

Nieuwe richtlijn Ziekte van Parkinson

New guideline Parkinson's disease

dr. M.L. Kuijf^{1,2}, dr. J.I. Hoff^{1,3}, prof. dr. T. van Laar^{1,4}, prof. dr. R.M.A. de Bie^{1,5}

SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een veelvoorkomende, neurodegeneratieve aandoening. Naast de meer herkenbare motorische klachten wordt de kwaliteit van leven tegenwoordig vooral bepaald door niet-motorische problematiek. In oktober 2020 verscheen de nieuwe landelijke richtlijn, die ook ingaat op de behandeling van deze aspecten. In dit artikel worden een aantal behandelingen uit de nieuwe richtlijn besproken en aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk gegeven.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2021;122(4):155-60)

SUMMARY

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder. The disease is characterized by typical motor symptoms, but nowadays the non-motor symptoms are considered the major determinant of quality of life. In October 2020 the new national guideline was published that also deals with the treatment of these aspects. This article discusses a number of therapies that are mentioned in the new guideline and provides recommendations for daily practice.

INLEIDING

In oktober 2020 is de nieuwe multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson gepubliceerd.¹ De nieuwe richtlijn heeft een modulaire opzet, waardoor de richtlijn per module digitaal kan worden geraadpleegd en in de toekomst geactualiseerd. De richtlijn is opgesteld met hulp van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. De kracht van het wetenschappelijke bewijs is bepaald volgens de GRADE-methode. Deze methodiek heeft geleid tot een meer kritische beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing ten opzichte van de richtlijn uit 2010 en kent 4 gradaties: hoog, redelijk, laag en zeer laag. In de richtlijn zijn niet alle onderwerpen herzien, omdat de oude richtlijn op onderdelen nog actueel is. Er zijn ook een aantal onderwerpen toegevoegd, zoals palliatieve zorg, rij-

geschiktheid en relatie met arbeid. De modules voor niet-motorische klachten en organisatie van zorg zijn uitgebreid. Het is niet de bedoeling van dit artikel om de behandeling van de ziekte van Parkinson in zijn volledigheid te bespreken. In dit artikel komen een aantal onderwerpen aan bod die veranderd zijn of niet eerder zijn beschreven in de richtlijn uit 2010.

START MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

In de huidige richtlijn staat de rol van levodopa meer centraal. Door angst voor negatieve langetermijneffecten werd levodopa lange tijd zo laat mogelijk gestart en in een lage dosis gegeven. Bijna alle patiënten hebben in de loop van de ziekte levodopa nodig. Vergelijkende onderzoeken, zoals vroeger versus later starten met levodopa en levodopa

¹neuroloog, ²afdeling Neurologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, ³afdeling Neurologie, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein, ⁴afdeling Neurologie, UMC Groningen, ⁵afdeling Neurologie, Amsterdam UMC.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. M.L. Kuijf, Maastricht UMC+, Hersenzenuwcentrum, afdeling Neurologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043 387 51 17, e-mailadres: mark.kuijf@mumc.nl

Belangenconflict: R.M.A. de Bie ontving financiële steun voor onderzoek van Medtronic, Lysosomal Therapeutics, GEHealth, ZonMw, Parkinson Vereniging en Stichting Parkinson Nederland; betaald aan het instituut. Financiële ondersteuning: M.L. Kuijf, J.I. Hoff en T. van Laar ontvingen financiële deelname- en reiskostenvergoeding van de richtlijnencommissie van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, geavanceerde behandelingen, levodopa, palliatieve zorg, psychiatrische klachten, responsfluctuaties, richtlijn, ziekte van Parkinson.

Keywords: advanced therapies, diagnosis, guideline, levodopa, palliative care, Parkinson's disease, psychiatric symptoms, response fluctuations, therapy.

ONTVANGEN 6 JANUARI 2021, GEACCEPTTEERD 15 FEBRUARI 2021.

TABEL 1. Adjuvante medicamenteuze behandelingsmogelijkheden naast levodopa voor 'wearing-off'-klachten.

