of er veranderingen in de hulpvraag, zorg- of informatiebehoefte optreden. De Parkinsonverpleegkundige signaleert daarnaast psychosociale problematiek en fungeert als zorgcoördinator tussen alle betrokken zorgverleners bij een individuele patiënt. Hierdoor wordt gewaarborgd dat de patiënt met de ZvP zorg krijgt die optimaal is afgestemd op zijn of haar situatie.

4) Wanneer sprake is van complexe ADL-problematiek, al of niet in combinatie met depressieve of cognitieve problematiek, moet de revalidatiearts of de specialist ouderengeneeskunde bij de zorg zijn betrokken. In de regel zal het vaak zo zijn dat de revalidatiearts met ondersteuning van een multidisciplinair team vooral optreedt bij jongere patiënten met ADL, HDL en participatieproblemen. De specialist ouderengeneeskunde eveneens met ondersteuning van een multidisciplinair team, zal hierbij vooral optreden bij (al dan niet dementerende) oudere patiënten met participatieproblemen.

5) Hoewel goede getallen ontbreken, bestaat de indruk dat veel patiënten in de eindfase van de ZvP in aanmerking komen voor palliatieve zorg. De huisarts kan betrokken zijn bij het verlenen van deze palliatieve zorg, alleen of in samenwerking met de specialist ouderengeneeskunde en waar mogelijk met een regionaal palliatief team. Bij het verlenen van palliatieve zorg kan de huisarts die geen Parkinsonspecifieke deskundigheid bezit, indien noodzakelijk, een in ouderenzorg of palliatieve zorg gespecialiseerde huisarts in de regio consulteren (NHG-kaderopleiding Ouderengeneeskunde of Palliatieve zorg).

- Aanbeveling 6-1 De zorgverleners die altijd dienen te zijn betrokken bij de zorg voor de patiënt met de ZvP zijn:
1. huisarts;
 2. neuroloog met expertise op het gebied van ZvP;
 3. Parkinsonverpleegkundige
- Aanbeveling 6-2 Ad 1. De taken en verantwoordelijkheden van de huisarts zijn:
- a. bij verdenking op de ZvP (zie aanbeveling 1-1, *tabel 1*) dient de huisarts de patiënt te verwijzen naar een neuroloog met expertise op het gebied van ZvP in de regio waar de patiënt woonachtig is;

- b. vanwege het chronisch progressieve karakter van de ziekte blijft de huisarts betrokken bij het ziekteproces en begeleidt als zodanig de patiënt en diens partner. Hierbij dient de huisarts speciale aandacht te besteden aan cognitieve, psychosociale en seksuele problematiek, slaapproblemen, bijwerkingen van de medicatie en psychische en fysieke belasting van de partner. De huisarts heeft in samenwerking met de apotheker mede een rol bij het bevorderen van therapietrouw van de patiënt. Bij essentiële veranderingen van stoornissen, beperkingen en participatie dan wel responsfluctuaties bij het gebruik van Parkinsonmedicatie, informeert de huisarts de neuroloog en de Parkinsonverpleegkundige. Daarnaast stimuleert de huisarts indien daartoe noodzaak is een vervroegde controleafspraak en eventuele doorverwijzing naar instanties en hulpverleners;
- c. in de eindfase van de ZvP kan de huisarts in samenwerking met de specialist ouderengeneeskunde en waar mogelijk een regionaal palliatief team, betrokken zijn bij het verlenen van palliatieve zorg. Bij het verlenen van palliatieve zorg kan de huisarts die geen Parkinsonspecifieke deskundigheid bezit indien noodzakelijk een in ouderenzorg of palliatieve zorg gespecialiseerde huisarts in de regio consulteren (NHG-kaderopleiding Ouderengeneeskunde of Palliatieve zorg).

Aanbeveling 6-3

Ad 2. De taken en verantwoordelijkheden van de neuroloog zijn:

- a. het stellen van de juiste diagnose. Bij het meedelen van de diagnose zorgt de neuroloog dat er voldoende tijd en aandacht wordt besteed aan de betekenis en de gevolgen van de diagnose voor de patiënt en de omgeving;

- b. vanaf het moment dat de diagnose wordt gesteld, is de neuroloog de hoofdverantwoordelijke in de zorgverlening voor gezondheidsproblemen die gerelateerd zijn aan de ZvP. In specifieke omstandigheden dient echter de hoofdverantwoordelijkheid in de zorgverlening in overleg met de neuroloog te worden overgedragen. Bij patiënten die langdurig intramuraal verblijven, dient de verantwoordelijkheid van zorg bij de intramurale instelling te liggen. Als de patiënt in een verpleeghuis verblijft, of thuiswonend is maar vanwege complexe problematiek somatische dagbehandeling krijgt, is de specialist ouderengeneeskunde de hoofdverantwoordelijke zorgverlener. Hetzelfde geldt voor de revalidatiearts bij patiënten die langdurig in een revalidatiecentrum verblijven. Indien de patiënt in de eindfase alleen behandeling in de thuissituatie wenst en geen (poli)klinische behandeling meer wil, is de huisarts de hoofdverantwoordelijke zorgverlener.
- c. Bij patiënten die de diagnose ZvP hebben gekregen, maar die nog geen medicamenteuze behandeling ontvangen, dient elke zes tot 12 maanden een controleafspraak te worden gemaakt om de diagnose te heroverwegen en de noodzaak tot starten van medicamenteuze behandeling te overwegen (conform de NICE-richtlijn). Voor dit consult moet voldoende tijd beschikbaar zijn waarbij als vuistregel minimaal 15 minuten moet worden gesteld, omdat anders de diverse problematiek niet in zijn geheel aan de orde kan komen.
- d. Bij patiënten die wel medicamenteus worden behandeld voor de ZvP, maar die nog geen responsfluctuaties hebben ontwikkeld, dient afhankelijk van de complexiteit regelmatig een controleafspraak plaats te vinden om de respons op de medicatie, de dosis en de diagnose te heroverwegen (conform de NICE-richtlijn). De frequentie van dit consult is minimaal één maal per jaar. Indien een patiënt responsfluctuaties heeft of uitgebreide comorbiditeit dient minstens driemaal per jaar een controleafspraak plaats te vinden. Voor dit consult moet voldoende tijd beschikbaar zijn waarbij als vuistregel minimaal 15 minuten moet worden gesteld (idem 6-3.c).
- e. Het verschaffen van informatie over de vergoeding van medicatie, zodat patiënten bij een verschil in vergoeding tussen de mogelijke medicijnen kunnen meebeslissen welke medicamenteuze behandeling wordt voorgeschreven.

- f. Nauw samenwerken met een ter plaatse aanwezige Parkinsonverpleegkundige zodat zorgcoördinatie wordt gewaarborgd (zie aanbeveling 6-4).
- g. Het informeren van de huisarts en de Parkinsonverpleegkundige bij het starten van of aanpassen van de medische behandeling en het signaleren van essentiële veranderingen van stoornissen, beperkingen en participatie.
- h. Het informeren van de bedrijfsarts.
- i. De patiënt attenderen op de procedure met betrekking tot afgifte en verlenging van het rijbewijs. De primaire verantwoordelijkheid voor het juist omgaan met deze procedure zoals die door het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR) wordt gehanteerd, ligt echter bij de patiënt. Voor patiënten met cognitieve stoornissen kan ondersteuning worden aangeboden door bijvoorbeeld de huisarts of de Parkinsonverpleegkundige.

Aanbeveling 6-4

Ad 3. De taken en verantwoordelijkheden van de Parkinsonverpleegkundige zijn (conform NICE-richtlijn):

- a. Specifieke verpleegkundige taken, bijvoorbeeld:
 - management van symptomen: signaleren van veranderingen en detectie van nieuwe complicaties, zoals urine-retentie na spontane mictie, of orthostatische hypotensie als bijwerking van de Parkinsonmedicatie;
 - het bieden van uitleg, begeleiding, ondersteuning en advies;
 - tijdig inschatten van (verandering in) informatiebehoefte van de patiënt en diens partner;
 - bieden van informatie, scholing en ondersteuning aan huis, in klinieken en ziekenhuizen;
 - substitutie van taken van de neuroloog, in onderling overleg, bijvoorbeeld:
 - management van medicatie: kleine aanpassingen in het bestaande medicatieregime in overleg met de neuroloog, binnen vooraf afgesproken marges; signaleren van veranderingen; inventarisatie van complexe responsefluctuaties. Hierbij moet ook proactief aandacht worden besteed aan bijwerkingen, zoals impulscontrolestoornissen (gok-, seks-, koop- en medicatieverslaving) (Effectiviteit van de Parkinsonverpleegkundige zorg);
 - Inventarisatie van het valrisico.

b. Zorgcoördinatie*:

- communicatie met de patiënt en diens partner;
- frequente communicatie met de neuroloog, huisarts en overige betrokken zorgverleners;
- continue ondersteuning waarbij de Parkinsonverpleegkundige zich ervan vergewist dat de patiënt, indien dit nodig wordt bevonden, thuis wordt bezocht (in geval van palliatieve zorg wordt deze ondersteuning overgedragen aan de huisarts);
- tijdig inschatten van (verandering in) de zorgbehoefte met aandacht voor cognitieve, psychosociale en seksuele en stemmingsproblematiek (die vanaf het begin aanwezig kan zijn), evenals bijwerkingen van medicatie en neurochirurgische ingrepen;
- opstellen zorgplan met patiënt (en diens partner) waarin betrokken zorgverleners zich kunnen vinden;
- aanbrengen van samenhang in het zorgplan;
- bewaking van de uitvoering van het zorgplan en evaluatie van het zorgplan;
- overbelasting van de patiënt en diens partner tijdig signaleren;
- tijdig signaleren van verandering van de hulpvraag;
- *patiënt empowerment* optimaliseren: het mede erop toezien dat de patiënt actief wordt betrokken bij het eigen ziekteproces als volwaardig deelnemer binnen het zorgproces;
- informeren over de gevolgen van de ZvP voor de rijvaardigheid en de patiënt attenderen op de procedure voor afgifte en verlenging van het rijbewijs. De primaire verantwoordelijkheid voor het juist omgaan met deze procedure zoals die door het CBR gehanteerd wordt, ligt echter bij de patiënt.
- coördinatie van de indicatiestelling voor het verlenen van thuiszorg en opname in het verpleeghuis (idem aanbeveling 14)

* Indien de Parkinsonverpleegkundige niet optreedt als zorgcoördinator worden alle taken betreffende de zorgcoördinatie (planning en communicatie) overgenomen door de zorgverlener die in dat geval optreedt als zorgcoördinator. De Parkinsonverpleegkundige beperkt zich in dat geval tot de verpleegkundige en mogelijk medische taken.

Uitgangsvraag 7	Welke zorgverleners dienen op indicatie te worden betrokken bij de zorg voor de patiënt met de ziekte van Parkinson en wat zijn de indicaties voor een verwijzing?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	De ZvP is een complexe en progressieve neurologische aandoening met een veelheid aan stoornissen (bewegingsstoornissen, cognitieve en andere mentale stoornissen zoals angst en depressie, pijn, sensorische stoornissen, stoornissen van de spijsvertering, urogenitale systeem, hart- en bloedvaten en ademhalingsstelsel, autonome functiestoornissen, slaapstoornissen en stem- en spraakstoornissen), met beperkingen in activiteiten en participatieproblemen als gevolg. Zelfs met optimale medicatie blijven stoornissen, beperkingen en participatieproblemen bestaan. Om die reden kan een breed scala aan zorgverleners op indicatie zijn betrokken bij de zorg. Of een zorgverlener wordt betrokken, is afhankelijk van de aanwezigheid en de ernst van specifieke stoornissen, beperkingen, participatieproblemen, de hulpvraag van de patiënt en partner en de mogelijkheden van de zorgverlener. In het huidige model is er een vaste groep van zorgverleners die altijd bij de patiënt betrokken zijn (huisarts, neuroloog en Parkinsonverpleegkundige) en daarnaast is er een groep van zorgverleners die op indicatie bij deze zorg zijn betrokken. De rol van deze zorgverleners kan regionale verschillen en overlap vertonen.
Aanbeveling 7	Zorgverleners die op indicatie betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt met de ZvP zijn (in alfabetische volgorde): 1. apotheker; 2. diëtist; 3. ergotherapeut; 4. fysiotherapeut; 5. klinisch geriater; 6. logopedist; 7. maatschappelijk werker; 8. neurochirurg; 9. opticien en oogarts; 10. psychiater; 11. GZ-psycholoog; 12. revalidatiearts; 13. seksuoloog; 14. specialist ouderengeneeskunde (voorheen verlegghuisarts); 15. thuiszorgmedewerkers; 16. uroloog.

Uitgangsvraag 7-1	Wat zijn de indicaties voor het betrekken van een apotheker bij de zorg?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Na prescriptie (initiatie en aanpassing) door de neuroloog verschaft de apotheker de voorgeschreven medicatie. Interacties met andere medicatie (ook niet-Parkinsonmedicatie en contra-indicaties zijn bekende knelpunten en risico's van Parkinsonmedicatie, waarbij de apotheker een voortrekkersrol kan spelen. Het is bekend dat ook bij patiënten met de ZvP de therapietrouw niet optimaal is, terwijl veel patiënten met de ZvP juist afhankelijk zijn van een goede inname van de medicatie. Ook hierbij speelt de apotheker een belangrijke rol, bijvoorbeeld met medicatiedozen, piepers en Baxterverpakkingen.
Aanbeveling 7-1	Indicaties voor het betrekken van een apotheker bij de zorg zijn: 1. verstrekking van medicatie; 2. coördinatie van de medicatieverschaffing; 3. controleren van mogelijke interacties van de gebruikte medicatie (inclusief de niet-Parkinsonmedicatie), waarbij bij problemen altijd overleg met de neuroloog moet plaatsvinden; 4. effectueren van therapietrouwbevorderende maatregelen, zoals medicatiedozen, piepers en Baxterverpakkingen.

Uitgangsvraag 7-2	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een diëtist?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Gewichtsverlies is een probleem bij veel patiënten met de ZvP. Voor een deel is dit een onderdeel van de ziekte, voor een deel kan het samenhangen met de aanwezigheid van dyskinesieën. Veel patiënten met de ZvP hebben last van obstipatie, dat deels kan worden veroorzaakt door een verminderd activiteitsniveau. Veelgebruikte voedingssupplementen kunnen, evenals eiwitrijke voeding, een negatief effect hebben op de werkzaamheid van de medicatie. Specifieke bestanddelen van voeding zoals calcium kunnen een negatief effect hebben op werkzaamheid van de medicatie wanneer deze tegelijk met de medicatie worden ingenomen. De patiënt dient hierover advies te krijgen. Een praktisch advies is levodopa in te nemen minimaal één uur voor of na de maaltijden met bijvoorbeeld water, sap of appelmoes. Ook het verlagen van de netto eiwitintake over de dag kan leiden tot een verbeterde <i>bioavailability</i> en daarmee hogere effectiviteit van levodopa.
Aanbeveling 7-2	Indicaties voor verwijzing naar een diëtist zijn: 1. aanwezigheid van (risico op) gewichtsverlies (>5% in één maand of >10% in zes maanden) en ondervoeding; 2. het verstrekken van dieetadvies over de inname en werkzaamheid van medicatie, inclusief het bestrijden van responsfluctuaties die vermoedelijk samenhangen met het voedingspatroon en die niet verbeteren na eenvoudige adviezen door de behandelend arts/Parkinsonverpleegkundige; 3. het verstrekken van advies over voeding in een postoperatief regime (zie ook aanbeveling 4); 4. het verstrekken van voedingsadviezen bij dysfagie; 5. obstipatie die niet alleen het gevolg is van een verminderd activiteitsniveau. Indien obstipatie wel het gevolg is van enkel een verminderd activiteitsniveau vindt verwijzing naar de fysiotherapeut plaats.

Uitgangsvraag 7-3	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een ergotherapeut?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Conform de richtlijn ' <i>Ergotherapie bij de ziekte van Parkinson</i> ', een richtlijn van Ergotherapie Nederland'. ³⁵⁴
Aanbeveling 7-3	Ergotherapie bij de ZvP is geïndiceerd bij hulpvragen op de volgende terreinen: 1. De patiënt ervaart beperkingen in activiteiten of participatieproblemen in één of meer van de volgende domeinen: a. Wonen: persoonlijke verzorging, functionele mobiliteit in- en buitenshuis, huishouden, zorg voor gezinsleden en huisdieren b. Werken: betaald en onbetaald werk c. Vrije tijdsbesteding: hobby's, uitgaan en sociale contacten 2. De partner ervaart problemen bij het begeleiden of verzorgen van de patiënt bij dagelijkse activiteiten (kan een aparte indicatie zijn op naam van de partner); 3. De verwijzer heeft vragen over de veiligheid en zelfstandigheid van de patiënt in de uitvoering van dagelijkse activiteiten. Deze problemen treden bijvoorbeeld op ten gevolge van beperkte fijne motoriek, valrisico, vermoeidheid, responsefluctuaties, cognitieve stoornissen of belemmerende omgevingsfactoren;

Uitgangsvraag 7-4	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar fysiotherapie of oefentherapie Cesar of Mensendieck?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Conform de NICE-richtlijn ' <i>Parkinson's disease</i> ', ⁸ de richtlijn van het KNGF ' <i>Ziekte van Parkinson</i> ' ³⁴⁵ en de richtlijnen van de VvCOM ' <i>Ziekte van Parkinson</i> ' ^{346;347} . Betreffende de ZvP is de Parkinsonspecifieke deskundigheid van de therapeut van belang, niet de afgeronde opleiding Fysiotherapie, Cesar of Mensendieck.

Aanbeveling 7-4	Indicaties voor verwijzing naar fysiotherapie, oefentherapie Cesar of Mensendieck zijn aanwezigheid van: 1. (risico op) een verminderd activiteitsniveau; 2. angst om te bewegen of te vallen; 3. beperkingen in de uitvoer van transfers, zoals opstaan en omrollen; 4. beperkingen in het lopen, inclusief freezing; 5. balansproblemen, inclusief vallen; 6. een afwijkende lichaamshouding welke beperkingen of (nek- of schouder)pijn tot gevolg heeft; 7. (risico op) achteruitgang van de vitale functies, decubitus (m.n. in bed en rolstoel) of contracturen.
---------------------------	---

Uitgangsvraag 7-5	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een klinisch geriater?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Veel patiënten met de ZvP hebben een hoge leeftijd en daarmee risico op complexe comorbiditeit, of hebben te maken met complexe polyfarmacie. Bij deze patiënten kan een indicatie bestaan voor verwijzing naar een klinisch geriater. De rol van de klinisch geriater bij de multidisciplinaire behandeling van patiënten met de ZvP kan variëren al naar gelang het stadium van de ziekte en de regionale organisatie van de zorg.
Aanbeveling 7-5	Indicatie voor verwijzing naar een klinisch geriater is de aanwezigheid van een hoge leeftijd in combinatie met complexe, niet goed gereguleerde comorbiditeit op het terrein van de interne geneeskunde, psychiatrie, vallen of polyfarmacie. Dit geldt voornamelijk bij kwetsbare oudere patiënten met de ZvP. Bij een patiënt met de ZvP met enkelvoudige problematiek gaat de voorkeur uit naar behandeling door een neuroloog ongeacht de leeftijd van de patiënt. Bij geriatische patiënten met complexe comorbiditeit die medische zorg nodig hebben voor een val, valincidenten hebben over het voorgaand jaar of stoornissen of beperkingen vertonen bij het lopen of het handhaven van de balans, dient het betrekken van een klinisch geriater als medebehandelaar binnen het multidisciplinair team te worden overwogen.

Uitgangsvraag 7-6	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een logopedist?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Conform de richtlijn <i>'Logopedie bij de ziekte van Parkinson'</i> van de NVLF. ³⁵⁶
Aanbeveling 7-6	Indicaties voor verwijzing naar een logopedist zijn: 1. aanwezigheid van beperkingen in de spraak of communicatie; 2. aanwezigheid van beperkingen met het slikken (met als mogelijk gevolg kwijlen) of problemen met eten/drinken door slikstoornissen (met als mogelijk gevolg een aspiratiepneumonie of gewichtsverlies); 3. noodzaak tot advies en gebruik van hulpmiddelen ten bate van de communicatie.

Uitgangsvraag 7-7	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een maatschappelijk werker?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	De ZvP kan voor de patiënt en diens omgeving van grote invloed zijn op het sociaal en maatschappelijk functioneren, waarbij onder meer problemen op psychosociaal terrein en problemen in de draagkracht, ziekteverwerking en dagbesteding kunnen optreden. Daarnaast kunnen de patiënten begeleiding nodig hebben bij het omgaan met aanvragen, wet- en regelgeving.
Aanbeveling 7-7	Indicaties voor verwijzing naar een maatschappelijk werker zijn: 1. aanwezigheid van psychosociale problemen, zoals coping en problemen in de dagbesteding; 2. aanwezigheid van problemen in de draagkracht van de partner op zowel psychisch als financieel gebied; 3. aanwezigheid van problemen in de ziekteverwerking; 4. aanwezigheid van problemen in de omgang met de partner; 5. verlies van een zinvolle dagbesteding; 6. noodzaak tot informatie over en begeleiding bij omgaan met aanvragen, wet- en regelgeving.

Uitgangsvraag 7-8	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een neurochirurg?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Ondanks, en soms ten gevolge van optimale medicatie houden patiënten met de ZvP functiestoornissen met beperkingen en participatieproblemen tot gevolg. Neurochirurgische behandeling kan worden overwogen bij patiënten die nog altijd levodopa-responsief zijn, maar die te maken hebben met ernstige motorische verschijnselen en complicaties die niet reageren op verder optimaliseren van de medicatie. Deze patiënten mogen geen depressie of dementie hebben. Het is belangrijk dat de behandelend neuroloog de patiënt uitvoerig uitleg geeft over deze behandelingsmodaliteit en kennis heeft van de indicaties voor verwijzing. Indien de patiënt na deze uitleg een eventuele neurochirurgische behandeling wenst, vindt verwijzing naar de neurochirurg plaats.
Aanbeveling 7-8	Indicaties voor verwijzing door de neuroloog naar een neurochirurg zijn: Bilaterale stimulatie van de nucleus subthalamicus dient door de behandelend neuroloog en neurochirurg te worden overwogen bij patiënten met de ZvP met de volgende kenmerken: • latere stadia van idiopathische ZvP; • duidelijke reductie van de <i>off</i>-gerelateerde symptomen met levodopa (niet noodzakelijkerwijs voor tremor); • ernstige responsfluctuaties of dyskinesieën ondanks optimale aanpassing van de Parkinsonmedicatie; • ZvP met een therapieresistente tremor; • patiënt heeft na uitvoerige voorlichting de wens eventueel te worden geopereerd (conform de NICE-richtlijn).

Uitgangsvraag 7-9	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een opticien of oogarts?
Evidentie	Niet gezocht
Overige over- wegingen	Er zijn veel redenen waarom patiënten met ZvP een slechte visus of oogmotoriek kunnen hebben. Voor een deel wordt dit veroorzaakt door de ziekte zelf, voor een deel door de medicatie en voor een deel door leeftijdsgerelateerde comorbiditeit. Een voorbeeld is het gebruik van anticholinergica die de oogboldruk kunnen verhogen en het ontstaan van een glaucoom in de hand kunnen werken. Mensen bij wie in de familie glaucoom voorkomt, dienen hierop bedacht te zijn en hun oogboldruk voor het begin van de behandeling bij de oogarts te laten controleren. De oogarts zal dan zo nodig tijdens de behandeling de oogboldruk in de gaten blijven houden. Andere voorbeelden van visusstoornissen zijn problemen met het accommoderen, dubbelbeelden en het verminderde zien van contrast. Ook kunnen patiënten met de ZvP onscherp zien als gevolg van een afwijking van de brekende media van het oog; hiervoor kan een opticien vaak uitkomst bieden. Daarbij kan er ook een stoornis in de geconjugeerde oculomotoriek optreden. Hiervoor kan de opticien meestal geen oplossing bieden. Voor patiënten met de ZvP zijn stoornissen in de visus of oogmotoriek extra beperkend omdat zij de motorische beperkingen van de ZvP deels kunnen compenseren door goed naar de omgeving te kijken. Stoornissen in de visus of oogmotoriek kunnen daarom leiden tot extra beperkingen en complicaties waaronder bijvoorbeeld een verhoging van het valrisico.
Aanbeveling 7-9a	De indicatie voor verwijzing naar een opticien is visusproblemen, waarschijnlijk berustend op een afwijking van de brekende media van het oog.
Aanbeveling 7-9b	Indicaties voor verwijzing naar een oogarts zijn: 1. visusklachten berustend op een afwijking van de brekende media van het oog, waarvoor de opticien geen afdoende behandeling kan geven; 2. prescriptie van anticholinergica en aanwezigheid van glaucoom (in de familie); 3. visusklachten met een verdenking op oculomotore stoornissen.