	Dopamineagonisten	MAO-B-remmers	COMT-remmers
Middelen	pramipexol ropinirol rotigotine	rasagiline selegiline safinamide	entacapon
Mechanisme	bootst werking dopamine na op specifieke dopamine-receptoren	remt centraal en perifeer afbraak dopamine	remt perifeer afbraak dopamine
Bijwerkingen	groter risico op impulscontrolestoornissen en hallucinaties	relatieve contra-indicatie bij SSRI-en TCA-gebruik groter risico op bijwerkingen levodopa	groter risico op bijwerkingen levodopa

COMT=catechol-O-methyltransferase, MAO-B=monoamine-oxidase B, SSRI=selectieve serotonineheropnameremmers, TCA=tricyclische antidepressiva.

versus levodopa-sparende behandelingen, lieten geen negatief langetermijneffect zien van levodopa.^{2,3}

Dat de duur van de behandeling met levodopa geen grote invloed heeft op het moment van ontstaan van dyskinesieën, wordt geïllustreerd door een onderzoek waarin patiënten werden vergeleken uit Ghana en Italië, die standaardzorg kregen in hun eigen land. Levodopa was later gestart bij de patiënten in Ghana in vergelijking met de patiënten in Italië (4,2 jaar ziekteduur versus 2,4 jaar). Desondanks ontstonden de motorresponsfluctuaties en dyskinesieën bij een gelijke ziekteduur.⁴ Met het uitstellen van de levodopa-behandeling is er dus geen extra 'dyskinesieloze' tijd.

In het PD MED-onderzoek werden 1.620 patiënten met vroege ziekte van Parkinson gerandomiseerd naar starten met levodopa of naar een dopamineagonist of MAO-B-remmer.³ Levodopa mocht worden toegevoegd als dit nodig was. Bij een mediane follow-up van 3 jaar bleken de patiënten die waren gestart met levodopa in vergelijking met de overige deelnemers een betere kwaliteit van leven te hebben, ondanks het eerder ontwikkelen van dyskinesieën. Wel waren de verschillen tussen de groepen steeds kleiner dan het minimale klinisch relevante verschil voor de betreffende uitkomst.

Met open-label follow-up van patiënten die deelnamen aan klinische trials waarin vroege levodopabehandeling is vergeleken met andere geneesmiddelen, is getracht te onderzoeken of levodopa-sparende behandelingen op de lange termijn gunstiger uitpakken. Eerder hadden deze studies immers laten zien dat met levodopa-sparende behandelingen het ontstaan van dyskinesieën kan worden uitgesteld. In de eerste jaren van de ziekte zijn hogere doses levodopa echter nog niet nodig en vormen dyskinesieën meestal geen ernstig probleem. De follow-upstudies tonen aan dat het op de lange termijn niet uitmaakt met welk medicijn de behandeling is gestart als het gaat om de ernst van de parkinsonsymptomen en motorische bijwerkingen.⁵

De laatste jaren is wel duidelijk geworden dat bij gebruik van dopamineagonisten een groter risico bestaat op gedragsstoornissen, zoals impulscontrolestoornissen. Het risico op het ontstaan van impulscontrolestoornissen is groter dan aanvankelijk werd gedacht. In een Frans onderzoek onder 306 patiënten met vroege ziekte van Parkinson bleek het cumulatieve risico op impulscontrolestoornissen in de eerste 5 jaar van dopamineagonistgebruik 46% te zijn.⁶ In het PPMI-cohort was de cumulatieve incidentie van impulscontrolestoornissen 25% in de eerste 3 jaar.⁷

Concluderend kan de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson het best gestart worden met levodopa, omdat dit het effectiefst de symptomen onderdrukt, op de lange termijn niet leidt tot meer motorische bijwerkingen, en het risico op andere bijwerkingen, zoals gedragsstoornissen, beduidend kleiner is. Het blijft uiteraard belangrijk levodopa niet onnodig hoog te doseren, vooral bij jonge patiënten die een groter risico hebben op het ontwikkelen van dyskinesieën en impulscontrolestoornissen.

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN MOTORISCHE KLACHTEN EN RESPONSFLUCTUATIES

Na verloop van tijd kan bij de ziekte van Parkinson sprake zijn van inadequate symptoombestrijding als gevolg van het sneller uitwerken van de dopaminerge medicatie ('wearing-off'). Daarnaast kan sprake zijn van klachten zoals 'peak-dose' dyskinesieën en 'freezing' waarvoor adjuvante medicamenteuze behandeling nodig is.