Uitgangsvraag 7-10	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een psychiater?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Zowel de ZvP als de medicatie kunnen psychiatrische stoornissen tot gevolg hebben, waarbij kan worden gedacht aan apathie, angst, depressie en psychose (vooral visuele hallucinaties). Indien psychiatrische stoornissen optreden en de neuroloog zich op dit terrein onvoldoende deskundig acht, onvoldoende ervaring heeft of als de eerstekeuzebehandelingen geen gewenst effect vertonen, wordt aanbevolen de psychiater in consult te vragen. Dit kan ook gebeuren indien de ernst van het toestandbeeld of de complexiteit ervan hiertoe aanleiding geeft.
Aanbeveling 7-10	Indicaties voor verwijzing naar een psychiater zijn indien de neuroloog hierin onvoldoende deskundig is, geen ervaring heeft met de behandeling conform de gangbare richtlijnen of bij onvoldoende effect van eerstekeuzebehandelingen: 1. apathie of initiatiefverlies; 2. gedragsproblemen; 3. delier; 4. depressie; 5. psychose; 6. angst en paniek; 7. dementie*; 8. impulscontrolestoornissen; 9. slaapstoornissen als gevolg van neuropsychiatrische problematiek (bedenk dat veel slaapproblemen het gevolg zijn van de ZvP zelf, of een gevolg zijn van de medicatie; overweeg bij patiënten met ernstige slaapstoornissen daarom een verwijzing naar een expertisecentrum voor slaapstoornissen).* Bij patiënten die medische zorg nodig hebben vanwege een val, valincidenten rapporteren over het voorgaand jaar of stoornissen of beperkingen vertonen bij het lopen of het handhaven van de balans, dient het betrekken van een psychiater als medebehandelaar binnen het multidisciplinair team te worden overwogen. *Bij deze problemen is de psychiater bij de zorgverlening betrokken als medebehandelaar. De neuroloog blijft in principe hoofdverantwoordelijk voor de zorgverlening voor alle gezondheidsproblemen die gerelateerd zijn aan de ZvP. Uiteraard kan hiervan worden afgeweken in onderling overleg tussen neuroloog en psychiater.

Uitgangsvraag 7-II	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een GZ-psycholoog (klinisch psycholoog of klinisch neuropsycholoog)?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Bij chronische ziekten als de ZvP treedt vaak een breed scala aan psychologische problematiek op, zoals acceptatieproblemen, aanpassingsstoornissen, veranderingen in cognitie, zelfbeeld en stemmingsstoornissen. Deze kunnen aanleiding geven tot nadere diagnostiek ter beoordeling van de aard en ernst van het verval en de noodzaak voor advies of begeleiding.
Aanbeveling 7-II	Indicaties voor verwijzing naar een klinisch psycholoog zijn: 1. aanwezigheid van stress bij de patiënt of diens partner (deze kan ook arbeidsgerelateerd zijn); 2. aanwezigheid van complexe psychosociale problematiek; 3. acceptatieproblemen, aanpassingsstoornissen en coping; 4. relatieproblemen; 5. aanwezigheid van stemmings- en angststoornissen, als medicamenteuze ondersteuning niet noodzakelijk of wenselijk wordt geacht, of naast medicamenteuze behandeling; 6. gebrekkige therapietrouw (bijvoorbeeld medicatie-inname, maar ook andere voorgeschreven behandelingen). Indicaties voor verwijzing naar een klinisch neuropsycholoog zijn aanwezigheid (of twijfel over de aanwezigheid) van veranderingen in: 1. cognitie (bijvoorbeeld achteruitgang in geheugen, aandachts-capaciteit of executief functioneren); 2. emotie (bijvoorbeeld stemmingsstoornissen); 3. gedrag (bijvoorbeeld verminderde frustratietolerantie, toenomen agressiviteit, ontremd gedrag of initiatiefverlies); Deze functiestoornissen kunnen via gestandaardiseerd onderzoek nader in kaart worden gebracht.

Uitgangsvraag 7-12	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een revalidatiearts?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Bij manifeste dan wel dreigende (complexe) problematiek op het gebied van ADL, HDL of participatie kan de revalidatiearts worden betrokken, bij voorkeur met ondersteuning van een multidisciplinair team. In onderling overleg met de specialist ouderengeneeskunde kan ook bij cognitieve problemen een verwijzing naar de revalidatiearts geïndiceerd zijn, als deze een negatieve invloed hebben op het functioneren en er (nog geen) geen sprake is van een dementie. De specifieke rol (hoofdverantwoordelijk of consulent) van de revalidatiearts bij de multidisciplinaire behandeling van patiënten met de ZvP kan variëren al naar gelang het stadium van de ziekte en de regionale organisatie van de zorg. Door tijdige verwijzing naar arbeidsrevalidatie kan bij nog arbeidzame patiënten de huidige en toekomstige arbeidsparticipatie worden geoptimaliseerd, rekening houdend met (toenemende) stoornissen en beperkingen en de preferenties van de patiënt.
Aanbeveling 7-12	Indicaties voor verwijzing naar een revalidatiearts met ondersteuning van een multidisciplinair team, zijn: 1. noodzaak tot analyse of behandeling voor manifeste dan wel dreigende (complexe) ADL-, HDL- of participatieproblematiek; 2. idem punt 1, maar met aanvullende cognitieve problemen die een negatieve invloed hebben op het functioneren en er (nog) geen sprake is van een dementie*; 3. bij nog arbeidzame patiënten is het noodzakelijk tijdig (dat wil zeggen voordat er manifeste beperkingen zijn) de arbeidsrevalidatie in te schakelen teneinde de huidige en toekomstige arbeidsparticipatie te optimaliseren, rekening houdend met (toenemende) stoornissen en beperkingen en de preferenties van de patiënt; 4. noodzaak tot indicatiestelling voor verstrekking van hulpmiddelen, aanpassingen en voorzieningen bij manifeste dan wel dreigende (complexe) ADL-, HDL- of participatieproblematiek. * Zie ook aanbeveling 7-14 (Indicaties verwijzing specialist ouderengeneeskunde).

Uitgangsvraag 7-13	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een seksuoloog?
Evidentie	Niet gezocht
Overige over- wegingen	Seksuele problemen bij de ZvP kunnen een direct gevolg van de ziekte zijn of optreden als bijwerking van de medicatie. Daarnaast kunnen seksuele problemen indirect een verband met de ziekte hebben door de verstoorde partnerrelatie. Seksuele problemen worden veelal niet spontaan aangegeven door de patiënt of de partner. Het is daarom belangrijk dat proactief wordt gevraagd naar problemen op het gebied van seksualiteit. Het bestaan van een veranderd seksueel functioneren is echter niet altijd een indicatie voor verwijzing. Pas als de patiënt of de partner problemen op dit terrein ervaart, vormt dit een indicatie voor verwijzing.
Aanbeveling 7-13	Een verwijzing naar een seksuoloog kan worden overwogen indien het verminderd seksueel functioneren door de patiënt of diens partner als probleem wordt ervaren, en indien het probleem in het seksueel functioneren niet door andere al betrokken hulpverlener kan worden opgelost. Indicaties voor verwijzing zijn: 1. aanwezigheid van beperkingen in het seksueel functioneren door bewegingsproblemen of moeheid; 2. verandering van de seksualiteitsbeleving, onder meer door verandering van het zelfbeeld; 3. aanwezigheid van hyposeksualiteit (als gevolg van de ZvP); 4. aanwezigheid van hyperseksualiteit (als gevolg van de Parkinsonmedicatie die niet voldoende kan worden aangepast of als gevolg van neurochirurgische ingrepen); 5. noodzaak tot advisering van hulpmiddelen voor verbetering van het seksueel functioneren.

Uitgangsvraag 7-14	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar een specialist ouderengeneeskunde?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	De specialist ouderengeneeskunde kan zowel in vroege of als in de late stadia worden betrokken indien sprake is van complexe ADL-problematiek waarbij de nadruk ligt op toegenomen afhankelijkheid en daarmee op een noodzaak tot extra verzorging en verpleging. Hierbij kunnen al dan niet stoornissen in de stemming of het cognitief functioneren aanwezig zijn. In de latere fasen van het ziektebeloop kan de specialist ouderengeneeskunde de taken van de revalidatiearts en de neuroloog overnemen, in het bijzonder wanneer de patiënt blijvende verzorging en verpleging nodig heeft. Dit kan worden versterkt door de aanwezigheid van depressieve en cognitieve problematiek naast de al aanwezige complexe ADL-problematiek. Het verdient aanbeveling dat elk verpleeghuis een vaste consulent neurologie of geriatrie heeft. Het is de verwachting dat in de toekomst verpleeghuiscentra een meer ambulante rol gaan spelen waarbij patiënten ook thuis worden bezocht. Verpleeghuiscentra gaan de zorg dan leveren samen met huisartsen, al of niet zich gespecialiseerd in ouderengeneeskunde. Ook is het wenselijk dat een beperkt aantal (afgestemd op het aantal te verwachten patiënten) verpleeghuiscentra, specifieke Parkinsonexpertise gaan ontwikkelen en leveren. Te denken valt aan onder andere Parkinsonspecifieke <i>long-stay</i>-oplossingen of mogelijkheden voor Parkinsonspecifieke dagbehandeling of <i>short-stay</i>-revalidatie. Het is wenselijk dat deze verpleeghuiscentra beschikken over de expertise van specialisten ouderengeneeskunde met specifieke deskundigheid met betrekking tot de ZvP, bijvoorbeeld een kaderarts geriatrische revalidatie.

Aanbeveling 7-14

Indicaties voor verwijzing naar een specialist ouderengeneeskunde met ondersteuning van een multidisciplinair team zijn een noodzaak tot (in de vroege of late fase):

1. dagbehandeling in verband met complexe motorische, cognitieve en emotionele pathologie;*
2. short-stay (a) ontlasten thuissituatie, b) inventarisatie van ADL-problematiek en verstrekken van hulpmiddelen, c) kortdurende reactivering met terugkeer naar huis);*
3. chronisch verblijf in verband met complexe motorische, cognitieve en emotionele pathologie;
4. aanvullende verpleeghuiszorg (consultaties in zorgcentra en aan huis);*
5. palliatieve zorg in het verpleeghuis of bij de patiënt thuis, waarbij veel patiënten die dit nodig hebben al in het verpleeghuis zullen verblijven;*
6. consultatie in de eerste lijn bij patiënten in het eindstadium van de ZvP (eenmalig of regelmatig) om de huisarts van advies te voorzien.

Zolang de patiënt thuis verblijft, zijn de neuroloog en de huisarts de eerst verantwoordelijke zorgverleners. Zodra de patiënt in het verpleeghuis verblijft, verschuift deze verantwoordelijkheid naar de specialist ouderengeneeskunde.

* Indien de patiënt verkeert in een vroegere fase, behoren deze taken in de regel tot de verantwoordelijkheden van de revalidatiearts, zie aanbeveling 7-12.

** in samenwerking met de huisarts

Uitgangsvraag 7-15	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar de thuiszorg?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	De patiënt of diens partner dient, indien nodig, te worden ondersteund bij huishoudelijke taken, zelfzorg en verpleging, zodat de patiënt zo lang mogelijk zelfstandig in zijn/haar eigen omgeving kan functioneren. Uit de literatuur blijkt dat de ZvP ook een grote belasting kan vormen voor de directe omgeving en dat een aanzienlijk deel van de partners om die reden dreigt te compenseren. Hierdoor worden patiënten met de ZvP meer afhankelijk van duurdere verzorging. Indicatiestelling voor thuiszorg vindt plaats door het Centrum Indicatiestelling Zorg (CIZ).
Aanbeveling 7-15	Het CIZ, een onafhankelijk orgaan dat de indicatiestelling verzorgt, wordt ingeschakeld ter ontlasting van de patiënt en diens partner. Indicaties voor inschakelen van thuiszorg zijn: 1. noodzaak tot hulp bij huishoudelijke taken; 2. noodzaak tot hulp bij zelfzorg; 3. noodzaak tot verpleging.

Uitgangsvraag 7-16	Wat zijn de indicaties voor verwijzing naar de uroloog?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Patiënten kunnen mictieveranderingen ervaren die mogelijk samenhangen met de ZvP. Daarnaast kunnen mannelijke patiënten erectie- en ejaculatiestoornissen ervaren. De huisarts kan goed een eerste beoordeling maken en eventueel behandeling instellen. Verdere aanpassingen in de medicatie kunnen worden gemaakt door de neuroloog. De Parkinsonverpleegkundige heeft een belangrijke screenende functie. Als behandeling door de huisarts of neuroloog onvoldoende effectief is, kan de uroloog kan in consult worden gevraagd voor de diagnostiek en behandeling van mictieveranderingen of (bij mannelijke patiënten) erectie- en ejaculatiestoornissen.

Aanbeveling 7-16	De eerste beoordeling van mictieveranderingen of (bij mannelijke patiënten) erectie- en ejaculatiestoornissen vindt plaats door de huisarts of de neuroloog. Indicaties voor verwijzing naar de uroloog zijn: 1. aanwezigheid van mictieveranderingen zoals incontinentie en veelvuldige aandrang (met slaapproblemen als mogelijk gevolg) ter diagnostiek van de oorzaak en ter uitsluiting van oorzaken die niet gerelateerd zijn aan de ZvP, zoals prostaatklaften en verzakking (conform NPCF-richtlijn, 2001);³⁴¹ 2. erectie- en ejaculatiestoornissen waarbij sprake is van een beperkte beschikbaarheid van een medisch seksuoloog en waarbij de huisarts of neuroloog te weinig kennis op dit terrein heeft.
Uitgangsvraag 8	Welke patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de Parkinson Vereniging?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Het is gewenst dat alle patiënten met de ZvP toegang hebben tot landelijk beschikbare informatie tenzij de hulpverlener inschat dat dit tot onrust bij de patiënt zal leiden. De Parkinson Vereniging kan landelijk een belangrijke bijdrage leveren aan het geven van patiënteninformatie waaronder overzicht houden en verstrekken van informatie die wordt afgestemd op de wens van de patiënt en diens partner. Uiteraard gebeurt dit voor de inhoud in samenspraak met de verantwoordelijke zorgverleners. Daarnaast kan de Parkinson Vereniging de belangen behartigen voor patiënten met de ZvP en de mogelijkheid tot lotgenotencontact geven.
Aanbeveling 8-1	Alle patiënten met de ZvP en hun partners dienen op de hoogte te worden gebracht van de Parkinson Vereniging, vanwege: a) de bijdrage van de Parkinson Vereniging aan het geven van patiënteninformatie, b) de mogelijkheden tot lotgenotencontact via de Parkinson Vereniging voor zowel de patiënt als de partners, en c) het behartigen van de belangen voor patiënten met de ZvP. De hulpverlener kan overwegen de patiënt en de partner (voorlopig) niet uitgebreid in te lichten over het bestaan van de Parkinson Vereniging indien de hulpverlener inschat dat dit tot onrust bij de patiënt zal leiden (www.parkinson-vereniging.nl).

Uitgangsvraag 9	Wat zijn de voorwaarden voor werkafspraken tussen de betrokken zorgverleners?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Om optimale netwerkzorg te waarborgen, zijn goede werkafspraken tussen de betrokken zorgverleners essentieel. De zorgcoördinator speelt hierbij een centrale rol. Het gaat onder meer om werkafspraken over: • bereikbaarheid voor (telefonisch) overleg; • verwijspprocedure: wie verwijst naar welke zorgverleners, de kwaliteit van de verwijfsbrief en de handelswijze bij hoge urgentie; • intercollegiale consulten; • wachttijden; • voorlichting patiënt; • berichtgeving; • multidisciplinaire samenwerking; • dossiervoering. Bij 'berichtgeving' wordt onderscheid gemaakt tussen: 1. berichtgeving tussen de zorgverleners die altijd zijn betrokken (huisarts, neuroloog, Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator); 2. berichtgeving van een op indicatie betrokken zorgverlener naar de verwijzer en de Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator; 3. berichtgeving naar de patiënt.
Aanbeveling 9-1	De neuroloog informeert de huisarts, de Parkinsonverpleegkundige /zorgcoördinator en overige zorgverleners die zijn betrokken bij het medicamenteuze beleid bij het starten en verandering van de medische behandeling, of (indien geen essentiële veranderingen optreden) minimaal eenmaal per jaar. Indien er wijzigingen zijn in de dosering of aard van de medicatie wordt dit aangetekend in het medicijnenboekje (geneesmiddelenpaspoort) dat de patiënt bij zich draagt. Regionaal kunnen afspraken worden gemaakt over de wijze en snelheid van terugkoppeling waarbij wordt gestreefd naar een terugkoppeling binnen een termijn van twee weken.

Aanbeveling 9-2

De verwijsbrief naar een op indicatie betrokken zorgverlener dient minimaal te bevatten: a) de medische voorgeschiedenis inclusief eerder verrichte behandelingen, b) de comorbiditeit, c) de huidige medicatie en, bij voorkeur, de al eerder geprobeerde medicatie (met de redenen voor het staken), d) de vraagstelling en e) de aard van de verwijzing (eenmalig consult ter advies of ter initiatie van een behandeling).

De zorgverlener naar wie de patiënt is verwezen, rapporteert aan de verwijzer en aan de Parkinsonverpleegkundige bij afsluiting van een interventie. Indien een behandeling een langdurig karakter heeft, rapporteert de zorgverlener ook tussentijds, ten minste eenmaal per jaar. In de rapportage vermeldt de zorgverlener minimaal de ingeschakelde interventie(s), de behandelperiode en frequentie, het effect en de verwachte prognose. Indien mogelijk worden de resultaten van de behandeling ondersteund met waarden van gebruikte meetinstrumenten. De betekenis van deze waarden wordt bondig maar duidelijk omschreven. Indien een (monodisciplinaire) richtlijn beschikbaar is, dient de verslaglegging en de keuze van de meetinstrumenten conform deze richtlijn te zijn. Wanneer psychosociale problematiek dan wel responsfluctuaties van medicatie wordt gesignaleerd, volgt hierover berichtgeving naar de Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator.

Aanbeveling 9-3

Overige minimale voorwaarden voor werkafspraken dienen te worden opgesteld door een onafhankelijke werkgroep in een vervolgtraject. Aanvullend dienen deze per regio te worden vastgelegd door de betrokken zorgverleners.

Uitgangsvraag 10

Hoe wordt de zichtbaarheid van zorgverleners met Parkinson-specifieke deskundigheid gewaarborgd?

Evidentie

Niet gezocht

Overige overwegingen

In de huidige situatie is landelijk niet gestructureerd vastgelegd welke zorgverleners Parkinsonspecifieke deskundigheid bezitten en waar deze zich bevinden. Dit is echter essentiële informatie voor patiënten, verwijzers en de overige zorgverleners die bij patiënten met de ZvP zijn betrokken.

Aanbeveling IO-1	De naam en bereikbaarheid van zorgverleners met Parkinson-specifieke deskundigheid dienen online en via folders te worden vastgelegd. Minimaal de patiënten zelf, alle huisartsen, Parkinsonverpleegkundigen, neurologen met expertise op het gebied van de ZvP en de Parkinson Vereniging dienen beschikking te hebben over deze bronnen.
Aanbeveling IO-2	Een onafhankelijke werkgroep dient in een vervolgtraject vast te stellen welke organisatie(s) verantwoordelijk is (zijn) voor de compleetheid en correctheid van deze informatie.

4.2.3. Coördinatie

Uitgangsvraag II	Hoe wordt gewaarborgd dat de coördinatie van de zorg optimaal is?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Inherent aan het complexe karakter van de ZvP kan een groot aantal zorgverleners (tijdelijk) betrokken zijn bij het verlenen van de zorg. Zorgcoördinatie is daarom gewenst. Daarbij kan de partner van de patiënt overbelast raken, in het bijzonder wanneer de patiënt kampt met een depressie of met functionele problemen. Ook dit dient de zorgcoördinator te signaleren en daarop actie te ondernemen. Zorgcoördinatie dient te worden uitgevoerd door een zorgverlener die goed bereikbaar is en korte lijnen heeft naar de zorgverleners die altijd betrokken zijn: de huisarts, Parkinsonverpleegkundige en de neuroloog. De neuroloog met expertise op het gebied van de ZvP is de hoofdverantwoordelijke voor de behandeling van gezondheidsproblemen die gerelateerd zijn aan de ZvP en dient nauw samen te werken met een Parkinsonverpleegkundige. Vanwege deze positie van de Parkinsonverpleegkundige, in combinatie met de beschikbare tijd per patiënt waarover de Parkinsonverpleegkundige beschikt, heeft het de voorkeur dat de Parkinsonverpleegkundige de zorgcoördinator is.

Aanbeveling II-1	Vanaf het stellen van de diagnose is de neuroloog hoofdverantwoordelijke in de zorgverlening voor gezondheidsproblemen die gerelateerd zijn aan de ZvP zolang de patiënt thuis woonachtig is. Elke neuroloog met expertise op het gebied van de ZvP werkt nauw samen met een zorgcoördinator die functioneert onder directe begeleiding van de betreffende neuroloog. (zie aanbeveling II-2).
Aanbeveling II-2	De bij de behandelend neuroloog ter plekke aanwezige Parkinsonverpleegkundige is bij voorkeur de zorgcoördinator. Hij is de hoofdschakel binnen informatie, communicatie en beleid en heeft korte lijnen naar de hoofdbetrokken zorgverleners: de neuroloog en de huisarts. Daarnaast werkt hij indien geïndiceerd nauw samen met de thuiszorg en de revalidatiearts dan wel de (ambulante) verpleeghuiszorg. De Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator is goed bereikbaar voor de patiënt en voert zo nodig huisbezoeken uit. De taken van de Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator staan omschreven in aanbeveling 6-4. De Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator wordt ondersteund door een schriftelijk of elektronisch zorgdossier.
Aanbeveling II-3	In specifieke omstandigheden dienen de hoofdverantwoordelijkheid en zorgcoördinatie in overleg met de neuroloog te worden overgedragen aan een andere zorgverlener. Bij patiënten die langdurig intramuraal verblijven, ligt de hoofdverantwoordelijkheid bij de intramurale instelling. Als de patiënt in een verpleeghuis of revalidatiecentrum verblijft, of als deze thuiswonend is maar vanwege complexe problematiek daar somatische dagbehandeling krijgt, ligt de hoofdverantwoordelijkheid bij de specialist ouderengeneeskunde of de revalidatiearts. Indien de patiënt in de eindfase alleen behandeling in de thuissituatie wenst en geen behoefte heeft aan (poli)klinische behandeling, ligt de hoofdverantwoordelijkheid bij de huisarts. In alle gevallen kan op indicatie de neuroloog worden ingeschakeld.

Uitgangsvraag 12	Hoe wordt gewaarborgd dat de coördinatie van medicatie optimaal is?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Vanwege de progressiviteit en complexiteit van de aandoening gebruiken veel patiënten met de ZvP meerdere preparaten, waarvan de toegediende hoeveelheid in de loop der tijd zal toenemen. Daarbij worden preparaten gebruikt vanwege comorbiditeit. Met het oog op interacties van preparaten en contra-indicaties dient duidelijk te zijn wie de medicatie mag verschaffen, wie de medicatie mag aanpassen en wie het medicatieoverzicht houdt. Hierover moeten door betrokken hulpverleners werkafspraken worden gemaakt. Therapietrouw is zoals bij veel chronische aandoeningen, een probleem. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten die extramuraal verblijven. Als een behandelend arts een spécialité voorschrijft, mag de apotheker geen conversie maken naar een generiek preparaat zonder overleg met de betreffende arts. De apotheker dient in deze uitzonderingssituaties de preferentie van de betreffende arts voor een bepaald geneesmiddel te accepteren.

Aanbeveling 12-1

Prescriptie (initiatie en aanpassing) van Parkinsonmedicatie dient alleen te geschieden door de neuroloog in samenwerking met de Parkinsonverpleegkundige en de apotheker. De Parkinsonverpleegkundige kan kleine aanpassingen in het bestaande medicatieregime maken in onderling met de neuroloog binnen vooraf afgesproken marges.