Veel van de medicamenteuze behandelingsmogelijkheden van de motorische klachten zijn integraal overgenomen uit de richtlijn van 2010 (zie Tabel 1). Voor een aantal behandelingsmogelijkheden waaronder rotigotine, entacapon, safinamide en amantadine, zijn er nieuwe studies toegevoegd met specifieke aanbevelingen.⁸⁻¹¹ De medicamenteuze behandelingen voor motorische responsfluctuaties die geadvi-

TABEL 2. Handvatten voor het indiceren van geavanceerde behandeling.

Ziekte duur	minimaal 4 jaar
Soort klacht	motorische responsfluctuaties dyskinesieën tremor, niet goed reagerend op medicatie (diepe hersenstimulatie) bijwerkingen op medicatie zoals orthostase, overmatige slaperigheid en impulscontrolestoornissen OFF-gerelateerde dystonie
Ernst klachten	beperkingen in het dagelijks functioneren?
Duur klachten	bijvoorbeeld aantal OFF-uren per dag
Effect behandeling	verwachting resultaat op hoofdklacht realistisch?

seerd worden in de richtlijn zijn dopamineagonisten, COMT-remmers en MAO-B-remmers. Deze zijn allemaal effectief in het verminderen van de OFF-tijd en het verbeteren van motorische klachten en functioneren in het dagelijks leven. Deze middelen zijn niet in onderzoek direct met elkaar vergeleken.

Een stroomschema voor de mogelijke aanpak van responsfluctuaties is toegevoegd aan de richtlijn, evenals een tabel met voor- en nadelen van de verschillende medicamenteuze mogelijkheden. De keuze voor een bepaald middel hangt vooral af van individuele patiëntkarakteristieken en het bijwerkingenprofiel. Zo kan er soms worden gekozen voor een dopamineagonist als de patiënt ook last heeft van apathie of een sombere stemming. Als bij patiënten sprake is van hallucinaties, verslavingsgevoeligheid, orthostatische hypotensie of cognitieve klachten is een dopamineagonist minder geschikt. Het is belangrijk om bij gebruik van dopamineagonisten regelmatig te screenen op impulscontrolestoornissen. Als wegens bijwerkingen of uitblijvend effect een dopamineagonist moet worden afgebouwd of gestopt, kan een onttrekkingssyndroom ontstaan, met onder andere stemmingswisselingen, apathie, angst, agitatie en autonome-zenuwstelselverschijnselen (dopamineagonist onttrekkingssyndroom).¹²

GEAVANCEERDE BEHANDELINGEN VAN MOTORISCHE KLACHTEN EN RESPONSFLUCTUATIES

De geavanceerde behandelingen bij de ziekte van Parkinson voor motorische responsfluctuaties en dyskinesieën zijn diepe hersenstimulatie, continue subcutane apomorfine-infusie en continue intrajejunale levodopagel-infusie. Redenen om deze geavanceerde behandelingen in te zetten, zijn weergegeven in *Tabel 2*. Ernstige bijwerkingen van de reguliere medicatie of een tremor die niet goed reageert op medicatie kan ook een reden zijn om een geavanceerde behandeling te overwegen. Van alle 3 de behandelingen is aangetoond dat de OFF-tijd afneemt en, behalve voor con-

tinue apomorfine, dat de kwaliteit van leven beter wordt. De laatste jaren is het moment van starten van een geavanceerde behandeling vervroegd in het ziektebeloop als gevolg van meer ervaring met deze behandelvormen en vooral de resultaten van de EARLYSTIM-trial. In de EARLYSTIM-trial werden 251 patiënten jonger dan 60 jaar met minstens 4 jaar ziekte van Parkinson en motorische responsfluctuaties gerandomiseerd naar behandeling met diepe hersenstimulatie of behandeling met alleen medicijnen.¹³ Na 2 jaar hadden de patiënten die diepe hersenstimulatie hadden gekregen een duidelijk betere kwaliteit van leven. Voor behandeling met diepe hersenstimulatie hoeft dus niet gewacht te worden tot er geen medicamenteuze opties meer zijn. Het is goed mogelijk dat dit ook geldt voor continue apomorfine- en intrajejunale levodopagel-infusie, maar dat is nog niet aangetoond. Naar continue subcutane apomorfine-infusie wordt momenteel onderzoek gedaan.¹⁴