De neuroloog (of Parkinsonverpleegkundige) dient elke initiatie en aanpassing van medicatie te communiceren richting de huisarts, de apotheker en overige zorgverleners die zijn betrokken bij het medicamenteuze beleid. Indien er enkel wijziging in de dosering van medicatie is, vindt deze communicatie plaats door de wijziging aan te tekenen in het medicijnenboekje (geneesmiddelenpaspoort) dat de patiënt bij zich draagt. Grotere veranderingen in de medicatie worden per brief naar de betrokken zorgverleners gecommuniceerd waarbij wordt gestreefd naar een termijn van binnen twee weken. Patiënten dienen te worden geadviseerd om één apotheek aan te houden waarbij het belang hiervan dient te worden uitgelegd: voorkomen dat te veel verschillende apotheken medicatie verschaffen, zoals de eigen apotheek, de weekendapotheek en de politheek waardoor er gemakkelijk onverwachte interacties kunnen optreden. In geval van oudere patiënten met veel comorbiditeit en polyfarmacie ook voor aandoeningen naast de ZvP, kan de klinisch geriater worden betrokken bij de behandeling.

Aanbeveling 12-2

De apotheker mag geen conversie maken naar een generiek preparaat als er een spécialité is voorgeschreven zonder overleg met de behandelend neuroloog. De apotheker is verantwoordelijk voor het stimuleren van therapietrouw en voor het overzicht van medicatie in verband met interacties (ook met niet Parkinsonmedicatie) en contra-indicaties. Ter verhoging van de therapietrouw dient te worden gebruikgemaakt van alle mogelijke hulpmiddelen die de therapietrouw bevorderen, in het bijzonder in geval van extramuraal verblijf. Vooral bij patiënten met cognitieve stoornissen moet hiervoor extra aandacht zijn.

Uitgangsvraag 13	Hoe wordt gewaarborgd dat er coördinatie van patiënteninformatie en patiëntenvoorlichting is?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	1. Alle patiënten met de ZvP dienen toegang te hebben tot dezelfde, juiste en actuele informatie over a) de ZvP en b) de mogelijkheden van de zorg en overige ondersteuning. Deze informatie dient landelijk te zijn georganiseerd. De Parkinson Vereniging kan naast het bieden van lotgenotencontact, een centrale rol spelen in de patiëntenvoorlichting. De informatie die de Parkinson Vereniging momenteel (2008) beschikbaar heeft, is echter niet compleet en niet altijd volledig actueel. 2. Patiënten dienen voldoende informatie te hebben over de effectiviteit, bijwerkingen en kosten van medicatie om, waar mogelijk, mee te kunnen beslissen in de medische behandeling. 3. Om voor ieder patiënt volledige en patiëntspecifieke patiëntenvoorlichting te waarborgen, dient de coördinatie van de patiëntenvoorlichting te worden gedaan door één zorgverlener die altijd betrokken is en voldoende tijd heeft.
Aanbeveling 13-1	De Parkinson Vereniging houdt het landelijk overzicht van de beschikbare patiënteninformatie en verstrekt informatie afgestemd op de wens van de patiënt en diens partner. Een onafhankelijke werkgroep dient in een vervolgtraject te omschrijven wie ervoor verantwoordelijk is dat de informatie die landelijk centraal beschikbaar is via de Parkinson Vereniging juist, objectief, onafhankelijk en actueel is.
Aanbeveling 13-2	De Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator (zie uitgangsvraag 11) is verantwoordelijk voor het inschatten van de informatiewens van de patiënt en diens partner en het informeren over a) de ZvP en b) de mogelijkheden van de zorg en overige ondersteuning. Hierbij dient naast mondelinge informatie te worden gebruikgemaakt van folders en indien beschikbaar beeldmateriaal zoals dvd's en websites. Daarbij dient de Parkinsonverpleegkundige/zorgcoördinator de patiënt en diens partner te informeren over de rol van de Parkinson Vereniging.
Aanbeveling 13-3	De neuroloog geeft informatie over effectiviteit, bijwerkingen en kosten van medicatie.

Uitgangsvraag 14	Hoe wordt gewaarborgd dat de coördinatie van de indicatiestelling voor thuiszorg optimaal is?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	De controlerende functie van het CIZ mag de snelheid van het verlenen van noodzakelijke zorg niet belemmeren. De huidige procedure om indicaties te verkrijgen, is onvoldoende. De belangrijkste oorzaken zijn: • de indicatiesteller heeft geen kennis van de ZvP. Diverse aspecten zoals het wisselende ziektebeeld, psychische problemen en overbelasting van de partner blijven onderbelicht waarbij de rol van de gezonde partner veelal wordt overschat; • maatwerk ontbreekt door het gebruik van een beslisboom die niet garandeert dat de patiënt de juiste zorg krijgt; • de neuroloog en huisarts hebben te weinig invloed. Het gevolg is dat patiënten veelal te laag worden ingeschaald waardoor (wisselende) alfa-hulpverleners zorg verschaffen in plaats van opgeleide verzorgenden, zo nodig met Parkinsonspecifieke deskundigheid. Bovendien zijn de huidige wachttijden lang. Indien de lopende pilots waarbinnen de huisarts (de direct betrokken professional) de indicatiestelling overneemt een positieve uitkomst hebben, kan dit ook binnen de netwerkzorg bij de ZvP worden afgesproken.
Aanbeveling 14	De indicatiestelling voor het verlenen van thuiszorg en opname in het verpleeghuis dient te worden gesteld door direct betrokken zorgverleners: huisarts, neuroloog/klinisch geriater, Parkinsonverpleegkundige, revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde. De Parkinsonverpleegkundige heeft hierin een coördinerende rol. Bij de indicatiestelling kunnen betrokken behandelaars worden ingeschakeld voor de meest actuele informatie over het functioneren van zowel de patiënt als zijn/haar omgeving. Het CIZ dient hierbij achteraf en steekproefsgewijs een controlerende functie te hebben en af te zien van de vertragende procedures vooraf, zoals nu het geval is.

4.2.4. Financiën

Uitgangsvraag 15	Hoe wordt gewaarborgd dat de financiën voor zorgcoördinatie aanwezig zijn?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Een goede zorgcoördinator (zie uitgangsvraag 11) is essentieel voor optimale netwerkgorg. Deze rol is anno 2010 nog niet gefinancierd.
Aanbeveling 15	De NVN, in casu de Werkgroep Bewegingsstoornissen moet stappen ondernemen om tot een redelijke vergoeding te komen van multidisciplinaire zorg via een multidisciplinaire DBC voor de ZvP.

Uitgangsvraag 16	Hoe wordt ontschotting ten bate van netwerkgorg gewaarborgd?
Evidentie	Niet gezocht
Overige overwegingen	Vanwege het complexe en progressieve karakter van de ZvP zijn veelal verschillende disciplines en voorzieningen betrokken bij het zorgtraject, zowel intra- als extramuraal, dwars door alle bestaande echelons in de zorg heen. De verleende zorg wordt ook binnen de verschillende disciplines deels uit de patiëntgebonden ziektekostenverzekering (via de zorgverzekeringswet of de aanvullende verzekering) en deels uit de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ) vergoed. Dit bemoeilijkt de coördinatie. Bovendien is de huidige financiering grotendeels toegesneden op het leveren van monodisciplinaire zorg, daar waar juist de multidisciplinaire zorg een steeds grotere rol gaat spelen bij de begeleiding van patiënten met de ZvP. Ten slotte ontbreekt het aan een goede financiële honorering van beoordelingen in specifieke Parkinson-expertisecentra, waar in de regel complexe en veeleisende patiënten worden gezien. Daarom is de komst van integrale financiering van het gehele zorgtraject van patiënten met de ZvP (netwerkfinanciering) wenselijk.

Aanbeveling 16 Een onafhankelijke werkgroep dient in een vervolgtraject vast te leggen wie (landelijk of regionaal) verantwoordelijk is voor onderhandeling met zorgverzekeraars en overheid over de ontschotting ten bate van integrale en multidisciplinaire netwerkgroep die bij voorkeur gefinancierd wordt vanuit een netwerk DBC.



Hoofdstuk 5

Kwaliteitsindicatoren voor de ziekte van Parkinson

5.1. Procesbeschrijving indicatoren ziekte van Parkinson

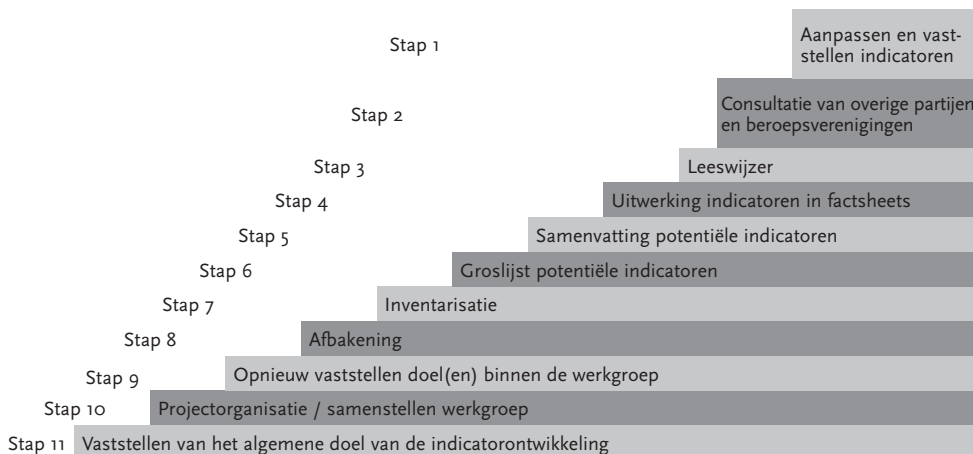
5.1.1 Afstemming richtlijnen en interne indicatoren

Door de toepassing van interne indicatoren beoogt men door meting de kwaliteit van zorg in de eigen instelling te verbeteren. Idealiter worden de interne indicatoren tegelijkertijd met de richtlijn ontwikkeld.

5.1.2 Totstandkoming van de indicatoren

De werkgroep heeft zich voor de ontwikkeling van de set indicatoren laten leiden door de stappen die in *figuur 1* worden genoemd. Voor een uitgebreide beschrijving van deze stappen wordt verwezen naar de ‘*Handleiding Indicatorenontwikkeling*’ (CBO, 2007), beschikbaar via de website van het CBO (www.cbo.nl). Een aantal belangrijke stappen uit het ontwikkeltraject voor de indicatoren worden in deze paragraaf nader toegelicht.

Figuur 5.1. Stappen voor de ontwikkeling van indicatoren ZvP.



Om te komen tot de uiteindelijke set van indicatoren heeft de Werkgroep Indicatoren drie keer vergaderd in het eerste kwartaal en heeft zij door middel van e-mailrondes diverse concepten van commentaar voorzien. Een concept is tevens voorgelegd aan de leden van de centrale werkgroep die de multidisciplinaire richtlijn voor de zorg rond de ZvP ontwikkelt. Doel hiervan was niet alleen een eerste oordeel te verkrijgen over de waarde van de conceptindicatoren en de toepasbaarheid ervan, maar ook om na te gaan of essentiële indicatoren ontbraken.

Het door de centrale werkgroep geleverde commentaar is in deze set van conceptindicatoren verwerkt.

Afbakening (stap 4)

De werkgroep heeft vastgesteld voor welke patiëntengroepen, verrichtingen en kwaliteitsdomeinen de indicatoren worden ontwikkeld. De werkgroep kwam voor de indicatoren:

- het betreft interne indicatoren die betrekking kunnen hebben op alle bij de zorg van patiënten met de ZvP betrokken medische en paramedische beroepsgroepen. Dit project is niet bedoeld om indicatoren te ontwikkelen op het niveau van de individuele beroepsbeoefenaar;
- patiëntengroepen: patiënten met de ZvP;
- kwaliteitsdomeinen: effectiviteit, patiëntgerichtheid, tijdigheid.

Groslijst potentiële indicatoren (stap 6)

De werkgroep heeft een inventarisatie gedaan van mogelijke indicatoren, hetgeen heeft geresulteerd in een groslijst. De volgende bronnen zijn voor het opstellen van de groslijst benut:

- a. Nederlandse (monodisciplinaire) evidence-based-richtlijnen;
- b. de NICE-richtlijn *Parkinson's disease*⁸;
- c. systematische zoekactie naar studies waarin indicatoren en de validiteit en betrouwbaarheid ervan met betrekking tot de ZvP worden gerapporteerd (MEDLINE);
- d. indicatoren voorgedragen door andere partijen in het project (bijvoorbeeld ZN/IGZ-, NPCF-, Consumentenbond-indicatoren);
- e. expertopinie (onder meer werkgroepleden).

Uitwerking in factsheets (stap 8)

De groslijst werd tijdens de eerste bijeenkomst opgeschoond op basis van argumentatie. Vervolgens is iedere indicator uitgewerkt in een factsheet (zie 5.2). In de factsheets worden per indicator de volgende eigenschappen van de indicator beschreven:

- type indicator (proces, structuur, uitkomst);
- kwaliteitsdomein (bijvoorbeeld veiligheid, effectiviteit);
- variatie in de kwaliteit van zorg;
- mogelijkheden tot verbetering;
- operationalisatie (teller, noemer, exclusiecriteria);
- validiteit;
- betrouwbaarheid;

- discriminerend vermogen;
- minimale bias/beschrijving relevante case-mix;
- registratie (indien van toepassing inclusief benodigde variabelen en potentiële bronnen).

Consultatieronde (stap 10)

De conceptindicatoren 'Ziekte van Parkinson' worden ter consultatie aangeboden aan alle bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken partijen en instanties.

5.2. Factsheets indicatoren ziekte van Parkinson

5.2.1. Percentage patiënten bekend met de ziekte van Parkinson bij wie de huisarts is nagegaan of zij het afgelopen jaar zijn gezien door een neuroloog* op dit terrein

Relatie tot kwaliteit	Een patiënt met de ZvP dient ten minste jaarlijks te worden gezien door een deskundige op dit terrein (neuroloog*), en bij wie de diagnose dient te worden heroverwogen als zich atypische klinische verschijnselen voordoen ('Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson', 2010). De huisarts dient jaarlijks na te gaan of de patiënt daadwerkelijk door een neuroloog is gezien en of hij hierover is geïnformeerd.
Operationalisatie	Percentage patiënten bekend met de ZvP in de huisartsenpraktijk waarover de neuroloog in het afgelopen jaar minimaal één brief heeft gestuurd aan de huisarts
Teller	Aantal patiënten dat bekend is met de ZvP bij de huisarts over wie de neuroloog in het afgelopen jaar minimaal één brief heeft gestuurd aan de huisarts
Noemer	Aantal patiënten bekend met de ZvP bij de huisarts
Definities	Deze indicator heeft betrekking op patiënten met de ZvP die staan ingeschreven bij de huisartspraktijk
In- en exclusiecriteria	Geen
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, patiëntgerichtheid

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

De diagnose ZvP wordt door een klinische expert in vergelijking met een niet-expert vaker accuraat gesteld. De diagnose ZvP wordt blijkens internationale cijfers in 47% van de gevallen onjuist gesteld door de huisarts, in 25% van de gevallen onjuist door een niet-expert in de tweede lijn, en in 6-8% van de gevallen onjuist door een expert (onderzoeker) in bewegingsstoornissen.²⁴⁻²⁷ Om die reden wordt in de richtlijn geadviseerd een patiënt bij wie de huisarts denkt aan ZvP, te verwijzen naar een neuroloog voor nadere diagnostiek.

* De taakverdeling kan regionaal afwijken van dit generieke model. Zo kan bijvoorbeeld bij specifieke patiënten een klinisch geriater worden ingezet naast of in plaats van de neuroloog (ie hoofdstuk 4 'Transmurale Keten zorg').

Een patiënt met de ZvP dient vervolgens ten minste jaarlijks te worden gezien door een deskundige op dit terrein, waarbij de diagnose dient te worden heroverwogen als er zich atypische klinische verschijnselen voordoen.

Zoals omschreven in de richtlijn treedt de huisarts op als medisch begeleider gedurende de hele levensloop en in veel gevallen ook als schakel naar eerstelijnsvoorzieningen. De huisarts dient na te gaan of de patiënt bij de neuroloog is geweest. Indien dit niet het geval is, dient hij dit te bewerkstelligen. De huisarts dient hierover een brief te vragen of in het HIS hierover een opmerking te maken.

Over de optimale frequentie van de follow-up na de diagnose ZvP bestaat geen bewijs; de richtlijnenwerkgroep is van mening dat dit dient te worden gebaseerd op klinische prioriteit. Bij patiënten met milde symptomen die wellicht zelfs nog geen behandeling ontvangen, kan follow-up ter controle van de diagnose en de behoefte aan behandeling infrequent zijn (elke zes tot 12 maanden). Als de behandeling eenmaal is gestart, kan de frequentie van de follow-up toenemen (elke twee tot drie maanden) om de reactie op de medicatie en optimale dosering vast te stellen en eventueel de diagnose te heroverwegen ('Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson', 2010). In de latere fase, hebben patiënten met de ZvP meer complexe problemen die veranderingen in medicatie vergen. Een regelmatige follow-upfrequentie kan dan nodig zijn (elke twee tot drie maanden) ('Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson', 2010).

Patiënten met de ZvP zullen dus, uitzonderingen daargelaten, minimaal jaarlijks moeten worden gezien door een neuroloog en de huisarts dient over de bevindingen en afspraken te worden geïnformeerd.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op de huisartspraktijk.

Mogelijkheden tot verbetering

De mogelijkheden voor verbetering liggen in een betere diagnostiek (elke patiënt met vermoeden op de ZvP wordt verwezen) en betere monitoring door de huisarts (de huisarts gaat jaarlijks na of de patiënt daadwerkelijk door een neuroloog is gezien en of de huisarts hierover is geïnformeerd).

Validiteit

Het is aangetoond dat de diagnose vaker accuraat wordt gesteld door een neuroloog dan door de huisarts. Daarnaast is het aannemelijk dat patiënten met de ZvP die regelmatig worden gezien door een neuroloog, beter op de hoogte zijn van de behandelingsmogelijkheden van hun aandoening, beter zijn ingesteld en meer weten over zelfmanagement.

Ten aanzien van de indicator zelf wordt verondersteld dat de neuroloog naar wie de huisarts verwijst, de huisarts minimaal jaarlijks schriftelijk informeert na het bezoek van een patiënt met de ZvP, zodat fluctuaties in de uitkomst van de indicator niet of nauwelijks kunnen worden toegeschreven aan variatie in berichtgeving door de neuroloog.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert. Zie ook de opmerkingen onder validiteit.

Discriminerend vermogen

Het belangrijkste doel van de indicator is monitoring van de patiënt door de huisarts. Het is bekend dat niet elke patiënt met (mogelijk) ZvP door de huisarts wordt verwezen voor diagnostiek en controle. Het is onduidelijk of elke patiënt met de ZvP minimaal jaarlijks wordt gezien door een neuroloog aangezien er nog geen richtlijnen zijn op dit terrein. Het is onduidelijk of voldoende variatie tussen praktijken zal bestaan.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet relevant volgens de werkgroep omdat het een interne indicator betreft.

Registratie

De gegevens die nodig zijn voor deze indicator worden op praktijkniveau verzameld. Voor de indicator volstaat het eens per jaar gegevens te verzamelen. Om indicator te meten moet aan een aantal voorwaarden zijn voldaan om tot een betrouwbare uitkomst te komen:
de neuroloog stuurt na een contact een brief aan de huisarts;
de huisarts registreert in het HIS dat er een brief is, of maakt hierover een opmerking (dit kan uit het HIS worden gehaald met vrije tekstwoorden).

Hieronder volgt een beschrijving van de variabelen die moeten worden verzameld om de indicatoruitkomst.

Bron: voor het verzamelen van de gegevens kan het elektronisch patiëntendossier van de huisarts worden gebruikt.

Meetperiode: de gegevens worden opgevraagd over een zogenaamde meetperiode. Afspraken over deze meetperiode worden landelijk gemaakt. Voorstel één jaar.

Meetniveau: gegevens worden vastgelegd op niveau van praktijk.

Te verzamelen variabelen voor indicator

Variabele	Naam	Invulinstructie	Bron
1	Ziekte van Parkinson	ICPC-code N 87	HIS
2	Brief neuroloog	Inkomende post Codetabel soort derden	HIS

Bepaling teller en noemer indicator 1B

Indicator	Percentage patiënten bekend met de ziekte van Parkinson waarbij de huisarts is nagegaan dat zij het afgelopen jaar zijn gezien door een neuroloog* op dit terrein	Formule
Teller	Aantal patiënten met de ZvP in de huisartsenpraktijk van wie ten minste een brief van de neuroloog aanwezig is in de meetperiode van één jaar	
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP in de huisartsenpraktijk	

5.2.2. Percentage patiënten met de ziekte van Parkinson bij wie tijdens een bezoek aan de neuroloog* is nagegaan of in de voorafgaande drie tot zes maanden sprake was van meer dan 10% onbedoelde gewichtsvermindering

Relatie tot kwaliteit	Onbedoeld gewichtsverlies komt bij patiënten met de ZvP frequent voor. Dit kan de (micro-)nutriëntenstatus nadelig beïnvloeden en wijzen op problemen als slikstoornissen, kauwproblemen of dyskinesie
Operationalisatie	Percentage patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog het afgelopen jaar tijdens ieder bezoek is nagegaan of in de voorafgaande drie tot zes maanden sprake is geweest van meer dan 10% gewichtsverlies
<i>Teller</i>	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar bij wie de neuroloog tijdens ieder bezoek is nagegaan of in de voorafgaande drie tot zes maanden sprake is geweest van meer dan 10% gewichtsverlies
<i>Noemer</i>	Aantal patiënten met de ZvP dat in een bepaald kalenderjaar de neuroloog heeft bezocht
Definities	Patiënt met de ZvP: diagnosecode 0501
In- en exclusiecriteria	Indicator kan voor alle patiënten met de ZvP gelden
Type indicator	Proces
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, tijdigheid, patiëntgerichtheid

* NB. Er kunnen afspraken zijn gemaakt over een verdeling van anamnese/lichamelijk onderzoek tussen een neuroloog en een Parkinsonverpleegkundige. Wanneer het nagaan van onbedoeld gewichtsverlies een taak is van een Parkinsonverpleegkundige, leze men in plaats van neuroloog Parkinsonverpleegkundige.

Het doel van de indicator

Onbedoeld gewichtsverlies komt bij patiënten met de ZvP vaak voor. Dit wordt geschat op 50%.³⁷⁶ Mogelijk ligt dit percentage voor vrouwen nog hoger. Indien er sprake is van ondervoeding gaat dit meestal gepaard met (ernstige) dyskinesie.³⁷⁸

Bij significant gewichtsverlies, dat wil zeggen meer dan tien procent in de voorafgaande drie tot zes maanden, is het van belang dat de neuroloog:

- nagaat of de patiënt wel goed kan slikken of kauwen;
- nagaat of van een verhoogd energieverbruik door overvloedige bewegingen (dyskinesie) sprake is;
- nagaat of er maligne of endocriene oorzaken in het geding zijn;
- de Parkinsonmedicatie evalueert;
- voedingssupplementen overweegt;
- zo nodig naar een diëtist verwijst.^{8,411}

De indicator weerspiegelt of de neuroloog voldoende aandacht schenkt aan de voedingsstatus van de patiënt met de ZvP. Indirect is deze indicator een maat voor de medicatie(instelling).

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op alle maatschappen of vakgroepen neurologie en derhalve niet op individuele neurologen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat er variatie bestaat in de mate waarin neurologen in de anamnese aandacht schenken aan de voedingsstatus van de patiënt met de ZvP.

Mogelijkheden tot verbetering

Neurologen beschikken over de mogelijkheid om verbeteringen, dat wil zeggen consequent aandacht schenken aan significant gewichtsverlies, door te voeren. Reminders (bijvoorbeeld in de vorm van stickers) in het medisch dossier kunnen daarbij helpen.

Validiteit

In de literatuur zijn geen studies gevonden waarin is onderzocht of het feit dat de neuroloog consequent aandacht schenkt aan gewichtsverlies een positief effect heeft op de voedingsstatus of de kwaliteit van leven. Met andere woorden: de validiteit beperkt zich tot *face validity*, het oordeel van de werkgroep dat consequent aandacht schenken aan significante gewichtsvermindering in zekere mate de kwaliteit van zorg weerspiegelt. Hierbij valt aan te tekenen dat consequent aandacht schenken aan significante gewichtsvermindering niet automatisch inhoudt dat ook de juiste acties worden ondernomen.

Betrouwbaarheid

De werkgroep meent dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden dezelfde uitkomst zal hebben.

Discriminerend vermogen

De werkgroep meent dat de indicator veranderingen in de verleende zorg c.q. de mate waarin in de anamnese aandacht wordt geschonken aan significant gewichtsverlies, detecteert.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Zie validiteit.

Registratie

Bron: afsprakensysteem van de neuroloog voor de bezoeken; medisch dossier om te achterhalen of navraag is gedaan door de neuroloog naar significant onbedoeld gewichtsverlies. In geval de patiënt zegt te zijn afgevallen, is wegen een optie.

Meetperiode: kalenderjaar.

Meetniveau: patiëntniveau.

Specificaties: de werkgroep gaat ervan uit dat in het medisch dossier wordt vastgelegd of via de anamnese hetzij via lichamelijk onderzoek is nagegaan of er al dan niet sprake is van onbedoeld gewichtsverlies van meer dan tien procent in de voorafgaande drie tot zes maanden.

Uit het afsprakensysteem van een ziekenhuis kan aan de hand van diagnosecode 0501 een lijst worden samengesteld van alle patiënten met de ZvP die in een bepaald kalenderjaar de neuroloog een of meer keer hebben bezocht. Op geleide van deze lijst, met daarop de vermelde consultgegevens, kan in het medisch dossier gericht worden nagegaan of de neuroloog navraag heeft gedaan naar gewichtsverlies in de voorafgaande drie tot zes maanden.

De bovengenoemde procedure is in concept samengesteld door de werkgroep indicatoren ZvP, maar nog niet getest in de praktijk.

Variabele	Naam	Codering	Bron
PARK 1	Nagegaan of er sprake was van meer dan 10% onbedoeld gewichtsverlies?	J/N	Medisch dossier
PARK 2	Diagnose ZvP	0501	DBC-registratie
PARK 3	Datum consult	dd/mm/jjjj	Afsprakensysteem

Rekenregel

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatieregels
PARK 4	Jaar (datum consult)		
PARK 5	PARK 4 = kalenderjaar?	J/N	

Indicator- nummer	Naam van de indicator	Formule
Teller	Aantal patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog tijdens bezoek in een bepaald kalenderjaar is nagegaan of in de voorafgaande drie tot zes maanden sprake is geweest van meer dan 10% gewichtsverlies	#PARK 2 waarvoor geldt PARK 5='J' & PARK 1='J'
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP dat in een bepaald kalenderjaar de neuroloog een of meer keer heeft bezocht	#PARK 2 waarvoor geldt 'PARK 5='J'

5.2.3. Percentage patiënten met de ziekte van Parkinson bij wie tijdens een bezoek aan de neuroloog* het vóórkomen van valincidenten is nagegaan

Relatie tot kwaliteit	De ZvP is een predisponerende factor voor valincidenten. Valincidenten kunnen leiden tot een grote afhankelijkheid, verhoogde kans op opname in het verpleeghuis en een afname van de kwaliteit van leven. Door het regelmatig navragen kan er tijdig naar interventies worden gezocht om valincidenten te verminderen of voorkomen
Operationalisatie	Percentage patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog tijdens een bezoek is nagegaan of er sinds het vorige bezoek aan de neuroloog sprake is geweest van valincidenten
Teller	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar bij wie de neuroloog tijdens elk bezoek is nagegaan of er sinds het vorige bezoek aan de neuroloog sprake is geweest van valincidenten
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP dat de neuroloog heeft bezocht in een bepaald kalenderjaar
Definities	Patiënt met de ZvP: DBC-typeringslijst Neurologie code 0501
In- en exclusiecriteria	-
Type indicator	Proces
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, tijdigheid, patiëntgerichtheid

*NB. Er kunnen afspraken zijn gemaakt over een verdeling van ten aanzien van anamnese/lichamelijk onderzoek tussen een neuroloog en een Parkinsonverpleegkundige. Wanneer het nagaan van onbedoeld gewichtsverlies een taak is van een Parkinsonverpleegkundige, leze men in plaats van neuroloog Parkinsonverpleegkundige.

Het doel van de indicator

Patiënten met de ZvP hebben in vergelijking tot hun leeftijdsgenoten een twee tot zes keer grotere kans om 'een keer' te vallen en een negen keer zo grote kans om herhaaldelijk te vallen.^{369,370} Bij twee of meer valincidenten in het voorafgaande jaar hebben patiënten met de ZvP een zeer grote kans op een valincident in de drie maanden daaropvolgend.⁴¹² De impact van een val is groot en kan de kwaliteit van leven aanzienlijk verminderen.⁴¹³ Valproblemen kunnen leiden tot een grotere afhankelijkheid of opname in een verpleeghuis. Daarnaast hebben valincidenten een negatieve invloed op de belasting van de partner.⁴¹⁴

Door het tijdig vaststellen van valincidenten kan er aandacht worden besteed aan het verminderen of het voorkomen van valincidenten in de toekomst. Hierbij wordt gedacht aan: aanpassen Parkinsonmedicatie; verminderen andere risicofactoren (bijvoorbeeld orthostatische hypotensie en valangst); doorverwijzing naar andere disciplines (bijvoorbeeld naar fysiotherapie en ergotherapie).

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op alle maatschappen of vakgroepen neurologie en derhalve niet op individuele neurologen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat er variatie bestaat tussen neurologen over het nagaan van het optreden van valincidenten.

Mogelijkheden tot verbetering

Gegeven de verwachte variatie in de zorg over dit onderwerp lijkt er ruimte voor verbetering te bestaan.

Validiteit

In de literatuur zijn geen studies gevonden waarin is onderzocht of het feit dat de neuroloog aandacht schenkt aan valincidenten, een positief effect heeft op het voorkomen ervan in de toekomst. Met andere woorden, de validiteit beperkt zich tot *face validity*, te weten het oordeel van de werkgroep dat het tijdig registreren van het optreden van valincidenten zich weerspiegelt in tijdig interveniëren waardoor deze mogelijk in de toekomst kunnen worden voorkomen. Hierbij valt aan te tekenen dat het registreren van het optreden van valincidenten niet automatisch inhoudt dat ook de juiste acties worden ondernomen of dat deze acties valincidenten kunnen voorkomen.

Betrouwbaarheid

Zie validiteit.

Discriminerend vermogen

De werkgroep meent dat de indicator veranderingen in de verleende zorg c.q. de mate waarin in de anamnese aandacht wordt geschonken aan valincidenten, detecteert.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Zie validiteit.

Registratie

Uit het afsprakensysteem van een ziekenhuis kan aan de hand van diagnosecode 0501 een lijst worden samengesteld van alle patiënten met de ZvP die in een bepaald kalenderjaar de neuroloog hebben bezocht. Op geleide van deze lijst kan in het medisch dossier gericht worden nagegaan of de neuroloog is nagegaan of er sprake is geweest van valincidenten sinds het vorige bezoek.

Bron: afsprakensysteem/medisch dossier van de neuroloog.

Meetperiode: periode sinds het vorige bezoek.

Meetniveau: patiëntniveau.

Specificaties: de medische dossiers van alle patiënten met de ZvP zullen jaarlijks moeten worden nagezocht op aanwezigheid van een melding 'valincidenten sinds vorige bezoek'.

De bovengenoemde procedure is in concept samengesteld door de werkgroep 'Indicatoren ziekte van Parkinson', maar nog niet getest in de praktijk.

Variabele	Naam	Codering	Bron
PARK 1	Valincidenten sinds vorige bezoek nagegaan door neuroloog?	Ja/nee	Medisch dossier
PARK 2	Diagnose ZvP	o5o1	DBC-registratie
PARK 3	Datum consult	dd/mm/jjjj	Afsprakensysteem

Rekenregel

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatiereg
PARK 4	Jaar (datum consult)		
PARK 5	Park 4 = kalenderjaar?	J/N	

Indicator-nummer	Naam van de indicator	Formule
Teller	(Op basis van de in de noemer gespecificeerde populatie) aantal patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog tijdens een bezoek is nagegaan of er sinds het vorige bezoek aan de neuroloog sprake is geweest van valincidenten	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 1='J' & PARK 5='J'
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP dat de neuroloog heeft bezocht gedurende een bepaald kalenderjaar	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 5='J'

5.2.4. Percentage patiënten met de ziekte van Parkinson bij wie de neuroloog minimaal één keer per jaar met een gevalideerde cognitieve screeningsschaal is nagegaan of er klinisch relevante klachten waren

Relatie tot kwaliteit	Cognitieve vaardighedenstesten
Operationalisatie	Percentage patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog minimaal één keer per jaar met een gevalideerde cognitieve screeningsschaal is nagegaan of er klinisch relevante klachten waren in het afgelopen jaar
<i>Teller</i>	Aantal patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog minimaal één keer per jaar met behulp van een gevalideerde cognitieve screeningsschaal is nagegaan of er klinisch relevante klachten waren
<i>Noemer</i>	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar
Definities	Patiënt met de ZvP: diagnosecode o5o1
In- en exclusiecriteria	Geen
Type indicator	Proces
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, tijdigheid, patiëntgerichtheid

Het doel van de indicator

Dementie (een progressief verlies van globaal cognitief functioneren) komt vaak voor bij de ZVP; 48% tot 80% van de patiënten met de ZvP ontwikkelen dementie in het beloop van de ziekte.²⁷⁰ Traditioneel wordt dementie die ontstaat meer dan één jaar na het begin van de motore symptomen geclassificeerd als PDD. Dementie presenterend binnen één jaar na aanvang van de motore symptomen wordt geclassificeerd als Lewy-lichaampjesdementie.

In het algemeen geldt dat dementie in zeldzame gevallen kan worden veroorzaakt door een andere (behandelbare) aandoening of door een depressie. Deze factoren moeten worden geëvalueerd voordat de diagnose PDD wordt gesteld.

Vroegtijdige vaststelling is ook relevant om de mantelzorg te kunnen ondersteunen en daar waar relevant hulptroepen te kunnen inschakelen of bijvoorbeeld dagbehandeling te overwegen.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op alle maatschappen of vakgroepen neurologie en derhalve niet op individuele neurologen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat er variatie bestaat tussen neurologen met betrekking tot het één keer per jaar testen van de cognitieve vaardigheden.

Mogelijkheden tot verbetering

Gegeven de verwachte variatie in de zorg over dit onderwerp lijkt er ruimte voor verbetering te bestaan.

Validiteit

In de literatuur zijn geen studies gevonden waarin is onderzocht of het feit dat de neuroloog één keer per jaar de cognitieve vaardigheden test, gerelateerd is aan een verbetering van de kwaliteit van zorg. Met andere woorden, de validiteit beperkt zich tot *face validity*, het oordeel van de werkgroep dat het één keer per jaar testen van cognitieve vaardigheden in zekere mate de kwaliteit van zorg weerspiegelt en het tijdig voorschrijven van de noodzakelijke medicatie mogelijk maakt.

Betrouwbaarheid

Zie validiteit.

Discriminerend vermogen

De werkgroep meent dat de indicator veranderingen in de verleende zorg c.q. de mate waarin in de anamnese aandacht wordt geschonken aan cognitief functioneren, detecteert.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix
Zie validiteit.

Variabele	Naam	Codering	Bron
PARK 1	Gevalideerde cognitieve screeningsschaal gebruikt?	Ja/nee	Medisch dossier
PARK 2	Diagnose ZvP	o5o1	DBC-registratie
PARK 3	Datum consult	dd/mm/jjjj	Afsprakensysteem

Rekenregel

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatieregels
PARK 4	Jaar (datum consult)		
PARK 5	Park 4 = kalenderjaar?	J/N	

Indicator- nummer	Naam van de indicator	Formule
Teller	Aantal patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog minimaal één keer per jaar met een gevalideerde cognitieve screeningsschaal is nagegaan of er klinisch relevante klachten waren	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 1='J' & PARK 5='J'
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 5='J'

5.2.5. Percentage patiënten met de ZvP bij wie de neuroloog minimaal één keer per jaar is nagegaan of sprake is van depressieve klachten

Relatie tot kwaliteit	Depressies komen veel voor bij patiënten met de ZvP. Het tijdig registreren en ingrijpen is dan ook van belang en weerspiegelt in zekere mate de kwaliteit van zorg
Operationalisatie	Percentage patiënten met de ZvP in het afgelopen kalenderjaar bij wie depressieve klachten, met name stemmingsstoornissen zoals somberheid, in het afgelopen jaar zijn nagegaan
<i>Teller</i>	
<i>Noemer</i>	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar
Definities	Patiënt met de ZvP: diagnosecode o5o1
In- en exclusiecriteria	-
Type indicator	Proces
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, tijdigheid, patiëntgerichtheid

Het doel van de indicator

Depressie komt bij 40-50% van de patiënten met de ZvP voor. Meestal begint een depressie tijdens het beloop van de ziekte, maar soms is er al een depressie aanwezig voordat de diagnose ZvP is gesteld.⁴¹⁵ De relatie tussen depressie en de pathologie van de ZvP is niet duidelijk, maar het feit dat er geen consistente relatie bestaat tussen

gemoedstoestand en motorische verschijnselen geeft aan dat depressie niet alleen maar een reactie is op de motorische handicap.

Het doel van deze indicator is door het eens per jaar nagaan of er sprake is van depressieve verschijnselen, tijdig in te kunnen grijpen met mogelijke behandelingen. Hierbij wordt opgemerkt dat er op dit moment onvoldoende bewijs bestaat voor effectieve en veilige behandelingen bij de behandeling van depressie bij patiënten met de ZvP (zie richtlijn). Depressies kunnen sui generis optreden, onderdeel zijn van de ziekte en kunnen samenhangen met de behandeling. Patiënten vinden stemmingsstoornissen vaak hinderlijker dan de motorische symptomen. Vroegtijdige herkenning is dus relevant omdat dit dient te leiden tot een herevaluatie van het tot dan toe gevoerde beleid, niet in alle gevallen worden er antidepressiva voorgeschreven. Andere mogelijkheden zijn bijvoorbeeld psychosociale interventies of aanpassing van de traditionele Parkinsonmedicatie.

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op alle maatschappen of vakgroepen neurologie en derhalve niet op individuele neurologen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat er variatie bestaat tussen neurologen met betrekking tot het één keer per jaar nagaan van depressieve verschijnselen, met name somberheid.

Mogelijkheden tot verbetering

Gegeven de verwachte variatie in de zorg over dit onderwerp lijkt er ruimte voor verbetering te bestaan.

Validiteit

De validiteit beperkt zich tot *face validity*, het oordeel van de werkgroep dat het één keer per jaar nagaan of er sprake is van depressieve klachten in zekere mate de kwaliteit van zorg weerspiegelt.

Betrouwbaarheid

Zie validiteit.

Discriminerend vermogen

De werkgroep meent dat de indicator veranderingen in de verleende zorg kan detecteren.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Zie validiteit.

Registratie

Uit het afsprakensysteem van een ziekenhuis kan aan de hand van diagnosecode 0501 een lijst worden samengesteld van alle patiënten met de ZvP die in een bepaald kalender-

jaar de neuroloog hebben bezocht. Op geleide van deze lijst kan in het medisch dossier gericht worden nagegaan of de neuroloog navraag heeft gedaan naar eventuele depressieve klachten, met name somberheid. Indicatie hiervoor is of in het dossier is genoteerd: '(geen) depressieve klachten, namelijk'.

Variabele	Naam	Codering	Bron
PARK 1	Nagegaan of er sprake was van depressieve klachten, met name somberheid? [*]	J/N	Medisch dossier
PARK 2	Diagnose ZvP	o5o1	DBC-registratie
PARK 3	Datum consult	dd/mm/jjjj	Afsprakensysteem

^{*} Bijvoorbeeld met de HADS (Hamilton Depression Scale en de Geriatric Depression Scale).¹⁰³

Rekenregel

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatiereg
PARK 4	Jaar (datum consult)		
PARK 5	Park 4 = kalenderjaar?	J/N	

Indicator-nummer	Naam van de indicator	Formule
Teller	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar bij wie de neuroloog is nagegaan of er sprake is van depressieve klachten	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 1='J' & PARK 5='J'
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 5='J'

5.2.6. Percentage patiënten met de ziekte van Parkinson verwezen door de neuroloog naar een fysiotherapeut die deelneemt aan een regionaal ParkinsonNet

Relatie tot kwaliteit	Therapeuten die deelnemen aan een regionaal <i>ParkinsonNet</i> worden getraind in het toepassen van KNGF-richtlijn met betrekking tot de ZvP. Werken volgens de richtlijn beoogt de kwaliteit van zorg te verbeteren
Operationalisatie	Percentage patiënten met de ZvP dat in een bepaald kalenderjaar is verwezen door de neuroloog naar een fysiotherapeut of oefentherapeut die deelneemt aan een regionaal <i>ParkinsonNet</i>
<i>Teller</i>	Aantal patiënten met de ZvP dat in een bepaald kalenderjaar is verwezen door de neuroloog naar een fysiotherapeut die deelneemt aan een regionaal <i>ParkinsonNet</i>
<i>Noemer</i>	Aantal patiënten met de ZvP dat in een bepaald kalenderjaar is verwezen door de neuroloog naar een fysiotherapeut.
Definities	Patiënt met de ZvP
In- en exclusiecriteria	Patiënten die buiten het bestek van de richtlijn vallen

Type indicator	Proces
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, tijdigheid, patiëntgerichtheid

Het organisatorisch verband waarop de indicator betrekking heeft

De voorgestelde indicator heeft betrekking op vakgroepen of maatschappen van neurologen.

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Veel patiënten met de ZvP zijn onder behandeling van een fysiotherapeut of oefen-therapeut die minder dan drie patiënten met de ZvP per jaar behandelt en geen specifieke deskundigheid heeft in het behandelen van patiënten met de ZvP.⁴¹⁶ In 2004 is de evidence-based-richtlijn 'Ziekte van Parkinson' van het KNGF verschenen en in 2005 de inhoudelijke identieke richtlijnen van de VvOCM.³⁴⁵⁻³⁴⁷ Er zijn volgens de werkgroep sterke aanwijzingen dat therapeuten die zijn aangesloten bij een *ParkinsonNet* en daarbinnen onder meer specifiek zijn getraind in het toepassen van deze richtlijnen, deze richtlijnen beter toepassen, hetgeen de kwaliteit van zorg positief kan beïnvloeden.¹³

Mogelijkheden tot verbetering

Neurologen kunnen patiënten meer adviseren fysiotherapeuten of oefen-therapeuten te consulteren die zijn aangesloten bij een regionaal *ParkinsonNet*.

Validiteit

In de literatuur zijn geen studies gevonden waarin is onderzocht of aansluiting bij een regionaal *ParkinsonNet* leidt tot een verbetering van de kwaliteit van de zorg. Met andere woorden, de validiteit beperkt zich tot *face validity*, het oordeel van de werkgroep dat werken volgens de richtlijn in zekere mate de kwaliteit van zorg verbetert.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

De werkgroep verwacht dat de indicator veranderingen in het verwijspatroon detecteert.

Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Niet van toepassing.

Registratie

Bron: medisch dossier.

Meetperiode: kalenderjaar.

Meetniveau: patiëntniveau.

Specificaties: de bovengenoemde procedure is in concept samengesteld door de werkgroep 'Indicatoren Ziekte van Parkinson', maar nog niet getest in de praktijk.

Variabele	Naam	Codering	Bron
PARK 1	Een aan <i>ParkinsonNet</i> gelieerde fysiotherapeut of oefentherapeut geadviseerd?	J/N	Medisch dossier
PARK 2	Diagnose ziekte van Parkinson	0501	DBC-registratie
PARK 3	Datum verwijzing fysiotherapeut of oefentherapeut	dd/mm/jjjj	Medisch dossier
PARK 6	Verwijzing naar fysiotherapeut of oefentherapeut		

Rekenregel

Variabele	Te berekenen gegeven	Formule	Validatieregels
PARK 4	Jaar (datum verwijzing)		
PARK 5	Park 4 = kalenderjaar?	J/N	

Indicator- nummer	Naam van de indicator	Formule
Teller	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar door de neuroloog verwezen naar fysiotherapeut of oefentherapeut die deelneemt aan een regionaal ParkinsonNet	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 6='J' & PARK 5='J' & PARK 1='J'
Noemer	Aantal patiënten met de ZvP in een bepaald kalenderjaar door de neuroloog verwezen naar fysiotherapeut of oefentherapeut die niet deelneemt aan een regionaal ParkinsonNet of van wie dit niet bekend is	#PARK 2 waarvoor geldt: PARK 5='J' & PARK 6='J'



Referenties

1. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. Instrument voor beoordeling van richtlijnen. www.agreecollaboration.org/pdf/nl/pdf [2001 [cited 2008 Nov. 28].
2. The ADAPTE Collaboration. ADAPTE manual. ADAPTE Resource toolkit. www.adapte.org 2009.
3. Speelman J. Ziekte van Parkinson. Nationaal Kompas Volksgezondheid [cited 2008 Aug.];URL:www.nationaal-kompas.nl.
4. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-35.
5. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):10-5.
6. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study 111. *Neurology*. 2004;63(7):1240-4.
7. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study 82. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1265-9.
8. NICE. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care (NICE clinical guideline 35). London, UK: National collaborating centre for chronic conditions;2006.
9. Findley LJ. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(Suppl):S8-S12.
10. Findley L, Aujla M, Bain PG, Baker M, Beech C, Bowman C, et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord*. 2003;18(10):1139-45.
11. Keranen T, Kaakkola S, Sotaniemi K, Laulumaa V, Haapaniemi T, Jolma T, et al. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(3):163-8.
12. Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, Izawa N, et al. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord*. 2006;21(9):1384-95.
13. Munneke M, Keus S, Nijkrake M, Kwakkel G, Berendse H, Roos R, et al. Efficiency of evidence-based physiotherapy for Parkinson's disease: The ParkinsonNet trial. *Mov Disord* 2007;23(Suppl.1):S220.
14. Hjelmgren J, Ghatnekar O, Reimer J, Grabowski M, Lindvall O, Persson U, et al. Estimating the value of novel interventions for Parkinson's disease: an early decision-making model with application to dopamine cell replacement. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):443-52.
15. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. second edition ed. Oxford: Oxford University Press;1997.
16. Gage H, Storey L. Rehabilitation for Parkinson's disease: a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil*. 2004;18(5):463-82.
17. Poos MJJC, Smit JM, Groen J, Kommer GJ, Slobbe LCJ. Kosten van ziekten in Nederland 2005. RIVM. www.kostenvanziekten.nl.
18. Hagell P, Nordling S, Reimer J, Grabowski M, Persson U. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(6):1213-20.
19. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(8):1123-30.
20. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993;39:165-72.

21. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
22. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861-70.
23. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(3):275-8.
24. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2000;57(3):369-72.
25. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*. 2001;57(9):1687-94.
26. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing*. 1999;28(2):99-102.
27. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):529-34.
28. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
29. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. Parkinson Study Group. *Neurology*. 2000;55(10):1540-7.
30. Acton PD, Mozley PD, Kung HF. Logistic discriminant parametric mapping: a novel method for the pixel-based differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(11):1413-23.
31. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brucke T. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1998;105(10-12):1213-28.
32. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H, et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord*. 2003;18(9):977-84.
33. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000;15(3):503-10.
34. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(3):266-72.
35. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-loflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*. 2004;19(10):1175-82.
36. Chou KL, Hurtig HI, Stern MB, Colcher A, Ravina B, Newberg A, et al. Diagnostic accuracy of [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(6):375-9.
37. Huang WS, Lee MS, Lin JC, Chen CY, Yang YW, Lin SZ, et al. Usefulness of brain 99mTc-TRODAT-1 SPET for the evaluation of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(2):155-61.
38. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1224-9.
39. Lokkegaard A, Werdelin LM, Friberg L. Clinical impact of diagnostic SPET investigations with a dopamine re-uptake ligand. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(12):1623-9.