De geavanceerde behandelingen zijn niet direct met elkaar vergeleken en daarom is niet bekend welke behandeling het effectiefst is. Bij de keuze spelen daarom veel andere factoren mee zoals persoonlijke voorkeuren van de patiënt, praktische overwegingen (bijvoorbeeld geen intrajejunale behandeling als patiënt graag zwemt), comorbiditeit, kosten en ervaring met de behandelingen bij de behandelend neuroloog. Bij voorkeur vindt een beslissing over welke geavanceerde behandeling wordt ingezet plaats binnen een gespecialiseerd centrum met voldoende expertise met deze behandelingen.

PSYCHIATRISCHE KLACHTEN IMPULSCONTROLESTOORNISSEN

Pathologisch gokken, hyperseksualiteit, compulsieve vormen van kopen, eten en internetgebruik/computerspellen zijn impulscontrolestoornissen, die zich vaak al in een vroege fase van de ziekte als reactie op dopaminerge suppletie kunnen manifesteren. Het risico op impulscontrolestoornissen is groter bij langer gebruik van een dopamine-

TABEL 3. RADPAC-PD-screeningslijst voor 'advance care planning' en palliatieve fase.²⁶

Deel 1: Indicatoren voor het starten met 'advance care planning'	
Is sprake van:	
verzoek om gesprekken over levenseinde(zorg) of 'advance care planning'?	
het verliezen van hoop en/of angst voor de toekomst?	
frequent vallen?	
slikproblemen of een eerste aspiratiepneumonie?	
cognitieve problemen en/of neuropsychiatrische problematiek?	
een (eerste) ongeplande ziekenhuisopname?	
Deel 2: Indicatoren voor het markeren van de palliatieve fase	
Is sprake van:	
kiezen voor doelen die gericht zijn op het maximaliseren van comfort?	
verschuiving in de zorg door bijvoorbeeld herhaaldelijke ziekenhuisopnames, verpleeghuisopname en/of toename in ondersteuning bij activiteiten in het dagelijks leven?	
instellen van parkinsonmedicatie leidt niet meer tot het gewenste effect?	
meerdere specifieke parkinsonsymptomen of complicaties, zoals significant gewichtsverlies, recidiverende infecties, progressieve slikproblemen, neuropsychiatrische problematiek en/of frequent vallen?	

agonist, jongere leeftijd, mannelijk geslacht, en voorgeschiedenis en familieanamnese met impulscontrolestoornissen. Bij het voorschrijven van dopamineagonisten dient op het risico van impulscontrolestoornissen te worden gewezen, zodat de patiënt en diens omgeving hier goed op letten en dit onderwerp daarmee bespreekbaar blijft. De eerste stappen van de behandeling bestaan uit het afbouwen van de medicatie die de impulscontrolestoornis waarschijnlijk heeft veroorzaakt en uit het geven van psycho-educatie. De behandelingen van impulscontrolestoornissen die zich in een gerandomiseerde studie significant onderscheiden van de controlebehandeling zijn cognitieve gedragstherapie, amantadine en naltrexon.¹⁵⁻¹⁷ Deze resultaten zijn echter niet gerepliceerd: het waren kleine studies met een duur variërend van 1 tot 6 maanden. Ten slotte kan nog diepe hersenstimulatie worden overwogen, waarvan de onderzoeken tegenstrijdige resultaten laten zien, mede afhankelijk van de stimulatielocatie en de postoperatieve reductie van dopaminerge medicatie.¹⁸