40. Popperl G, Radau P, Linke R, Hahn K, Tatsch K. Diagnostic performance of a 3-D automated quantification method of dopamine D2 receptor SPECT studies in the differential diagnosis of parkinsonism. *Nucl Med Commun.* 2005;26(1):39-43.
41. Prunier C, Tranquart F, Cottier JP, Giraudeau B, Chalon S, Guilloteau D, et al. Quantitative analysis of striatal dopamine D2 receptors with 123I-iodolisuride SPECT in degenerative extrapyramidal diseases. *Nucl Med Commun* 2001;22(11):1207-14.
42. Van Laere K, De Ceuninck L, Dom R, Van den Eynden J, Vanbilloen H, Cleynhens J, et al. Dopamine transporter SPECT using fast kinetic ligands: 123I-FP-beta-CIT versus 99mTc-TRODAT-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(8):1119-27.
43. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123I)]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001;16(6):1023-32.
44. Weng YH, Yen TC, Chen MC, Kao PF, Tzen KY, Chen RS, et al. Sensitivity and specificity of 99mTc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. *J Nucl Med.* 2004;45(3):393-401.
45. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord.* 2008;23(3):405-10.
46. Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun.* 2006;27(12):933-7.
47. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol.* 2002;59(5):835-42.
48. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(3):278-84.
49. Cercy SP, Bylsma FW. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3(2):179-94.
50. Juh R, Kim J, Moon D, Choe B, Suh T. Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET. *Eur J Radiol.* 2004;51(3):223-33.
51. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology.* 2002;58(4):575-80.
52. Schreckenberger M, Hagele S, Siessmeier T, Buchholz HG, Armbrust-Henrich H, Rosch F, et al. The dopamine D2 receptor ligand 18F-desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(8):1128-35.
53. Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005;64(4):675-9.
54. Price S, Paviour D, Scahill R, Stevens J, Rossor M, Lees A, et al. Voxel-based morphometry detects patterns of atrophy that help differentiate progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2004;23(2):663-9.
55. Righini A, Antonini A, Ferrarini M, de Notaris R, Canesi M, Triulzi F, et al. Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(2):266-71.

56. Righini A, Antonini A, de NR, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):927-32.
57. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, Kremser C, Brenneis C, Mueller J, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology*. 2003;60(6):922-7.
58. Yekhlief F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm*. 2003;110(2):151-69.
59. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):590-4.
60. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16(2):197-201.
61. D'Costa DF, Abbott RJ, Pye IF, Millac PA. The apomorphine test in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(10):870-2.
62. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine test to predict dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet*. 1990;336(8706):32-4.
63. Zappia M, Montesanti R, Colao R, Branca D, Nicoletti G, Aguglia U, et al. Short-term levodopa test assessed by movement time accurately predicts dopaminergic responsiveness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997;12(1):103-6.
64. Winogrodzka AW. Risico op neurodegeneratieve aandoening bij idiopathische REM-slaapgebonden gedragsstoornis. *Tijdsch Neurol Neurochir*. 2009;110(2):101-2.
65. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(2):173-81.
66. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(6):839-42.
67. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167-73.
68. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol*. 1988;76(3):217-21.
69. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-62.
70. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):572-7.
71. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):423-5.
72. Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol*. 2007;254(4):501-7.
73. Klein C, Schlossmacher MG. The genetics of Parkinson disease: Implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(3):136-46.
74. van de Warrenburg BP, Scheffer H, Heutink P, Bloem BR. [Parkinson's disease(s): recent insight into genetic factors]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151(30):1665-8.

75. Inerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(1):1-10.
76. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(2):249-51.
77. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med.* 2004;18(6):453-61.
78. Lee PH, Yeo SH, Kim HJ, Youm HY. Correlation between cardiac 123I-MIBG and odor identification in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2006;21(11):1975-7.
79. Yoshita M. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci.* 1998;155(1):60-7.
80. Vodusek DB. How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG. *J Neural Transm.* 2005;112(12):1657-68.
81. Lee EA, Kim BJ, Lee WY. Diagnosing multiple system atrophy with greater accuracy: combined analysis of the clonidine-growth hormone test and external anal sphincter electromyography. *Mov Disord.* 2002;17(6):1242-7.
82. Pellicchia MT, Pivonello R, Colao A, Barone P. Growth hormone stimulation tests in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Clin Med Res.* 2006;4(4):322-5.
83. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrj M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain.* 2008;131(Pt 3):690-705.
84. Muslimovic D, Schmand B, Speelman JD, de Haan RJ. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13(6):920-32.
85. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(8):1239-45.
86. Fernandez HH, See RH, Gary MF, Bowers D, Rodriguez RL, Jacobson C, et al. Depressive Symptoms in Parkinson Disease Correlate With Impaired Global and Specific Cognitive Performance. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(4):223-7.
87. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Longo K, Cozzolino A, Grossi D, et al. Relationship between depression and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease without dementia. *J Neurol.* 2009;256(4):632-8.
88. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(7):597-602.
89. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, et al. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(4):538-46.
90. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-1707.
91. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22(16):2314-24.
92. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord.* 2009;24(8):1103-10.
93. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61(9):1222-8.
94. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11):1182-7.

95. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):464-74.
96. Goodman A. Organic unity theory: the mind-body problem revisited. *Am J Psychiatry.* 1991;148(5):553-63.
97. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64 Suppl.2:S65-S80.
98. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(2):183-9.
99. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord.* 2003;18(4):414-8.
100. Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, et al. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(4):538-46.
101. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie. Utrecht / Alphen aan de Rijn B.V.: CBO / Van Zuiden Communications (www.nvvp.net);2005.
102. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord.* 2006;21(2):148-58.
103. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92.
104. Stacy M, Galbreath A. Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: levodopa, dopamine agonists, and treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(1):51-6.
105. Hristova AH, Koller WC. Early Parkinson's disease: what is the best approach to treatment. *Drugs Aging.* 2000;17(3):165-81.
106. Imamura A, Geda YE, Slowinski J, Wszolek ZK, Brown LA, Uitti RJ. Medications used to treat Parkinson's disease and the risk of gambling. *Eur J Neurol.* 2008;15(4):350-4.
107. Stocchi F, Bonamartini A, Vacca L, Ruggieri S. Motor fluctuations in levodopa treatment: clinical pharmacology. *Eur Neurol.* 1996;36(Suppl.1):38-42.
108. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1756-60.
109. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2007;130(Pt 8):2123-8.
110. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-2508.
111. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. Parkinson Study Group. *JAMA.* 1997;278(2):125-30.
112. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology.* 1997;49(2):393-9.
113. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagu S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology.* 1999;53(3):573-9.
114. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, Martignoni E, Philcox DV, Rascol O, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(2):101-7.
115. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, Sramek JJ, Friedman J, Goetz C, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18(4):338-47.

116. Shannon KM, Bennett JP, Jr., Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997;49(3):724-8.
117. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del SS, Lees A. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord*. 2006;21(12):2110-5.
118. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(4):272-6.
119. Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(5):368-73.
120. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord*. 2007;22(16):2398-2404.
121. Rascol O, Nutt JG, Blin O, Goetz CG, Trugman JM, Soubrouillard C, et al. Induction by dopamine D1 receptor agonist ABT-431 of dyskinesia similar to levodopa in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58(2):249-54.
122. Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, Ostergaard K, Safikhany G, Egeblad H. Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. *J Intern Med*. 2008;263(1):90-8.
123. Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, Jackson G, Basu S, Luce P, et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm*. 2005;112(5):661-8.
124. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):826-9.
125. Paus S, Brecht HM, Koster J, Seeger G, Klockgether T, Wullner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(6):659-67.
126. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ*. 2002;324(7352):1483-7.
127. Chaudhuri KR, Pal S, Brefel-Courbon C. 'Sleep attacks' or 'unintended sleep episodes' occur with dopamine agonists: is this a class effect? *Drug Saf*. 2002;25(7):473-83.
128. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. *Clin Ther*. 2006;28(1):1-12.
129. Takahashi H, Nogawa S, Tachibana H, Kawamura J, Abe T, Ogino Y, et al. Pramipexole safely replaces ergot dopamine agonists with either rapid or slow switching. *J Int Med Res*. 2008;36(1):106-14.
130. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord*. 2004;19(11):1370-4.
131. Reichmann H, Odin P, Brecht HM, Koster J, Kraus PH. Changing dopamine agonist treatment in Parkinson's disease: experiences with switching to pramipexole. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(71):17-25.
132. Canesi M, Antonini A, Mariani CB, Tesei S, Zecchinelli AL, Barichella M, et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. Short communication. *J Neural Transm*. 1999;106(9-10):925-9.
133. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ*. 2004;329(7466):593.
134. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004898.

135. Presthus J, Berstad J, Lien K. Selegiline (1-deprenyl) and low-dose levodopa treatment of Parkinson's disease. A double-blind crossover trial. *Acta Neurol Scand.* 1987;76(3):200-3.
136. Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2004;19(8):916-23.
137. Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, Fahn S, Kieburtz K, et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):78-83.
138. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):616-23.
139. Fernandez HH, Chen JJ. Monoamine oxidase-B inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacother.* 2007;27:174S-85.
140. Thorpy MJ, Adler CH. Parkinson's disease and sleep. *Neurol Clin.* 2005;23(4):1187-1208.
141. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94(Suppl):S4-6.
142. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003468.
143. Sage JL, Mark MH. Pharmacokinetics of continuous-release carbidopa/levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 1994;17(Suppl.2):S1-S6.
144. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol.* 1997;37(1):23-7.
145. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand.* 1996;93(1):14-20.
146. Pahwa R, Busenbark K, Huber SJ, Michalek D, Hubble JP, Koller WC. Clinical experience with controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43(4):677-81.
147. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003361.
148. Claveria L, Vakil S, George C, et al. Oxprenolol in Parkinsonism. *J Clin Pharmacol.* 2007;15:66-8.
149. Brooks JO, Hoblyn JC. Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20(4):199-214.
150. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003735.
151. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain.* 1992;115:1701-25.
152. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995;28(3):240-58.
153. Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(8):903-10.
154. Caraceni T, Musicco M. Levodopa or dopamine agonists, or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;7(2):107-14.
155. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1991;41(2):202-5.

156. Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, Kamp C, Kieburz K. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Mov Disord.* 2007;22(9):1317-9.
157. Kostic VS, Marinkovic J, Svetel M, Stefanova E, Przedborski S. The effect of stage of Parkinson's disease at the onset of levodopa therapy on development of motor complications. *Eur J Neurol.* 2002;9(1):9-14.
158. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484-91.
159. Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwiderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11(5):509-21.
160. Koller WC. Initiating treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 1992;42(Suppl.1):33-8.
161. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord.* 2004;19(9):997-1005.
162. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord.* 2005;20(3):342-4.
163. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol.* 2006;63(2):205-9.
164. Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, Shiff M, Kempster PA. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(12):2116-21.
165. Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1989;25(5):523-6.
166. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008;71(7):474-80.
167. Ahlskog JE, Muenter MD, McManis PG, Bell GN, Bailey PA. Controlled-release Sinemet (CR-4): a double-blind crossover study in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(9):876-86.
168. Cedarbaum JM, Hoey M, McDowell FH. A double-blind crossover comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet 25/100 in patients with Parkinson's disease and fluctuating motor performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(2):207-12.
169. Feldman RG, Mosbach PA, Kelly MR, Thomas CA, Saint Hilaire MH. Double-blind comparison of standard Sinemet and Sinemet CR in patients with mild-to-moderate Parkinson's disease. *Neurology.* 1989;39(Suppl.2):96-101.
170. Hutton JT, Morris JL, Roman GC, Imke SC, Elias JW. Treatment of chronic Parkinson's disease with controlled-release carbidopa/levodopa. *Arch Neurol.* 1988;45(8):861-4.
171. Hutton JT, Morris JL, Bush DF, Smith ME, Liss CL, Reines S. Multicenter controlled study of Sinemet CR vs Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1989;39(Suppl.2):67-72.
172. Juncos JL, Fabbrini G, Mouradian MM, Chase TN. Controlled release levodopa-carbidopa (CR-5) in the management of parkinsonian motor fluctuations. *Arch Neurol.* 1987;44(10):1010-2.
173. LeWitt PA, Nelson MV, Berchou RC, Galloway MP, Kesaree N, Kreti D, et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology.* 1989;39(Suppl.2):45-53.
174. Lieberman A, Gopinathan G, Miller E, Neophytides A, Baumann G, Chin L. Randomized double-blind cross-over study of Sinemet-controlled release (CR4 50/200) versus Sinemet 25/100 in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1990;30(2):75-8.
175. Sage JI, Mark MH. Comparison of controlled-release Sinemet (CR4) and standard Sinemet (25 mg/100 mg) in advanced Parkinson's disease: a double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(2):174-9.

176. Wolters EC, Horstink MW, Roos RA, Jansen EN. Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. An open, and a double-blind, double-dummy, multicenter treatment evaluation. The Dutch Sinemet CR Study Group. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94(3):205-11.
177. Wolters EC, Tesselaar HJ. International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol.* 1996;243(3):235-40.
178. Clarke CE, Speller JM. Lisuride for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001515.
179. Clarke CE, Speller JM. Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000236.
180. Clarke CE, Speller JM, Clarke JA. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002261.
181. Clarke CE, Deane KH. Cabergoline for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001518.
182. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001516.
183. van Hilten JJ, Ramaker C, Van de Beek WJ, Finken MJ. Bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001203.
184. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(10):1149-56.
185. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multi-centre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(6):713-20.
186. Wong KS, Lu CS, Shan DE, Yang CC, Tsoi TH, Mok V. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2003;216(1):81-7.
187. Barone P, Lamb J, Ellis A, Clarke Z. Sumanrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(4):483-9.
188. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology.* 2007;68(16):1262-7.
189. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108-15.
190. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20.
191. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord.* 2005;20(5):602-10.
192. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord.* 2005;20(5):523-39.
193. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005;62(2):241-8.
194. Brodersen P, Philbert A, Gulliksen G, Stigard A. The effect of L-Deprenyl on on-off phenomena in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1985;71(6):494-7.
195. Golbe LI, Duvoisin RC. Double-blind trial of R-(-)-deprenyl for the "on-off" effect complicating Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1987;25:123-9.

196. Golbe LI, Lieberman AN, Muentner MD, Ahlskog JE, Gopinathan G, Neophytides AN, et al. Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(1):45-55.
197. Hubble JP, Koller WC, Waters C. Effects of selegiline dosing on motor fluctuations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1993;16(1):83-7.
198. Lieberman AN, Gopinathan G, Neophytides A, Foo SH. Deprenyl versus placebo in Parkinson disease: a double-blind study. *N Y State J Med.* 1987;87(12):646-9.
199. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365(9463):947-54.
200. Sivertsen B, Dupont E, Mikkelsen B, Mogensen P, Rasmussen C, Boesen F, et al. Selegiline and levodopa in early or moderately advanced Parkinson's disease: a double-blind controlled short- and long-term study. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1989;126:147-52.
201. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertoni JM. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2004;19(4):426-32.
202. Presthus J, Hajba A. Deprenyl (selegiline) combined with levodopa and a decarboxylase inhibitor in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;95:127-33.
203. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004554.
204. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Ann Neurol.* 1997;42(5):747-55.
205. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol.* 1998;55(8):1089-95.
206. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(4):421-8.
207. Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(8):1071-9.
208. Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, Dorflinger E. Tolcapone added to levodopa in stable parkinsonian patients: a double-blind placebo-controlled study. Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group II (TIPS II). *Mov Disord.* 1997;12(6):928-34.
209. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology.* 1997;48(1):81-7.
210. Myllyla VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2001;8(1):53-60.
211. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand.* 2002;105(4):245-55.

212. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorfinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology*. 1997;49(4):1066-71.
213. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology*. 1998;51(5):1309-14.
214. Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(1):21-8.
215. Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2007;22(1):75-80.
216. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004553.
217. Agid Y, Destee A, Durif F, Montastruc JL, Pollak P. Tolcapone, bromocriptine, and Parkinson's disease. French Tolcapone Study Group. *Lancet*. 1997;350(9079):712-3.
218. Verhagen Metman L, Del DP, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323-6.
219. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003467.
220. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di IA, Onofrj M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141-3.
221. Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(5):873-8.
222. Dewey RB, Jr., Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol*. 2001;58(9):1385-92.
223. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(6):681-7.
224. van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in OFF-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1993;95(3):231-5.
225. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):573-6.
226. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(2):96-101.
227. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord*. 1995;10(1):37-43.
228. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Turjanski N, Fernandez W, Lees AJ, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord*. 1993;8(2):165-70.
229. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord*. 2002;17(1):188-91.
230. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord*. 2002;17(6):1235-41.

231. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):709-16.
232. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol*. 1993;60:656-9.
233. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci*. 2001;22(1):93-4.
234. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005;20(2):151-7.
235. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26(3):156-63.
236. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(2):216-23.
237. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
238. Marinus J, Visser M, Martinez-Martin P, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):61-7.
239. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep*. 2003;26(8):1049-54.
240. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):388-95.
241. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19(11):1306-12.
242. Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: The SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007;22(15):2221-8.
243. Hauser RA, Russ H, Haeger DA, Bruguere-Fontenille M, Muller T, Wenning GK. Patient evaluation of a home diary to assess duration and severity of dyskinesia in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):322-30.
244. Reimer J, Grabowski M, Lindvall O, Hagell P. Use and interpretation of on/off diaries in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):396-400.
245. Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Rickards H, Clarke CE. Therapies for depression in Parkinson's disease. *The Cochrane Library*. 2004;(Issue 3).
246. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2005;20(9):1161-9.
247. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008;23(6):850-7.
248. Ghazi-Noon S, Chung TH, Deane K, Rickards, HE, Clarke CE. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003465.
249. Multidisciplinaire richtlijn depressie; Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van volwassen cliënten met depressie. www.cbo.nl. 2005.

250. Buchwald B, Angersbach D, Jost WH. [Improvements in motor and non-motor symptoms in parkinson patients under ropinirole therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007;75(4):236-41.
251. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 2003;18(11):1324-31.
252. Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdlova Z, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol*. 2003;10(4):399-406.
253. Cole K, Vaughan FL. The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(5):269-76.
254. Dobkin RD, Allen LA, Menza M. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord*. 2007;22(7):946-52.
255. Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL. CBT for the treatment of depression in Parkinson's disease: a promising nonpharmacological approach. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(1):27-35.
256. Dreisig H, Beckmann J, Wermuth L, Skovlund S, Bech P. Psychologic effects of structured cognitive psychotherapy in young patients with Parkinson disease: A pilot study. *Nord J Psychiatry*. 1999;53:217-21.
257. Secker DL, Brown RG. Cognitive behavioural therapy (CBT) for carers of patients with Parkinson's disease: a preliminary randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):491-7.
258. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(4):434-40.
259. Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci*. 2005;28(6):737-57.
260. Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, van Laar T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain* 2009;132:2980-93.
261. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopa-mimetic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):438-45.
262. Friedman J, Lannon M, Comella C, Factor S, Kurlan R, Richard I, et al. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-63.
263. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(4):153-6.
264. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002;17(5):1031-5.
265. Ondo WG, Tintner R, Young KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):958-63.
266. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Pere JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):689-95.
267. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*. 2007;22(3):313-8.
268. Zahodne LB, Fernandez HH. Course, prognosis, and management of psychosis in Parkinson's disease: are current treatments really effective? *CNS Spectr*. 2008;13(Suppl.4):26-33.
269. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*. 2006;20(6):477-505.

270. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60(3):387-92.
271. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-18.
272. Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(11):1899-1907.
273. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrj M, Hsu C, Tekin S, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord*. 2006;21(4):456-61.
274. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(Suppl.1):S14-S22.
275. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(10):937-41.
276. Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(11):988-93.
277. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(7):1254-7.
278. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66(11):1750-2.
279. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
280. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord*. 2004;19(4):397-405.
281. Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(7):1258-61.
282. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(2):212-6.
283. Blaszczyński A, Steel Z, McConaghy N. Impulsivity in pathological gambling: the antisocial impulsivist. *Addiction*. 1997;92(1):75-87.
284. Petry NM. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend*. 2001;63(1):29-38.
285. Chambers RA, Potenza MN. Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *J Gambl Stud*. 2003;19(1):53-84.
286. Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(12):664-72.
287. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80.
288. Jarman B, Hurwitz B, Cook A, Bajekal M, Lee A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. *Brit Med J*. 2002;324(7345):1072-5.
289. Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet*. 2002;360(9347):1767-9.
290. Michell AW, Lewis SJ, Foltynie T, Barker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127:1693-1705.
291. Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):466-74.

292. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(3):176-83.
293. Kieburtz K, McDermott M, Como P, Growdon J, Brady J, Carter J, et al. The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology.* 1994;44(9):1756-9.
294. Shults CW. Effect of selegiline (deprenyl) on the progression of disability in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1993;146:36-42.
295. Shoulson I. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP). Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1989;126:171-5.
296. Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2003;341(3):201-4.
297. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol.* 2002;59(10):1541-50.
298. Storch A, Jost WH, Vieregge P, Spiegel J, Greulich W, Durner J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q(10) in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64(7):938-44.
299. NINDS NET-PD Investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(1):20-8.
300. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(3):300-7.
301. Marek K, Jennings D, Seibyl J. Do dopamine agonists or levodopa modify Parkinson's disease progression? *Eur J Neurol.* 2002;9 Suppl.3:15-22.
302. Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Senard JM, Rascol O, Brefel-Courbon C. Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(3):511-4.
303. Przuntek H, Welzel D, Blumner E, Danielczyk W, Letzel H, Kaiser HJ, et al. Bromocriptine lessens the incidence of mortality in L-dopa-treated parkinsonian patients: prado-study discontinued. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(4):357-63.
304. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93-101.
305. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs.* 1998;55(Suppl.1):23-30.
306. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord.* 2006;21(3):343-53.
307. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1044-53.
308. Nagatsu T, Sawada M. Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to Parkinson's disease: possible implications of glial cells. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(71):53-65.
309. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004;61(4):561-6.
310. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Lenders MW, Nijssen PC, Staal MJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology.* 2004;62(2):201-7.

311. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000;342(7):461-8.
312. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le GL, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(6):1239-48.
313. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908.
314. Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68(4):267-71.
315. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834-9.
316. Herzog J, Volkmann J, Krack P, Kopper F, Potter M, Lorenz D, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(11):1332-7.
317. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34.
318. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology*. 2002;59(12):1976-8.
319. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*. 2004;63(10):1952-4.
320. Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Rizzone M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurol Sci*. 2002;23(Suppl.2):S111-2.
321. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du MS, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2002;125:575-83.
322. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl.14):S290-304.
323. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):578-88.
324. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):605-14.
325. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830-6.
326. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*. 2001;56(4):548-51.
327. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;56:548-51.
328. Lohr TJ, Burgunder JM, Pohle T, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Long-term pallidal deep brain stimulation in patients with advanced Parkinson disease: 1-year follow-up study. *J Neurosurg*. 2002;96(5):844-53.
329. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(4):554-60.
330. Fields JA, Troster AI, Wilkinson SB, Pahwa R, Koller WC. Cognitive outcome following staged bilateral pallidal stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 1999;101(3):182-8.

331. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999;46(2):217-23.
332. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(3):411-8.
333. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrcrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128:2240-9.
334. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;55(6):871-5.
335. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;58:39-44.
336. Krauss JK, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Pohle T, Burgunder JM, Jankovic J. Concepts and methods in chronic thalamic stimulation for treatment of tremor: technique and application. *Neurosurgery*. 2001;48(3):535-41.
337. Ondo W, Dat VK, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: effects on the nontarget limbs. *Mov Disord* 2001;16(6):1137-1142.
338. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(13):956-63.
339. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):464-70.
340. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*. 1998;121:451-7.
341. Nederlandse Vereniging Neuroverpleegkundigen en Verzorgenden. Richtlijn verpleging en verzorging van mensen met Parkinson. Utrecht: V&VN;2001.
342. Reynolds H, Wilson-Barnett J, Richardson G. Evaluation of the role of the Parkinson's disease nurse specialist. *Int J Nurs Stud*. 2000;37(4):337-49.
343. Jahanshahi M, Brown RG, Whitehouse C, Quinn N, Marsden CD. Contact with a nurse practitioner: A short-term evaluation study in Parkinson's disease and dystonia. *Behav Neurol*. 1994;7:189-96.
344. Het beroepsprofiel van de fysiotherapeut. www.fysionet.nl. 2008.
345. Keus SHJ, Hendriks HJM, Bloem BR, Bredero-Cohen AB, de Goede CJT, van Haaren M, et al. KNGF-richtlijn ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr Fysiother*. 2004;114(Suppl.);www.kngf.nl.
346. Keus SHJ, Bredero-Cohen AB, Bloem BR, Hendriks HJM, de Goede CJT, van Haaren M, et al. Richtlijn Cesar & de Ziekte van Parkinson. Utrecht: Vereniging van oefentherapeuten Cesar & Mensendieck. www.vvcm.nl. 2005.
347. Keus SHJ, Bredero-Cohen AB, Bloem BR, Hendriks HJM, de Goede CJT, van Haaren M, et al. Richtlijn Oefentherapie Mensendieck bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Amersfoort / Utrecht: Nederlands Paramedisch Instituut / Vereniging van oefentherapeuten Cesar & Mensendieck. www.vvcm.nl. 2005.
348. Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008;23:631.
349. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord*. 2007;22(4):451-60.
350. Kwakkel G., de Goede CJ, van Wegen EE Impact of physical therapy for Parkinson's disease: A critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S478-87.

351. Lim I, de Goede CJ, van Wegen EE, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2005;19(7):695-713.
352. Smidt N, de Vet HC, Bouter LM, Dekker J, Arendzen JH, de Bie RA, et al. Effectiveness of exercise therapy: a best-evidence summary of systematic reviews. *Aust J Physiother* 2005;51(2):71-85.
353. Taylor NF, Dodd KJ, Shields N, Bruder A. Therapeutic exercise in physiotherapy practice is beneficial: a summary of systematic reviews 2002-2005. *Aust J Physiother.* 2007;53(1):7-16.
354. Sturkenboom IHW, Thijssen MCE, Gons-van de Elsacker JJ, Jansen IJH, Maasdam A, Schulten M, et al. Ergotherapie bij de ziekte van Parkinson, een richtlijn van Ergotherapie Nederland. Utrecht / Den Haag: Ergotherapie Nederland / Uitgeverij Lemma; 2008.
355. Dixon L, Duncan D, Johnson P, Kirkby L, O'Connell H, Taylor H, et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD002813.
356. Kalf H, de Swart B, Bonnier-Baars M, Kanters J, Kocken J, Munneke M. Logopedie bij de ziekte van Parkinson - Een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie. Den Haag: Lemma/Boom uitgevers; 2008.
357. Deane KH, Whurr R, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. A comparison of speech and language therapy techniques for dysarthria in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002814.
358. de Swart BJ, Willemse SC, Maassen BA, Horstink MW. Improvement of voicing in patients with Parkinson's disease by speech therapy. *Neurology.* 2003;60(3):498-500.
359. Cubo E, Rojo A, Ramos S, Quintana S, Gonzalez M, Kompoliti K, et al. The importance of educational and psychological factors in Parkinson's disease quality of life. *Eur J Neurol.* 2002;9(6):589-93.
360. Martinez-Martin P, Benito-León J, Alonso F, Catalan MJ, Pondal M, Zamarbide I, et al. Quality of life of caregivers in Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 2005;14(2):463-72.
361. Mittelman M. Taking care of the caregivers. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18(6):633-9.
362. Simons G, Thompson SB, Smith Pasqualini MC. An innovative education programme for people with Parkinson's disease and their carers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(8):478-85.
363. Spliethoff-Kamminga NGA. Patient Educatie Programma Parkinson. Amsterdam: Harcourt Assessment B.V.; 2006.
364. Macht M, Gerlich C, Ellgring H, Schrödi M, Rusinol AB, Crespo M, et al. Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. *Patient Educ Couns.* 2007;65(2):245-52.
365. Wade DT, Gage H, Owen C, Trend P, Grossmith C, Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(2):158-62.
366. van der Marck M, Bloem BR, Munneke M. Multidisciplinaire behandeling van de ziekte van Parkinson. *Tijdschr Neurol Neurochirurg.* 2006;107:66-8.
367. Happe S, Ludemann P, Berger K. The association between disease severity and sleep-related problems in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychobiol.* 2002;46(2):90-6.
368. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(1):35-41.
369. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248(11):950-8.
370. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(6):721-5.
371. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing.* 2001;30(1):47-52.

372. Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, McKee A, et al. Progression of falls in post-mortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 1999;14(6):947-50.
373. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci.* 2003;212(1-2):47-53.
374. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn preventie van valincidenten bij ouderen. Utrecht / Alphen aan de Rijn: CBO / Van Zuiden Communications (www.cbo.nl); 2004.
375. Stuurgroep Ondervoeding. Richtlijn Ondervoeding. Screening en behandeling van ondervoeding. www.stuurgroepondervoeding.nl. 2009.
376. Abbott RA, Cox M, Markus H, Tomkins A. Diet, body size and micronutrient status in Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46(12):879-84.
377. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003;53(5):676-9.
378. Kempster PA, Wahlqvist ML. Dietary factors in the management of Parkinson's disease. *Nutr Rev.* 1994;52(2 Pt 1):51-8.
379. Gazewood JD, Mehr DR. Diagnosis and management of weight loss in the elderly. *J Fam Pract.* 1998;47(1):19-25.
380. Nilsson H, Ekberg O, Olsson R, Hindfelt B. Quantitative assessment of oral and pharyngeal function in Parkinson's disease. *Dysphagia.* 1996;11(2):144-50.
381. Johnston BT, Li Q, Castell JA, Castell DO. Swallowing and esophageal function in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(10):1741-6.
382. Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE, Epifanio A, Grigoletto F, et al. Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol.* 2000;57(4):507-12.
383. Logemann JA. Dysphagia in movement disorders. *Adv Neurol.* 1988;49:307-16.
384. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5(2):136-46.
385. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, et al. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(5):507-11.
386. Erdem N, Chu FM. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient. *Am J Med.* 2006;119(Suppl.1):29-36.
387. Bolle G. Ziekte van Parkinson. In: Gianotten WL, Meihuizen-de Regt MJ, van Son-Schoones N, editors. *Seksualiteit bij ziekte en lichamelijke beperking*. Assen: Koninklijke Van Gorcum; 2008. pp. 355-361.
388. Jacobs H, Vierегge A, Vierегge P. Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(4):550-52.
389. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Marital Ther.* 2004;30(2):95-105.
390. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1992;32(3):134-40.
391. Macht M, Schwarz R, Ellgring H. Patterns of psychological problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(2):95-101.
392. Nappi RE, Detaddei S, Veneroni F, Fignon A, Farina C, Ferdeghini F, et al. Sexual disorders in Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 2001;16(3):283-88.
393. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* 2002;41(4):382-6.
394. Allcock LM, Ulyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1470-1.

395. van Dijk JG, Haan J, Zwiderman K, Kremer B, van Hilten BJ, Roos RA. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1090-5.
396. van Dijk JG. Explaining syncope: faints need not confuse. *Europace*. 2005;7(4):392-5.
397. Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res*. 1993;3(1):57-65.
398. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(12):1459-63.
399. Eadie MJ, Tyrer JH. Alimentary disorder in Parkinsonism. *Australas Ann Med*. 1965;14:13-22.
400. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1991;6(2):151-6.
401. Scott B, Borgman A, Engler H, Johnels B, Aquilonius SM. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(1):37-43.
402. Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(2):204-7.
403. Tumilasci OR, Cersosimo MC, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(5):660-7.
404. Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007;22(16):2306-13.
405. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord*. 2002;17(6):1318-20.
406. Postma AG, Heesters M, van Laar T. Radiotherapy to the salivary glands as treatment of sialorrhea in patients with parkinsonism. *Mov Disord*. 2007;22(16):2430-5.
407. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):63-72.
408. Banks P, Lawrence M. The Disability Discrimination Act, a necessary, but not sufficient safeguard for people with progressive conditions in the workplace? The experiences of younger people with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil*. 2006;28(1):13-24.
409. Schrag A, Banks P. Time of loss of employment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(11):1839-43.
410. Nijkrake MJ, Bloem BR, Keus SH, Mulleners W. Quality of allied health care in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:S131.
411. Kashiwara K. Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006;253(Suppl.7):VII38-VII41.
412. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. *Gerontol*. 2001;47(5):277-81.
413. Michalowska M, Fiszer U, Krygowska-Wajs A, Owczarek K. Falls in Parkinson's disease. Causes and impact on patients' quality of life. *Funct Neurol*. 2005;20(4):163-8.
414. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism & Related Disord*. 2006;12(1):35-41.
415. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Lozano A, et al. Treatment of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(Suppl.4):S112-9.
416. Keus SHJ, Bloem BR, Verbaan D, de Jonge P, Hofman AM, van Hilten JJ, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol*. 2004;251(6):680-7.



Bijlage A

Economische evaluatie naar de potentiële rol van de Parkinsonverpleegkundige, behorend bij de multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson

Inleiding

De richtlijn constateert een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor de optimale frequentie van de follow-up na het stellen van de diagnose Ziekte van Parkinson en een mogelijke rol voor de Parkinsonverpleegkundige hierbij. De richtlijn geeft aan welke inhoudelijke taken een Parkinsonverpleegkundige kan vervullen. Er is daarbij variatie mogelijk in de mate van vervanging van zorg gegeven door de neuroloog en/of huisarts met zorg gegeven door een Parkinsonverpleegkundige.

Er is weinig evidentie beschikbaar voor de effecten van de zorg op kwaliteit van leven. Geen van de beschikbare studies vond significante effecten op generieke kwaliteit van leven maten. Met andere woorden, zorg door een Parkinsonverpleegkundige is net zo goed als gebruikelijke zorg.^{226,277,392}

Er is in de literatuur geen bewijs te vinden dat de zorg door een Parkinsonverpleegkundige kosteneffectief is.³⁹³ Daarom is besloten aanvullende analyses uit te voeren naar de gezondheidseffecten en kosten van zorg door de Parkinsonverpleegkundige waarbij deze zorg ofwel complementair is aan de zorg door de neuroloog en/of huisarts, of deze zorg gedeeltelijk vervangt.

In deze analyses lag de nadruk op de directe patiëntenzorg. Daarnaast heeft de Parkinsonverpleegkundige coördinerende taken. De kosten daarvan zijn in deze analyses niet meegenomen, omdat er geen goede informatie is over de hiervoor idealiter benodigde tijd. Wel is er bij de schatting van het aantal extra Parkinsonverpleegkundigen dat in Nederland nodig zou zijn, rekening gehouden met de extra tijd voor coördinatie, waarbij is uitgegaan van de tijd die Parkinsonverpleegkundigen nu voor coördinatie gebruiken.

Aanpak

Om de nadere invulling van de follow-up te ondersteunen, zijn scenario-analyses uitgevoerd die inzicht geven in de mogelijke effecten van inzet van Parkinsonverpleegkundigen zoals beschreven in de richtlijn en de hiervoor landelijk

benodigde capaciteit aan Parkinsonverpleegkundigen. De scenario's weerspiegelen de situatie voor de gemiddelde patiënt, uiteraard zullen in de praktijk variaties optreden.

Voor referentiescenario zijn de contactfrequenties gebaseerd op gegevens uit de *ParkinsonNet-trial*. Voor de overige scenario's is gekeken naar de zorg zoals Parkinsonverpleegkundigen die nu verlenen, en naar internationale trials over de inzet van Parkinsonverpleegkundigen.^{226,277,392} Met een vragenlijst is onderzocht wat de huidige zorg door een Parkinsonverpleegkundige behelst.

De scenario's betreffen niet de zorg voor zeer ernstige vormen van de ziekte van Parkinson. Voor deze zorg in het eindstadium is verondersteld dat dit gelijk blijft. De scenario's zijn gedeeltelijk op aannames gebaseerd en de conclusies moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd. In de tabellen hieronder staat alleen dat deel van de zorg beschreven waarop in de scenario's verschillen ontstaan. Daarnaast kan bijvoorbeeld de huisarts, de apotheker of de fysiotherapeut een rol vervullen, maar dat blijft hier buiten beeld, omdat daarin geen veranderingen optreden in de scenario's.

Scenario 1. Referentiescenario zonder Parkinsonverpleegkundige

De contactfrequenties in dit scenario zijn gebaseerd op gegevens uit de *ParkinsonNet*-studie (tabel 1). Dit scenario is een versimpeling van de huidige situatie waarin vaak al wel een Parkinsonverpleegkundige aanwezig is.

Scenario 1. Referentiescenario zonder Parkinsonverpleegkundige.

Zorgverlener	Neuroloog	Huisarts	Parkinsonverpleegkundige
Contactfrequentie	4 poli	2 telefonisch	0

Scenario 2. Complementaire zorg door de Parkinsonverpleegkundige

Zorg door een Parkinsonverpleegkundige komt bovenop de gebruikelijke zorg en vervangt deze niet. De zorg in dit scenario is te vinden in tabel 2. Dit betekent hogere kosten van €140 per patiënt per jaar. Voor de effecten is aangenomen dat patiënten verbeteren in kwaliteit van leven naar de best gerapporteerde gemiddelde kwaliteit-van-levengegevens voor patiënten in hetzelfde ziektestadium.

Scenario 2. Complementaire zorg.

Zorgverlener	Neuroloog	Huisarts	Parkinsonverpleegkundige
Contactfrequentie	4 poli	2 telefonisch	2 poli 4 telefonisch

Scenario 3. Substitutie van zorg door de Parkinsonverpleegkundige

Zorg door de Parkinsonverpleegkundige vervangt een deel van de contacten met de neuroloog en huisarts (tabel 3). De consulten door de Parkinsonverpleegkundige duren langer dan de consulten door de neuroloog, namelijk 50 minuten in plaats van 12 minuten. Dit betekent hogere kosten van € 80 per patiënt per jaar. Voor de effecten is

opnieuw aangenomen dat patiënten verbeteren naar de best gerapporteerde kwaliteit-van-levenscore.

Scenario 3. Substitutie.

Zorgverlener	Neuroloog	Huisarts	Parkinsonverpleegkundige
Contactfrequentie	2 poli	0	2 poli 4 telefonisch

Scenario 4. Kostenneutrale substitutie van zorg

Zorg door de Parkinsonverpleegkundige vervangt een deel van de contacten met de neuroloog en alle telefonische contacten met de huisarts (*tabel 4*). Daarbij is aangenomen dat deze substitutie kostenneutraal plaatsvindt, dat wil zeggen dat de kosten per patiënt gelijk blijven. Dat betekent dat de Parkinsonverpleegkundige per consult 23 minuten per patiënt kan besteden en daarbij nog twee korte telefonische contacten kan hebben van in totaal 20 minuten. Voor de effecten is aangenomen dat er geen verschil optreedt in kwaliteit van leven, met andere woorden, deze zorg is even goed als de gebruikelijke zorg. Waarschijnlijk is dit een onderschatting van de effecten omdat er in dit scenario meer tijd per patiënt beschikbaar is.

Scenario 4. Kostenneutrale substitutie (Parkinsonverpleegkundige besteedt zoveel tijd per patiënt dat de kosten voor dit scenario gelijk zijn aan die van het referentiescenario).

Zorgverlener	Neuroloog	Huisarts	Parkinsonverpleegkundige
Contactfrequentie	2 poli	0	2 poli, 23 minuten 2 telefonisch, 10 à 11 minuten

Simulatie

Met een microsimulatiemodel zijn effecten doorgerekend voor een cohort 40-jarigen, door de levensloop gedurende 40 jaar te schatten op basis van Nederlandse cijfers over incidentie, diagnosekans en prognose van de ziekte van Parkinson, en het ziekteverloop in de verschillende scenario's te vergelijken. Daarmee is de kosteneffectiviteit van de scenario's geschat. Ook is de budgetimpact bepaald door uit te rekenen wat de consequenties zijn voor de Nederlandse zorgverlening bij extrapolatie van de scenario's naar de omvang en ernst van de Nederlandse patiëntenpopulatie.

Resultaten

Huidige stand van zaken

Uit een vragenlijst onder Parkinsonverpleegkundigen (respons 62%) bleek het volgende. Er werken 73 parkinsonverpleegkundigen in Nederland, gemiddeld werken zij 17 uur per week als zodanig. Vaak werken ze daarnaast bijvoorbeeld ook als CVA-verpleegkundige.

De meeste Parkinsonverpleegkundigen werken in het ziekenhuis (83%) en ongeveer een vijfde werkt in de thuiszorg (18%). Ten slotte zegt 11% dat zij transmuraal werken. Deze percentages tellen niet op tot 100%, omdat sommige mensen zowel bij een ziekenhuis als bij de thuiszorg werken.

Parkinsonverpleegkundigen besteden gemiddeld 10 uur per week aan directe patiëntcontacten, vier uur aan coördinatie en drie uur aan administratie. Zij doen ongeveer zeven consulten, negen telefonische consulten en één thuisbezoek per week. De poliklinische consulten duren gemiddeld 50 minuten en de telefonische consulten 12 minuten. De kosten van deze zorg zijn te schatten op ongeveer € 2,8 miljoen per jaar. Per patiënt met de ziekte van Parkinson is dan beschikbaar per jaar: 0,6 bezoek, 0,8 telefonisch contact en 0,1 thuisbezoek. Dat is waarschijnlijk te weinig, hetgeen duidt op een capaciteitsprobleem.

Kosteneffectiviteitanalyses

De gevonden kosteneffectiviteitsratio's waren ongeveer € 1800 euro per QALY (*Quality adjusted life year*: gewonnen gezond levensjaar) voor scenario 2 en € 970 voor scenario 3. Scenario 4 heeft geen effecten op de kosten omdat dit zo was opgezet. Ook was aangenomen dat dit scenario geen gezondheidswinst of -verlies tot gevolg zou hebben in termen van QALY's. Per patiënt is in dit scenario ruim 40 minuten extra contacttijd per jaar beschikbaar vergeleken met de huidige zorg (scenario 1).

Budgetimpactanalyses

Scenario's 2 en 3 behelzen in totaal bijna drie uur zorg per patiënt per jaar, terwijl het huidige zorgscenario (scenario 1) ruim een uur zorg per jaar per patiënt omvat. Scenario 4 ten slotte bevat ruim anderhalf uur zorg per patiënt per jaar. Dit betekent dat in totaal tussen de 120 en 140 extra verpleegkundigen nodig zijn voor scenario's 2 en 3 en tussen de 15 en 30 extra verpleegkundigen voor scenario 4, als de gemiddelde Parkinsonverpleegkundige inderdaad ongeveer 10 uur per week aan patiënten kan besteden, zoals nu het geval is.

Conclusies

De modelanalyses voor zorg door de Parkinsonverpleegkundige laten zien dat deze zorg kosteneffectief kan zijn mits de kwaliteit van leven van patiënten verbetert. Voor dit laatste is weinig harde evidentie te vinden. Wanneer wordt aangenomen dat de Parkinsonverpleegkundige kostenneutraal wordt ingezet, en dat hij/zij per patiënt twee consulten per jaar overneemt van de neuroloog, kan de Parkinsonverpleegkundige ongeveer 20 minuten extra tijd steken in aanvullende consultatie en nog eens 20 minuten telefonische ondersteuning bieden. Dat wil zeggen dat er in dat geval meer contacttijd per patiënt kan zijn bij gelijke kosten.

Referenties

1. Hurwitz B, Jarman B, Cook A, Bajekal M. Scientific evaluation of community-based Parkinson's disease nurse specialists on patient outcomes and health care costs. *J Eval Clin Pract.* 2005;11(2):97-110.
2. Jarman B, Hurwitz B, Cook A, Bajekal M, Lee A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. *Brit Med J.* 2002;324(7345):1072-5.
3. Reynolds H, Wilson-Barnett J, Richardson G. Evaluation of the role of the Parkinson's disease nurse specialist. *Int J Nurs Stud.* 2000;37(4):337-49.
4. NICE. Parkinson's disease. Diagnosis and management in primary and secondary care (NICE clinical guideline 35). London, UK: National collaborating centre for chronic conditions; 2006.



Bijlage B

Aanbevelingen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek voor een kennisleemteanalyse, behorend bij de multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson

Algemeen (de grote uitdagingen):

- Meer onderzoek is nodig naar de rol van bekende erfelijke factoren in de etiologie van de Ziekte van Parkinson (ZvP), ook in relatie tot bevorderende omgevingsfactoren (zoals gifstoffen) of juist beschermende factoren (zoals roken of koffie), en naar het vinden van nieuwe erfelijke factoren, eveneens in relatie tot omgevingsfactoren.
- Hoe kan de diagnostiek van de vroegste fase van de ZvP in de eerste lijn worden bevorderd?
- Welk diagnostisch algoritme (welke onderzoeksmethoden en in welke volgorde) draagt optimaal bij aan het klinisch onderscheid tussen de ZvP en de atypische parkinsonismen in een vroege fase?
- Welke factoren kunnen het beloop (snelheid van progressie) van de ZvP voorspellen?
- Welk geneesmiddel, indien gestart in een vroege fase, levert gerekend over het gehele ziektebeloop netto de meeste winst op voor patiënten met de ZvP?
- Welke geneesmiddel is in staat een klinisch relevante mate van neuroprotectie te bereiken bij de ZvP?
- Welke patiënten zijn het meest gebaat bij welke vorm van diepe hersenchirurgie?
- Wat is het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en doelmatigheid van paramedische interventies bij de ZvP (onder andere fysiotherapie, ergotherapie, logopedie)?
- Wat is het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit en doelmatigheid van multidisciplinaire interventies bij de ZvP?

Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

In deze paragraaf wordt een aantal onderzoeksvragen beschreven die prioriteit verdienen.

Vraag 1: Welke agentia met preklinische eigenschappen van neuroprotectie in Parkinson-modelstudies hebben klinisch relevante effecten (verbetering van totale UPDRS-score) bij patiënten in de vroege fase van de ZvP?

Relevante agentia zijn: cafeïne, co-enzym Q10, creatine, GM1-ganglioside, GPI-1485, minocycline, nicotine, oestrogeen, MAO-B-remmers en dopamineagonisten. Ieder verondersteld neuroprotectief agens zou in een dubbelblind uitgevoerde placebogecontroleerde trial met een verlate start als onderzoeksontwerp moeten worden getest.

Momenteel is er geen agens dat de progressie van de ZvP vertraagt. Patiënten hebben erg veel belangstelling voor dit onderwerp.

Vraag 2: Welke mensen met aan ZvP gerelateerde dementie hebben baat bij cholinesteraseremmers (donepezil, rivastigmine, galantamine) en/of memantine?

Deze vraag heeft twee onderdelen, namelijk a) welke patiënten met ZvP reageren op cholinesteraseremmers en b) wat is de klinische relevantie van een mogelijk effect. Onderzoek zou moeten plaatsvinden door placebogecontroleerde RCT's waarbij als uitkomstmaten gelden: verandering van cognitief functioneren, van score op een stress-schaal of van score op een neuropsychiatrische vragenlijst.

Een recente grote RCT waarin het effect van toediening van rivastigmine werd onderzocht bij Parkinsonpatiënten met dementie liet verbeteringen zien in primaire en secundaire eindpunten maar de klinische relevantie van dit effect is nog onzeker.

Vraag 3: Leidt vroegbehandeling van milde tot matige depressie bij patiënten met ZvP met een antidepressivum (een SSRI) tot een minder ernstige depressie later?

Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol) en depressiescores op geaccepteerde depressieschalen.

De richtlijncommissie beveelt een studie aan waarin Parkinsonpatiënten die in de tweede lijn worden behandeld, worden gescreend op het voorkomen van milde tot matige depressie, een diagnose die tot op heden vaak wordt gemist.

Vraag 4: Zijn ondersteunende therapieën bij patiënten met de ZvP kosteneffectief?

a) Is fysiotherapie kosteneffectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij fysiotherapie wordt vergeleken met een adequate placebobehandeling. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten als evenwicht, wijze van lopen, houding, grip en bereik, en gezondheidseconomische parameters. Een uitdaging

is het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten die recht doen aan het complexe multifactoriële karakter van fysiotherapie en die een goede reflectie zijn van de gegeven fysiotherapeutische interventie.

Voor het nut van fysiotherapie bestaat beperkt bewijs. Veel patiënten ervaren het echter als effectief. Veel patiënten worden momenteel voor fysiotherapeutische behandeling verwezen en ondergaan vaak langdurige behandelingen, terwijl weinig zekerheid over de waarde van fysiotherapie op de lange termijn bestaat.