APATHIE

Apathie wordt gedefinieerd als een gebrek aan motivatie, dat gekenmerkt wordt door affectvervlakking, verminderd doelgericht gedrag en verminderde cognitieve activiteit.¹⁹ Apathie is een symptoom van de ziekte van Parkinson, maar kan ook voorkomen als onderdeel van een depressie, bij cognitieve achteruitgang, als bijwerking van medicatie of als symptoom van een dopamineagonist onttrekkingsyndroom. In die gevallen moet eerst de onderliggende aandoening worden behandeld. Apathie moet vooral bij mantelzorgers en partners worden uitgevraagd, aangezien

patiënten hier zelf zelden over klagen. Het is belangrijk de patiënt en diens omgeving uit te leggen dat apathie zich onderscheidt van depressie door het gebrek aan subjectief verdriet. Er is feitelijk maar 1 behandeling die enigszins wetenschappelijk is onderbouwd om ingezet te worden bij apathie, en dat is de rivastigminepleister in een dosering van 4,6 of 9,5 mg/dag.²⁰

ANGST

Van alle patiënten met de ziekte van Parkinson heeft ongeveer een derde last van angstklachten.²¹ Hiertoe behoren ook de parkinsonspecifieke angststoornissen, zoals angst tijdens het uitwerken van de dopaminerge medicatie, de zogenoemde 'wearing-off'-angst.²² Daarnaast is ook vaak sprake van situatieve angst, bijvoorbeeld tijdens activiteiten waarbij er een risico is op vallen.²³ Angstklachten zijn in principe eenvoudig te herkennen als er expliciet naar wordt gevraagd.

Er is geen enkel onderzoek dat de medicamenteuze behandeling van angst bij de ziekte van Parkinson heeft onderzocht. Op basis van de richtlijn voor de behandeling van angststoornissen en 'expert opinion' zijn wel aanbevelingen gedaan, die bestaan uit behandeling met SSRI's, zoals citalopram. Daarnaast kan frequenter doseren van dopaminerge medicatie worden ingezet als de angstklachten optreden in het kader van responsfluctuaties. Ten slotte wordt in een aantal onderzoeken een positief effect van cognitieve gedragstherapie gerapporteerd. Veel van deze onderzoeken kennen echter forse methodologische beperkingen.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Start de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson met levodopa.**
- 2 Personaliseer adjuvante medicamenteuze behandeling.**
- 3 Wacht niet te lang met geavanceerde behandeling.**
- 4 Initieer en stem het gesprek af over ‘advance care planning’.**

DEPRESSIE

Van alle parkinsonpatiënten heeft een derde klinisch relevante klachten van depressie.²⁴ Depressieklachten kunnen daarnaast ook voorkomen bij motorische responsfluctuaties, bijvoorbeeld bij het uitwerken van de dopaminerge medicatie (‘wearing-off’) of tijdens OFF-perioden. De behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson is nog steeds gebaseerd op een combinatie van landelijke richtlijnen voor de behandeling van depressie in de algemene populatie, diverse trials, die niet conclusief zijn, en de mening van experts op dit terrein.

PARKINSON IN DE LAATSTE FASE

De nieuwe richtlijn biedt meer handvatten voor de latere fases van de ziekte van Parkinson. De aspecten ‘advance care planning’, palliatieve zorg en symptoombestrijding in de stervensfase zijn daarin belangrijk.

ADVANCE CARE PLANNING

Door cognitieve achteruitgang en moeite met spreken kunnen parkinsonpatiënten laat in de ziekte soms moeilijk hun eigen wensen kenbaar maken. Naast ervaren meebeslissen hierover als belastend. Daarom is het belangrijk de prognose en de te verwachten problemen bij voortschrijden van de ziekte op tijd te bespreken. Aanleidingen om een gesprek te starten staan vermeld in *Tabel 3* (op pagina 158). Onderlinge afstemming tussen huisarts en neuroloog over wie het gesprek voert wordt aanbevolen.

PALLIATIEVE ZORG

Palliatieve zorg is zorg die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening of kwetsbaarheid, door het voorkomen en verlichten van lijden, door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van problemen van fysieke, psychische, sociale en spirituele aard. Gedurende het beloop van de ziekte of kwetsbaarheid draagt het verlenen van palliatieve zorg bij aan het oog hebben voor het behoud van autonomie, toe-

gang tot informatie en keuzemogelijkheden.²⁵ Deze zorg kan gelijktijdig met ziektegerichte behandeling worden verleend, en wordt gekenmerkt door betrokkenheid van generalisten en specialisten in een multidisciplinair team met een vast aanspreekpunt als zorgcoördinator. Bij palliatieve zorg zijn de wensen van de patiënt en diens naasten omtrent waardigheid gedurende het beloop van de ziekte, tijdens het stervensproces en na de dood het uitgangspunt van zorg.