In toekomstig onderzoek moet worden nagegaan welke componenten van fysiotherapie effectief zijn, welke patiënten baat hebben bij fysiotherapie en in welke fasen van de ziekte fysiotherapie effectief is.

b) Is ergotherapie kosteneffectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij ergotherapie wordt vergeleken met geen behandeling. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), participatie (IPA), ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten en gezondheidseconomische parameters. Een uitdaging is het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten die recht doen aan het complexe multifactoriële karakter van ergotherapie en die een goede reflectie zijn van de gegeven ergotherapeutische interventie voor zowel de patiënt als de mantelzorger. Voor het nut van ergotherapie bestaat beperkt bewijs. Er is een gebrek aan kwalitatief goede studies op dit terrein. Patiënten die worden behandeld, ervaren het echter als effectief. Momenteel worden niet veel patiënten verwezen voor ergotherapeutische behandeling en mogelijk is sprake van onderbehandeling. Er bestaat weinig zekerheid over de waarde van ergotherapie op de korte en lange termijn. In toekomstig onderzoek moet worden nagegaan welke componenten van ergotherapie effectief zijn en voor welke patiënten.

c) Is spraak- en taaltherapie kosteneffectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij spraak- en taaltherapie wordt vergeleken met geen behandeling. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), uitkomstmaten voor begrijpelijkheid van de communicatie, ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten en gezondheidseconomische parameters. Een uitdaging is het ontwikkelen en valideren van uitkomstmaten die een goede reflectie zijn van de gegeven logopedische interventie. Voor het nut van spraak- en taaltherapie bestaat beperkt bewijs. Patiënten die worden behandeld, ervaren het echter als effectief. In toekomstig onderzoek moet worden nagegaan welke componenten van spraak- en taaltherapie effectief zijn en voor welke patiënten.

Vraag 5: Welke diagnostische onderzoeken zijn in welke volgorde voor het vaststellen van de ZvP nuttig en kosteneffectief? Welke potentiële biomarkers zijn nuttig en kosteneffectief voor het vaststellen van de ZvP alsmede voor het vaststellen van de progressie van de ZvP?

Deze diagnostische onderzoeken hebben betrekking op vroegdiagnostiek in de eerste lijn, op vroege differentiële diagnostiek in de tweede en derde lijn. Het gaat hier om

bestaande en nieuwe diagnostische tests om de ZvP te onderscheiden van een niet-parkinsonisme (normaal en essentiële tremor) en andere parkinsonismen (zoals onder andere PSP, MSA, corticobasale degeneratie). Voorts gaat het om biomarkers waarmee de ZvP kan worden vastgesteld en waarmee de progressie van de ZvP kan worden voorspeld en gevolgd. Relevante uitkomstmaten zijn specificiteit, sensitiviteit, negatieve en positieve voorspellende waarde.

De ZvP is waarschijnlijk het beste herkenbaar als een ziekte van de motoriek. Bij het zoeken naar biomarkers en vroege detectoren dient derhalve ook te worden gekeken naar het motorisch gedrag en niet alleen naar scans of laboratoriumbepalingen (c.f. Alzheimer: geheugentests zijn de gevoeligste predictoren, gevoeliger dan beeldvorming of biochemische bepalingen).

Het debat waarmee biomarkers om de progressie van de ZvP te volgen, is omgeven, onderstreept de behoefte aan meer studies op dit terrein. Meer studies over bestaande technieken zoals MRI, SPECT en PET zijn nodig en aan de ontwikkeling van nieuwe potentiële markers is dringend behoefte.

Vraag 6: Is de inzet van een Parkinsonverpleegkundige bij patiënten met de ZvP (kosten) effectief?

Dit zou kunnen worden onderzocht in een pragmatische trial waarbij de inzet van een Parkinsonverpleegkundige wordt vergeleken met de inzet van geen Parkinsonverpleegkundige. Uitkomstmaten die relevant zijn: generieke en specifieke maten voor de kwaliteit van leven (PDQ-39 en SF-36 of EuroQol), ziekte- en behandelingsspecifieke uitkomstmaten (waaronder therapietrouw, angst en depressie), tevredenheid van zowel patiënten als mantelzorgers en gezondheidseconomische parameters. Het is van belang dat de taken van de Parkinsonverpleegkundige worden gedocumenteerd dan wel worden gecontroleerd.

Voor de inzet van de Parkinsonverpleegkundige bestaat beperkt bewijs in Engelse studies. Er is ook een Engelse studie waarin patiënten aangeven tevreden te zijn over de inzet van een Parkinsonverpleegkundige.

1. Algemene onderzoeksaanbevelingen

Deze onderzoeksaanbevelingen zijn aanvullend op de hiervoor beschreven prioritaire onderzoeksaanbevelingen. Het betrof daar leemten in kennis die de richtlijncommissie heeft herkend naar aanleiding van het literatuuronderzoek. Het volgende betreft brede terreinen voor toekomstig onderzoek.

2. Methodologie

Veel studies die in de richtlijn zijn besproken, hadden methodologische beperkingen. De volgende onderwerpen zouden bij het opzetten van trials moeten worden overwogen:

- berekening van de vereiste studieomvang behoort plaats te vinden voordat de studie start om te verzekeren dat voldoende aantallen patiënten worden geïnccludeerd teneinde foutnegatieve conclusies te voorkomen;
- goede diagnostische criteria (zoals de *UK Brain Bank Criteria* of de Gelb-criteria) dienen te worden gebruikt om te verzekeren dat alle in onderzoek geïnccludeerde proefpersonen idiopathische ZvP hebben;
- In trials behoort een meer representatief spectrum van patiënten met de ZvP te worden geïnccludeerd, in het bijzonder de ouderen en degenen met comorbiditeit;
- uitkomstmaten behoren ook kwaliteit van leven te omvatten alsmede gezondheids-economische parameters;
- patiënten behoren gedurende een langere periode te worden gevolgd;
- er behoort een *intention-to-treat*-analyse van de gegevens van alle gerandomiseerde patiënten te worden uitgevoerd;
- de gerapporteerde resultaten moeten voldoen aan de CONSORT-standaarden.

2.1 Diagnose

Bij de ontwikkeling van diagnostische tests voor de ZvP in de toekomst moet het onderzoeksontwerp worden verbeterd zoals:

- blinding van onderzoekers;
- vaststellen van bestaande gevallen, dan vaststellen van nieuw gediagnosticeerde gevallen met prospectieve follow-up;
- rapportage van adequate statistische maten zoals sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarden.

Meer onderzoek is nodig om het nut van MRI (inclusief de vele nieuwe onderzoeksvarianten zoals magnetische resonantie volumetrie), MRS, PET, MIBZSPECT, IBZM-SPECT, transcraniële ultrasound, hersenvochtonderzoek en geurtesten als diagnostische gereedschappen voor het differentiëren tussen patiënten met de ZvP en controlepersonen vast te stellen. Veel van deze onderzoeken zijn duur en beperkt beschikbaar. Het zou bijzonder nuttig zijn goedkope tests te hebben voor Parkinson, gebaseerd op in serum of hersenvocht aanwezige biomarkers, of meer geavanceerde tests aan bed, bijvoorbeeld bepalen van reukzin, oogbeweging, neuropsychologisch testen en gedetailleerde analyse van bewegingen.

De mogelijkheid om twee of meer diagnostische tests te combineren om de accuratesse te vergroten, zou moeten worden onderzocht. Daarnaast zouden verschillende beloftevolle diagnostische tests moeten worden vergeleken (bijvoorbeeld SPECT-scanning met objectieve geuridentificatie). Er is dringend behoefte aan een gevalideerd diagnostisch algoritme (welke onderzoeksmethoden en in welke volgorde) optimaal bijdraagt aan het klinisch onderscheid tussen de ZvP en de atypische parkinsonismen, in een vroege fase van de ziekte.

3. Neuroprotectie

Aan het onderzoeksontwerp van neuroprotectietrials dient de nodige aandacht te worden geschonken om in het verleden gemaakte fouten te vermijden. Vanuit een maatschappelijk perspectief zou het kosteneffectiever zijn de progressie van de ZvP te stoppen of te vertragen dan het symptomatisch behandelen voort te zetten.

Methoden om het onderzoeksontwerp van neuroprotectietrials te verbeteren:

- washout van medicatie aan het einde van de trial dient te worden verlengd of er moet een trial worden gedaan met patiënten die geen symptomatische medicatie behoeven (dat wil zeggen in de zeer vroege fase van de ziekte);
- nieuwe longitudinale clinicopathologische studies zijn nodig om de uiteindelijke diagnose en prognose van patiënten met een aanvankelijke klinische diagnose van de ZvP én bij wie SPECT en/of PET een normaal beeld laat zien, te evalueren;
- verkeerde diagnosestelling moet in ogenschouw worden genomen wanneer de vereiste studiegrootte wordt berekend;
- met grotere en langerlopende studies kunnen wellicht meer klinisch relevante effecten worden aangetoond;
- standaardisatie van beeldvorming met 'blinde' evaluatie van resultaten moet worden verbeterd;
- er dient herhaald beeldvorming plaats te vinden na dosistitratie en na het stoppen van de medicatie aan het einde van een trial;
- als het voorspelde therapeutische effect gering is, dienen trials groter (in de orde-grootte van duizenden patiënten) te zijn;
- in de vroege fase van de ziekte dienen grote langerlopende pragmatische trials te worden opgezet die de praktijk van alledag weerspiegelen en met kwaliteit van leven en gezondheidseconomische parameters als uitkomstmaten;
- het goed beoordelen of een statistisch significant effect ook een klinische relevantie heeft.

4. Symptomatische therapie

Nieuwe klinische trials waarin de effectiviteit van symptomatische therapie bij de ZvP wordt onderzocht, dienen langer te lopen en groter te zijn dan in het verleden om betrouwbaarder informatie te verschaffen over de langetermijneffecten van behandeling. In zulke trials moeten robuuste klinische criteria voor de diagnose van de ZvP worden toegepast. De resultaten moeten worden gerapporteerd op *intention-to-treat*-basis conform CONSORT-richtlijnen.

Met betrekking tot *cross-over*-trials dienen de resultaten van de eerste helft van de studie afzonderlijk van de overall-resultaten te worden gerapporteerd; er moet een voldoende lange washout-periode worden gehanteerd ter voorkoming van *carry-over*-effecten.

Er zijn meer gegevens nodig met betrekking tot de relatieve effectiviteit en veiligheid van de meest gebruikte symptomatische therapieën in de vroege fase van de ZvP, in het bijzonder over levodopa, dopamineagonisten, amantadine, anticholinergica en MAO-B-remmers in termen van kwaliteit van leven en gezondheidseconomische parameters.

Meer inzicht is nodig in de vraag welk geneesmiddel, indien gestart in een vroege fase, gerekend over het gehele ziektebeloop netto de meeste winst oplevert voor patiënten met de ZvP?

In het onderzoek naar de betekenis van het toevoegen van een agonist, COMT-remmer of MAO-B-remmer kunnen n=1-trials een belangrijke rol spelen.

Clinici hebben behoefte aan meer informatie over de comparatieve effectiviteit en veiligheid van adjuvante therapieën in de late fase van de ZvP wanneer met levodopa is gestart en motorische complicaties zich hebben ontwikkeld. Er is onvoldoende informatie waarop een beslissing kan worden gebaseerd over de vraag of een dopamineagonist, een COMT-remmer of een MAO-B-remmer moet worden toegevoegd. Ook is behoefte aan een relatieve plaatsbepaling van derdelijnsbehandelingen voor patiënten met ernstige responsfluctuaties: diepe hersenchirurgie, transdermale toediening van apomorfine, en intraduodenale toediening van levodopagel.

4.1. Niet-motorische kenmerken

Depressie komt veelvuldig voor bij de ZvP. Meer onderzoek is nodig om:

- geschikte wegen te vinden te screenen op milde depressie onder klinische patiënten;
- informatie te verkrijgen over de waarde van cognitieve gedragstherapie;
- meer trialinformatie te verkrijgen over de effectiviteit en veiligheid van SSRI's en andere moderne antidepressiva, enerzijds in het bestrijden van een depressie, anderzijds in het voorkomen van recidief of ernstiger depressies in de toekomst.

Meer onderzoek is nodig om de rol te evalueren van elektroconvulsie wanneer van een depressie sprake is waarbij medicatie en cognitieve gedragstherapie geen soelaas bieden. Additionele trials behoren te worden uitgevoerd met agentia die een positief effect op het geheugen hebben bij Parkinsonsgerelateerde dementie. Er zijn trials nodig waarin de effecten van atypische antipsychotica worden vergeleken met die van agentia met een geheugenbevorderend effect bij Parkinsonsgerelateerde agentia.

Daarnaast is meer onderzoek nodig om behandelingen te evalueren voor de verhoogde valneiging, extreme slaperigheid overdag, obstipatie, verstoord functioneren van de blaas, autonome disfunctie (inclusief seksuele problematiek), en Parkinsonsgerelateerde REM-slaapstoornis.

4.2. Andere belangrijke interventies

Teneinde meer bewijs te verzamelen voor het belang van fysiotherapie als ondersteunende therapie zouden nieuwe studies als grote, goed opgezette trials moeten worden verricht om te onderzoeken:

- wat het optimale moment is voor verwijzing naar paramedici, zoals een fysiotherapeut;
- welke voordelen lichamelijke oefening tijdens de verschillende ziektestadia oplevert voor het handhaven van de capaciteit om te bewegen;
- welke rol het optimaliseren van de fysieke capaciteit heeft voor het vertragen van het optreden van bewegingsbeperkingen;
- wat de effectiviteit is van fysiotherapie in het kader van valpreventie;

- welke voordelen fysiotherapie oplevert als het gaat om het zelfvertrouwen om te bewegen;
- inzicht te krijgen in welke fysiotherapeutische interventies wanneer effectief zijn bij welke patiëntengroepen (types). Dit kan een start zijn voor functionele prognoses;
- functionele prognosis;
- wat de optimale duur en frequentie is van fysiotherapeutische interventies;
- de effectiviteit van fysiotherapie ten aanzien van de (veilige) uitvoer van dubbeltaken en manuele activiteiten;
- welke baten multi- en interdisciplinaire interventies opleveren voor de kwaliteit van leven van zowel patiënten als hun familie en verzorgers.

Ook zijn er grote, goed opgezette trials nodig om de impact van ergotherapie te evalueren bij mensen met de ZvP, inclusief grote, goed opgezette trials om te bepalen:

- wat het optimale moment is voor verwijzing naar een ergotherapeut. Hierbij kan worden gedacht aan het ontwikkelen van een sensitief en specifiek verwijsinstrument waarbij met een aantal kernvragen op activiteiten en participatieniveau de indicatie voor ergotherapie bij de ZvP kan worden aangegeven en dat kan worden gebruikt door de arts of Parkinsonverpleegkundige;
- wat de waarde is van ergotherapeutische behandeling voor het dagelijks handelen van de patiënt op het gebied van wonen (onder meer zelfverzorging, mobiliteit en vervoer), werken en vrije tijd. Uitkomstmaten voor het dagelijks handelen van de patiënt kunnen betreffen: de kwaliteit van handelen, de mate van zelfredzaamheid en veiligheid (onder meer valrisico), de mate van participatie in activiteiten en rollen en tevredenheid met eigen handelen (inclusief gevoelens van angst en depressie);
- wat de waarde is van ergotherapeutische behandeling voor het gevoel van competentie of ervaren zorglast van de mantelzorger;
- wat het nut is van advisering over hulpmiddelen, apparatuur en rolstoelen, en over praktische en financiële steun;
- wat de waarde is van voorlichting en advisering over zelfmanagement van symptomen, in het bijzonder gedurende de premedicatiefase, of wanneer symptomen niet reageren op medicatie, of als de bijwerkingen gebruik van medicatie beperken;
- wat de waarde is van een multi- of interdisciplinaire interventie (inclusief ergotherapie) voor de kwaliteit van leven van de patiënt, familie en (mantel)zorger.

Naast grote trials om de impact van ergotherapie te evalueren zijn ook n=1-trials te overwegen. Deze kunnen inzicht geven in de werkzame componenten van een complexe multifactoriële interventie als ergotherapie bij de ZvP.

Meer onderzoek is nodig om de impact van spraak- en taaltherapie bij patiënten met de ZvP te evalueren, inclusief grote, goed opgezette trials om:

- verschillende therapieën te onderzoeken en hun impact op kenmerken zoals stemvolume en vermogen tot begrijpelijk communiceren;
- de behandeling van dysfagie te onderzoeken;

- verschillende intensiteiten van behandeling en hun impact op communicatie in de loop der tijd;
- de optimale timing voor een interventie te bepalen;
- het nut van medisch-technische communicatiehulpmiddelen te onderzoeken;
- de impact van spraak- en taaltherapie op de kwaliteit van leven en gevoelens als sociaal isolement na te gaan;
- de impact van communicatieproblemen op familie en verzorgers na te gaan en te onderzoeken of deze door interventies kan worden beperkt.

Onderzoek is nodig naar de impact van gespecialiseerde revalidatiebehandeling:

- onderzoek is nodig naar het opzetten van korte intensieve revalidatieprogramma's in gespecialiseerde revalidatiecentra om perifere behandelaars te ondersteunen;
- onderzoek is nodig naar arbeidsrevalidatieprogramma's die ervoor zorgen dat patiënten langer en vruchtbaarder arbeidzaam kunnen blijven. De maatschappelijke impact van deze programma's is naar verwachting groot.

Meer onderzoek is nodig om de impact van maatschappelijk werk bij patiënten met de ZvP te evalueren:

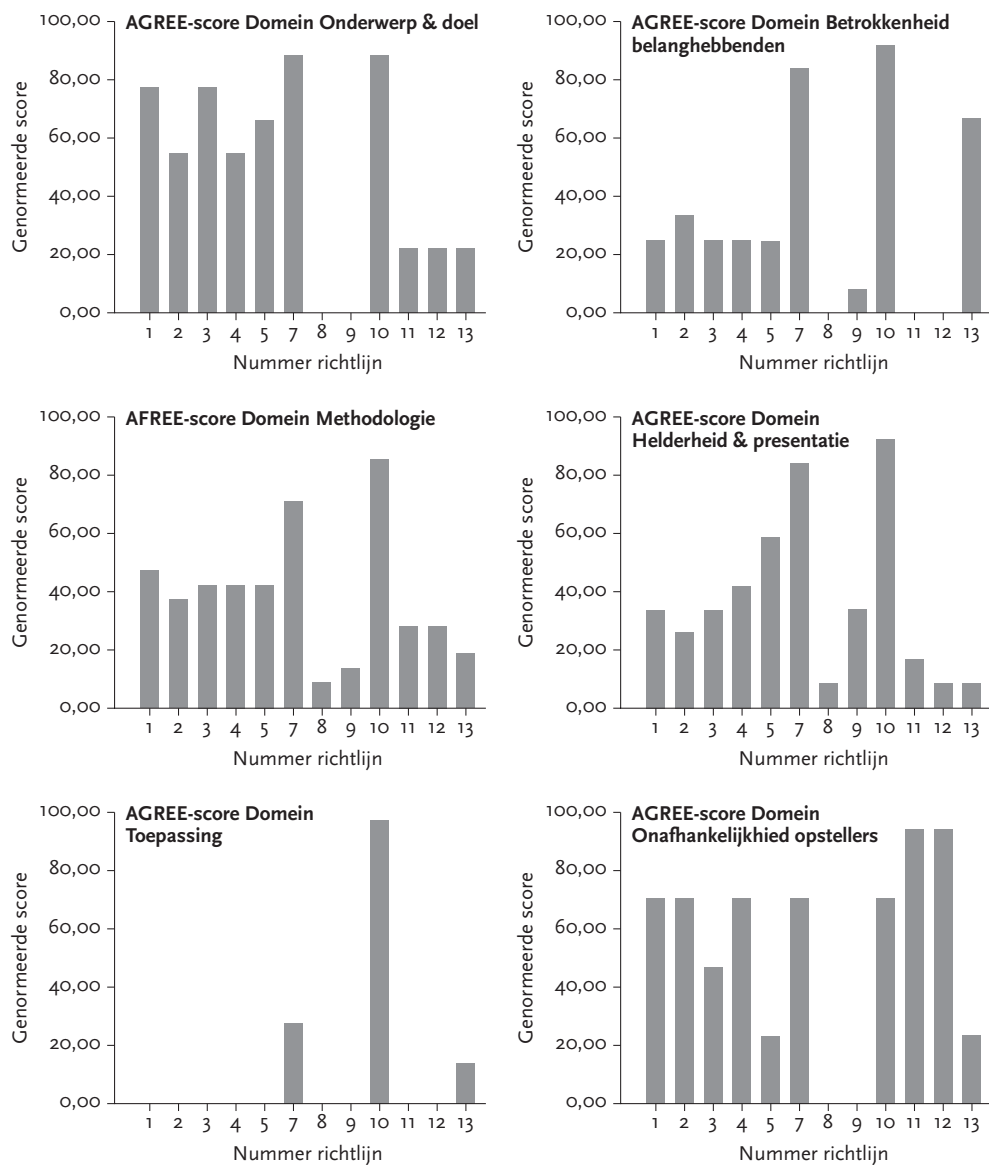
- Welke psychosociale problemen komen voor bij patiënten met ZVP?
- Wat is de effectiviteit van de begeleiding van het maatschappelijk werk bij deze psychosociale problemen?

Volgens veel patiënten zou ook meer onderzoek moeten worden gedaan naar de waarde van aanvullende of alternatieve behandelingen.



Appendix I

Scores beoordeelde richtlijnen



AGREE-beoordeling richtlijnen Ziekte van Parkinson

Overzicht beoordeelde richtlijnen

Nr in figuren	Organisatie	Titel (jaar van uitgave)
1	AAN	Evaluation and Treatment of Depression, Psychosis, and Dementia in Parkinson Disease (2006)
2	AAN	Diagnosis and Prognosis of New Onset Parkinson Disease (2006)
3	AAN	Treatment of Parkinson Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia (2006)
4	AAN	Neuroprotective Strategies and Alternative Therapies for Parkinson Disease (2006)
5	AAN	Initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review (2002)
6	AMDA	Parkinson's disease in the long-term care setting (2002)
7	KNGF	KNGF-richtlijn Ziekte van Parkinson (2004)
8	FMSD	Parkinson in tauti [Parkinson's disease] (2006)
9	NVN	Richtlijnen diagnostiek en behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson (2001)
10	NICE	Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care (2006)
11	EFNS	Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society–European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease (2006)
12	EFNS	Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society–European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease (2006)
13	V&VN, NPCF	Richtlijnen verpleging en verzorging van mensen met de ziekte van Parkinson (2001)

AAN, American Academy of Neurology; AMDA, American Medical Directors Association; KNGF, Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie; FMSD, Finnish Medical Society Duodecim; NVN, Nederlandse vereniging voor Neurologie; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; EFNS, European Federation of Neurological Societies; V&VN, Nederlandse Vereniging Neuroverpleegkundigen en Verzorgenden; NPCF, Nederlandse patiënten consumenten federatie.

Appendix 2

Zoekstrategie die is gebruikt is voor de Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson

Formulering P voor Parkinson (conform NICE)

- 3 explode diffuse lewy body disease/all subheadings
- 4 explode parkinson disease/all subheadings
- 5 explode parkinsonism [searched Parkinsonian Disorders] /all subheadings
- 6 "Supranuclear-Palsy-Progressive"/ all subheadings
- 7 ((lewy near2 (body or bodies)) or pd or parkinson*) in ti,ab
- 8 #3 or #4 or #5 or #6 or #7
- 9 "Wolff-Parkinson-White-Syndrome"/ all subheadings
- 10 (wolff near1 parkinson*) in ti,ab
- 11 (wpw near1 syndrome) in ti,ab
- 12 wpw in ti,ab
- 13 #9 or #10 or #11 or #12
- 14 (dutch or german or english or french) in la (#8 and #14) not #13

Zoekfilter voor systematische reviews/meta-analyses

- 28 META-ANALYSIS in PT
- 29 meta-anal*
- 30 456 metaanal*
- 31 1136 quantitativ* near review*
- 32 87 quantitativ* near overview*
- 33 16567 systematic* near review*
- 34 265 systematic* near overview*
- 35 1686 methodologic* near review*
- 36 113 methodologic* near overview*
- 37 15477 medline
- 38 325020 REVIEW- in PT
- 39 10070 #38 and #37
- 40 35100 #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #39

Diagnostisch filter

- 16 explode "Sensitivity-and-Specificity" / all subheadings
- 17 ((sensitivity or diagnostic) near (test or diagnosis)) in ti,ab
- 18 DIAGNOSIS in SH
- 19 DIAGNOSTIC-USE in SH
- 20 ULTRASONOGRAPHY in SH
- 21 RADIOGRAPHY in SH
- 22 RADIONUCLIDE-IMAGING in SH
- 23 specificity in ti,ab
- 24 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23

Trefwoordentabel. Enkele voorbeelden van PICO-onderdelen.

Uitgangsvraag	MeSH	Vrije tekstwoorden
Diagnose vr 2.2 P + diagnostisch filter		((expert* or specialist*) near 4 diagnos*) in ti,ab ((community or general or family or GP or physician?) near diagnos*) in ti,ab
<i>Enkele voorbeelden van de uitwerking bij medicamenteuze behandeling van de gebruikte geneesmiddelen</i>		
Dopamine-agonisten	"Antiparkinson-Agents" / all subheadings explode "Ergotamines" / all subheadings "Ergotamines" / all subheadings Dopamine-Agonists" / all subheadings "	((dopamine near2 agonist*) or apomor- phine or bromocriptine or cabergoline or lisuride or pergolide or pramipexole or ropinirole) in ti,ab
MAO-B-onderdeel	"Selegiline" / all subheadings "Monoamine-Oxidase-Inhibitors" / all subheadings	selegiline in ti,ab ((mao near2 inhibit*) or (monoamine near2 inhibit*)) in ti,ab
COMT-remmers- onderdeel	explode "Catechol-Oxidase" / antagonists- and-inhibitors	Catechol-O-methyltransferase near5 inhibitors COMT near5 inhibit* (tolcapone or entacapone or bromocrip- tine) in ti,ab tolcapone or Bromocriptine or Pergolide or Catechol O-Methyltransferase) in pn
Niet NICE		
Vr 8.5.2 PEPP	"Patient-Education-as-Topic" / all sub- headings explode "Health-Education" / all subhea- dings	(patient near5 educat*) in ti,ab

Appendix 3

Criteria voor dementie bij de ziekte van Parkinson (PDD)

I. Kerncriteria

1. Diagnose ziekte van Parkinson (PD) volgens *UK Brain Bank Criteria*;
2. Dementieel beeld met geleidelijk begin en langzame progressie, met de volgende kenmerken:
 - a. stoornis in ten minste twee cognitieve domeinen;
 - b. achteruitgang ten opzichte van premorbide niveau;
 - c. geeft een beperking van het ADL functioneren.

II. Aanvullende criteria

1. Cognitieve stoornissen op het terrein van:
 - a. aandacht (vaak fluctuerend);
 - b. executieve functies (planning, shifting);
 - c. visuospatiele functies (oriëntatie, constructie);
 - d. geheugen (herkenning meestal intact);
2. Gedragscriteria
 - a. apathie;
 - b. stemmingsstoornissen en angst;
 - c. hallucinaties (meestal visueel);
 - d. wanen (meestal paranoïde);
 - e. excessieve slaperigheid overdag.

III. Kenmerken die de diagnose PDD onzeker maken

1. andere afwijkingen die dementie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld vasculaire afwijkingen bij beeldvorming;
2. onbekend tijdsinterval tussen ontstaan van motorische en cognitieve verschijnselen.

IV. Kenmerken die de diagnose PDD onmogelijk maken

1. acute verwardheid bij systemische aandoeningen of intoxicaties;
2. ernstige depressie (volgens DSM IV);
3. aanwezigheid van een vasculaire dementie (volgens NINDS-AIREN-criteria).

Een patiënt heeft waarschijnlijk PDD indien:

- alle kerncriteria aanwezig zijn;
- er afwijkingen in ten minste twee cognitieve domeinen zijn;
- er ten minste één gedragskenmerk aanwezig is;
- er geen kenmerken van groep III en IV aanwezig zijn.

Bron: Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. *Mov Disord.* 2007;22:1689-1707.

273



Appendix 4

Schema voor omzetting levodopa

Alle doseringen van dopaminerge preparaten kunnen worden omgerekend naar een levodopa-equivalente dosis volgens de volgende conversieformules:

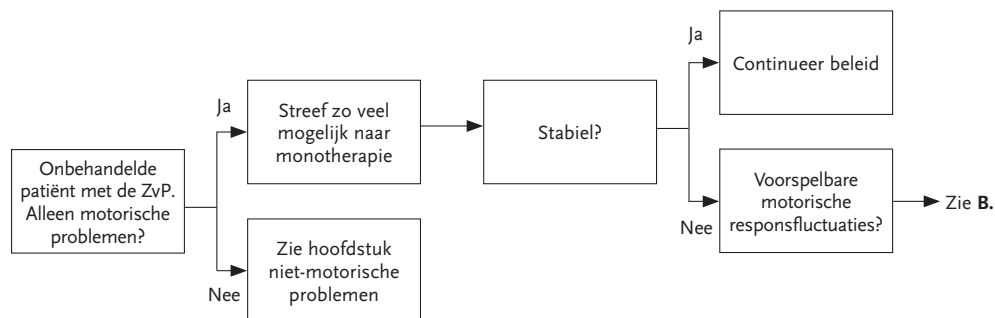
levodopa	x 1
slow-release levodopa	x 0,75
bromocriptine	x 10
pergolide	x 100
pramipexol	x 100
ropinirol	x 20
apomorfine	x 25
entacapone/tolcapone	x 0,2



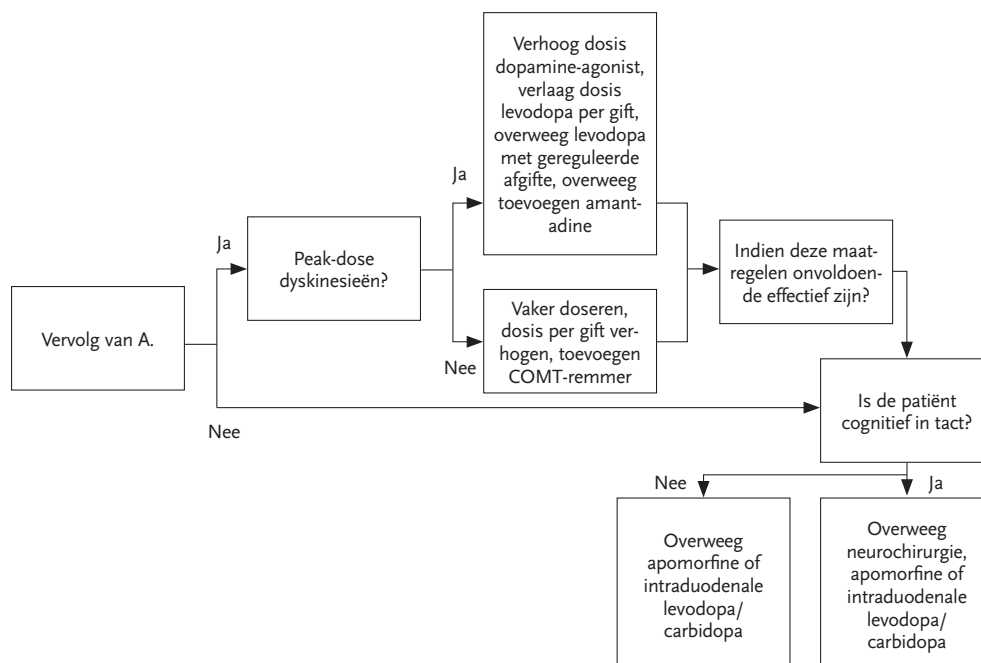
Appendix 5

Algoritme behandeling van motorische klachten bij de ZvP (A, B)

A.



B.





Appendix 6

Gevolgen van de Ziekte van Parkinson omschreven volgens de ICF

In onderstaande figuur wordt een overzicht gegeven van de gezondheidsproblemen die samenhangen met de ziekte van Parkinson en de factoren die deze problemen kunnen beïnvloeden.¹ Als model hiervoor is de indeling van de *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF) gebruikt. De (ICF) levert een taal en kader voor het beschrijven van gezondheid en aan gezondheid gerelateerde problemen.² Het doel van deze gezamenlijke taal is communicatie betreffende het functioneren van de patiënt, bijvoorbeeld tussen zorgverleners, te verbeteren. De ICF voorziet in namen, coderingen en beschrijvingen van stoornissen in functies en lichaamsstructuren, beperkingen in activiteiten, participatieproblemen en omgevingsfactoren. Persoonlijke factoren worden geassocieerd met grote sociale en culturele verschillen en zijn daarom niet gecodeerd. De ICF-classificatie wordt gebruikt naast de ICD-10, die is ontwikkeld voor het wereldwijd registreren en vergelijken van morbiditeit en mortaliteit.³ Functiestoornissen in de ICF corresponderen over het algemeen met wat in de ICD-10 symptomen wordt genoemd.

Stoornissen in functies kunnen optreden door de ziekte van Parkinson zelf, maar ook ten gevolge van gebruik van medicijnen en inactiviteit. Deze stoornissen kunnen leiden tot beperkingen in activiteiten en participatieproblemen (het deelnemen aan het maatschappelijk leven). Daadwerkelijk optreden is echter niet alleen afhankelijk van de aanwezigheid en ernst van de stoornissen in functies maar ook van persoonlijke en omgevingsfactoren.

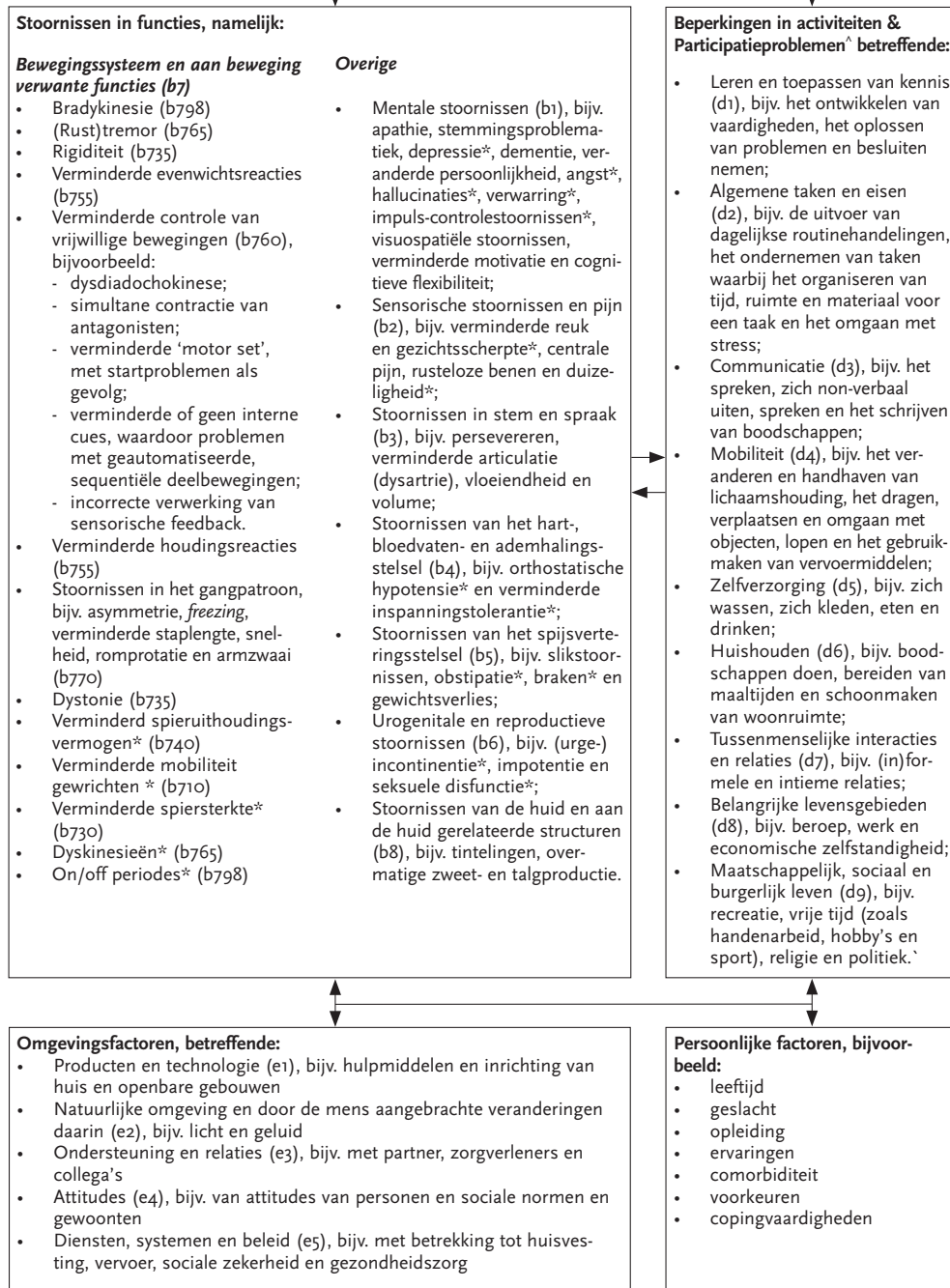
Dit model is onder meer toegepast in de recent gepubliceerde monodisciplinaire richtlijnen voor logopedie, ergotherapie en fysiotherapie.⁴⁻⁶ Binnen de ergotherapie wordt daarbij binnen de beperkingen in activiteiten onderscheid gemaakt tussen doelgerichte vaardigheden (d1 tot en met d4) en activiteiten (d5 tot en met d9).⁶

Referenties

1. S.H.J. Keus. Physiotherapy in Parkinson's disease. Towards evidence-based practice. PhD Thesis 2010; Leiden University Medical Center.
2. World Health Organization (WHO). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). www.who.int/classifications/icf/en/index.html [cited 2009 June 9].
3. World Health Assembly, World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases (ICD-10). www.who.int/classifications/icd/en [cited 2010 Jan. 20].

4. Kalf H, de Swart B, Bonnier-Baars M, Kanters J, Kocken J, Munneke M. Logopedie bij de ziekte van Parkinson - Een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie. Den Haag: Lemma/Boom uitgevers; 2008.
5. Keus SHJ, Hendriks HJM, Bloem BR, Bredero-Cohen AB, de Goede CJT, van Haaren M, et al. KNGF-richtlijn ziekte van Parkinson. Ned Tijdschr Fysiother. 2004;114(Suppl.):3. (www.kngf.nl).
6. Sturkenboom IHWM, Thijssen MCE, Gons-van de Elsacker JJ, Jansen IJH, Maasdam A, Schulten M, et al. Ergotherapie bij de ziekte van Parkinson, een richtlijn van Ergotherapie Nederland. Utrecht / Den Haag: Ergotherapie Nederland / Uitgeverij Lemma; 2008.

Disfunctie van de basale ganglia door degeneratie van dopamineproducerende cellen in de substantia nigra (ICD-10: G20)³



* beperkingen (mede) veroorzaakt door stoornissen die primair het gevolg zijn van de ziekte van Parkinson of door medicatie

[^] Zinnvolle dagbesteding, vervullen van relevante rollen



Appendix 7

DSM-IV-TR-criteria voor depressie

-
- A. Vijf (of meer) van de volgende symptomen zijn binnen dezelfde periode van twee weken aanwezig geweest en wijzen op een verandering ten opzichte van het eerdere functioneren; ten minste een van de symptomen is ofwel depressieve stemming, ofwel verlies van interesse of plezier;
- depressieve stemming gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag, zoals blijkt uit subjectieve mededelingen (bijvoorbeeld voelt zich verdrietig of leeg) ofwel observatie door anderen (bijvoorbeeld lijkt betraand);
 - duidelijke vermindering van interesse of plezier in alle of bijna alle activiteiten gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag (zoals blijkt uit subjectieve mededelingen of uit observatie door anderen);
 - duidelijke gewichtsvermindering zonder dat dieet wordt gehouden of gewichtstoename (bijvoorbeeld meer dan vijf procent van het lichaamsgewicht in één maand), of bijna elke dag afgenomen of toegenomen eetlust;
 - insomnia of hypersomnia, bijna elke dag;
 - psychomotorische agitatie of remming (waarneembaar door anderen en niet alleen maar een subjectief gevoel van rusteloosheid of vertraagdheid), bijna elke dag;
 - moeheid of verlies van energie, bijna elke dag;
 - gevoelens (die waanachtig kunnen zijn) van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens (niet alleen maar zelfverwijten of schuldgevoel over het ziek zijn), bijna elke dag;
 - verminderd vermogen tot nadenken of concentratie of besluiteloosheid (ofwel subjectief vermeld ofwel geobserveerd door anderen), bijna elke dag;
 - terugkerende gedachten aan de dood (niet alleen de vrees dood te gaan), terugkerende suïcidedgedachten zonder dat er specifieke plannen zijn gemaakt, of een suïcidepoging of een specifiek plan om suicide te plegen;
-
- B. De symptomen voldoen niet aan de criteria voor een gemengde episode;
-
- C. De symptomen veroorzaken in significante mate lijden of beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen;
-
- D. De symptomen zijn niet het gevolg van de directe fysiologische effecten van een middel of een somatische aandoening;
-
- E. De symptomen zijn niet eerder toe te schrijven aan een rouwproces, dat wil zeggen na het verlies van een dierbaar persoon zijn de symptomen langer dan twee maanden aanwezig geweest of zijn zij gekarakteriseerd door duidelijke functionele beperkingen, ziekelijke preoccupatie met gevoelens van waardeloosheid, suïcidedgedachten, psychotische symptomen of psychomotorische remming.
-



Appendix 8

Gebruikte afkortingen

Afkorting	Uitleg
AADC	Aminozuur-dopamine-decarboxylase
ADL	Activiteiten van het dagelijks leven
AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
CAPSIT-PD	Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease
CBD	Corticobasale degeneratie
CBO	Centraal Begeleidingsorgaan, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
COMT	Catechol-O-methyltransferase
DAT-SPECT	SPECT-scan die de dopaminetransporter labelt (zie ook SPECT)
DBC	DiagnoseBehandelCombinatie
DLB	Dementie met Lewy-lichaampjes
EDS	Excessieve slaperigheid overdag
EFNS	European Federation of Neurological Societies
FDG	F-fluorodeoxyglucose
GIN	Guidelines International Network
GPI	Globus pallidus, pars interna
HDL	Huishoudelijke dagelijkse levensverrichtingen
IBZM-SPECT	SPECT-scan die gebruikmaakt van de tracer iodobenzamide (zie ook SPECT)
ICC	intraclass correlatiecoëfficiënt
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
KNGF	Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
KWAZO	Kwaliteit van Zorg
LEVV	Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging
MAO-B	Mono-Amino-Oxidase-B
MDS-ES	Movement Disorder Society-European Section
MIBG-scan	Cardiale meta-io-benzyl-guanidine-scan
MMSE	Mini Mental State Examination
MSA	Multipele SysteemAtrofie
NeLH	National Electronic Library for Health
NPCF	Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

NVE	Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie
NVKG	Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
NVLF	Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NV)
NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
PEPP	Patient Educatie Programma Parkinson
PET	Positron Emission Tomography
PDD	Parkinson's disease with dementia = dementie bij patiënten met de ZvP
PDS	Parkinson's Disease Society
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome
PSP	Progressieve Supranucleaire Paralyse
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Rapid Eye Movement
SMD	Standardised Mean Difference
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STN	Nucleus subthalamicus
UMC	Universitair Medisch Centrum
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VIM	Nucleus ventralis intermedius
VOP	Nucleus ventralis oralis posterior
VvOCM	Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck
ZonMw	Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie
ZvP	Ziekte van Parkinson

Index

Zorgverleners en (in)direct betrokken instanties

	Pagina
- Anesthesist	178
- Apotheker	27,169,186
- Bedrijfsarts	166,184
- Centrum Indicatiestelling Zorg (CIZ)	200
- Diëtist	158,170,186
- Ergotherapeut	144,170,186
- Fysiotherapeut	26,140,186
- GZ-psycholoog	186,195
- Huisarts	27,105,169,170
- Klinisch geriater	27,169,170
- Klinisch neuropsycholoog	59,168,170
- Klinisch psycholoog	109,147
- Logopedist	27,145,170
- Maatschappelijk werker	27,147,170,186
- Neurochirurg	27,126,170
- Neuroloog	170
- Oefentherapeut	140
- Oogarts	27,186
- Opticien	27,186
- Parkinson Vereniging	28,170
- Parkinsonverpleegkundige	54,120,135,161,170
- Partner	33,117,147
- Psychiater	27,39,117,170,186
- Regionaal Palliatief Team	181
- Revalidatiearts	27,139,169,170
- Seksuoloog	162,170,186
- Supraregionale Parkinson-expertisecentrum/-centra	27,170,174
- Thuiszorg	27,139,170,185
- Uroloog	160
- Specialist ouderengeneeskunde (voorheen verpleeghuisarts)	27,111,167,170
- Zorgcoördinator	138,180

Symptomatologie en klinische problematiek

- Aandrang	160,203
- Aanpassing	29,107
- Acceptatie	148,177
- Activiteitsniveau	107,188
- ADL	54,86,96,132,142,168
- Angst	56,129,153,169
- Apathie	55,194
- Arbeidsparticipatie	196
- Balans	33,102,133,143,155
- Beweging	33,54,126,164
- Bijwerkingen (van de medicatie)	44,60,79,100,108,114,128
- Bradykinesie	33,92,132
- Cognitie	52,101,12
- Communicatie	169,179
- Conditie	141,158
- Contracturen	190
- Dagbesteding	143,191
- Decubitus	158,190
- Delier	111,194
- Dementie	33,55,13,194,224,279
- Depressie	57,105,194,225
- Draagkracht	148,191
- Dyskinesieën	88,92,96,128
- Dystonie	62,80,153
- Ejaculatie	161,200
- Emotie	108,195
- Emotionele pathologie	199
- Erectie	161,200
- Evenwichtsreacties	287
- Freezing	38,155,190
- Gewichtsverlies	158,188
- Glaucoom	107,193
- HDL	151,168,196
- Hyperkinesie	61,74,100
- Hyperseksualiteit	66,162,197
- Hypokinesie	33,60,95,133,165
- Hyposeksualiteit	197
- Impulscontrolestoornis	60,116
- Incontinentie	156,160
- Initiatiefverlies	194
- Lichaamshouding	155,190
- Lopen	142,155

- Mictie	160,200
- Moeheid	58,197
- Motorische (verschijnselen)	104
- Obstipatie	48,88
- Oculomotore stoornissen	193
- On/off-fases	58,61,103
- Ondervoeding	188,218
- Paniek	130,194
- Participatie	140,196
- Pijn	165
- Psychiatrische stoornissen	129,194
- Psychologische problematiek	195
- Psychose	109
- Psychosociale problemen/problematiek	147,169,177
- Relatieproblemen	195
- Responsfluctuaties	85,94
- Rigiditeit	33,60,153
- Rusttremor	33
- Schuldgevoelens	138,177
- Seksualiteit	66,116,162
- Seksualiteitsbeleving	197
- Seksueel functioneren	161,197
- Seksuele problemen/problematiek	162,197
- Slaapproblemen	153,182
- Slikstoornissen	145,191
- Spanning	38,138
- Speekselvloed	110
- Spraak	129,145
- Stemming	55,103
- Stress	130,195
- Transfers	141
- Tremor	86,153
- Vallen	155
- Verslavingsproblematiek	138,177
- Visuele hallucinaties	56,77,105
- Visus	193
- Vitale functies	190
- Zelfbeeld	161,195
- Ziekteverwerking	191

Meetinstrumenten

- Anderson Scale	105
- Beck Depression Inventory	59,103
- Berg Balance Scale	142
- Body Mass Index	157
- Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD-dagboek)	103
- Epworth Sleeping Score (Modified)	154
- Euroqol	137
- General Health Questionnaire (GHQ-28)	108
- Geriatric Depression Scale	59,103
- Hamilton Depression Scale	58,102
- Hoehn en Yahr-schaal	30,102
- International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)	147,285
- Mattis Dementia Rating Scale	129
- Meerwaldtkaart	103
- Mini Mental State Examination (MMSE)	56
- Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	59,102
- Nottingham Health Profile	144
- Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39)	91,98
- Parkinson's Disease Sleep Scale	154
- Pittsburgh Quality of Sleep Index	154
- Profile of Mood States	105
- Scales for Outcomes in Parkinson's Disease	154
- Scales for the Outcome of parkinson's disease cognition (SCOPA-COG)	56,102
- Schwab en England ADL-score	60
- SF-36	137
- Sickness Impact Profile	91
- Therapieresponsschaal (TRS)	98
- UKPDS Brain Bank Criteria	34
- Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	60,102
- Webster-scores	76
- Zung Scale	105

Diagnostische onderzoeken

- Apomorfinetest	44
- Bloeddrukmeting	164
- Bloedglucosebepaling	160
- Challenge-test	130
- CT-scan	43
- Elektrodemeting	127
- Flexibele Endoscopische Evaluatie van het Slikken (FEES)	159

- Levodopatest	44
- Magnetic Resonance Imaging-scan (MRI)	42,126
- Positron Emission Tomography (PET)	39,66,87,123
- Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	39
- Transcraniële echografie	48
- Urinesedimentkweek	160
- Videofluoroscopie	159