Het tijdig markeren van de palliatieve fase kan op basis van de ‘surprise question’ (“zou het u verbazen als deze patiënt binnen 12 maanden overlijdt?”) of een screeningslijst (RADPAC-PD), maar de waarde hiervan is bij de ziekte van Parkinson niet onderzocht (zie *Tabel 3* op pagina 158).²⁶ In de nieuwe richtlijn wordt op basis van ‘expert opinion’ geadviseerd om een screeningsinstrument te gebruiken om de palliatieve fase tijdig te signaleren en om in de fase laagdrempelig experts, zoals een palliatief adviesteam, te raadplegen.

SYMPTOOMBESTRIJDING IN DE STERVENSFASE

De stervensfase is de fase die direct voorafgaat aan het overlijden, waarin de dood zich onafwendbaar aandient en de patiënt naar verwachting binnen enkele dagen zal overlijden. Mensen met de ziekte van Parkinson kunnen in deze fase te maken krijgen met ernstige rigiditeit, tremor of een terminaal delier. De nieuwe richtlijn geeft in een uitgebreide tabel op de praktijk gebaseerde adviezen over de bestrijding van symptomen in de laatste fase. Na het overlijden verdient nazorg voor de nabestaanden aandacht, bijvoorbeeld in de vorm van een nagesprek.

CONCLUSIE

De nieuwe richtlijn Ziekte van Parkinson is een praktisch instrument dat kan worden gebruikt in de dagelijkse praktijk. Daar waar mogelijk zijn wetenschappelijke onderbouwingen voor behandelkeuzes in specifieke situaties en overwegingen toegevoegd voor alternatieven. Er is ook aandacht voor niet-motorische problematiek en organisa-

tie van zorg. De richtlijn kan nu per module worden bijgevoegd, zodat de richtlijn actueel blijft.

REFERENTIES

- Richtlijn Ziekte van Parkinson. 2020. Te raadplegen op: https://richtlijndata-base.nl/richtlijn/ziekte_van_parkinson/startpagina_ziekte_van_parkinson.html
- Verschuur CV, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;380:315-24.
- Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384:1196-205.
- Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137:2731-42.
- Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008;71:474-80.
- Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018;91:e189-e201.
- Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:864-70.
- Borghain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29:229-37.
- Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:216-24.
- Nicholas AP, Borgohain R, Chaná P, et al. A randomized study of rotigotine dose response on 'off' time in advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014;4:361-73.
- Kong M, Ba M, Ren C, et al. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Oncotarget* 2017;8:57316-26.
- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:58-63.
- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-22.
- Apomorphine Pump in Early Stage of Parkinson's Disease (EARLY-PUMP). Te raadplegen op: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864004>.
- Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* 2013;80:792-9.
- Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology* 2014;83:826-33.
- Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010;68:400-4.
- Okun MS, Weintraub D. Should impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome be indications for deep brain stimulation and intestinal levodopa? *Mov Disord* 2013;28:1915-9.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, et al. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015;14:518-31.
- Devos D, Moreau C, Maltête D, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:668-74.
- Broen MP, Narayan NE, Kuijff ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016;31:1125-33.
- Stacy MA, Murck H, Kroenke K. Responsiveness of motor and nonmotor symptoms of Parkinson disease to dopaminergic therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:57-61.
- Broen MP, Köhler S, Moonen AJ, et al. Modeling anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:310-6.
- Reijnders JS, Lousberg R, Leentjens AF. Assessment of depression in Parkinson's disease: the contribution of somatic symptoms to the clinimetric performance of the Hamilton and Montgomery-Asberg rating scales. *J Psychosom Res* 2010;68:561-5.
- IKNL/Palliatief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017.
- Lennaerts-Kats H, van der Steen JT, Vijftigschild Z, et al. RADPAC-PD: A tool to support healthcare professionals in timely identifying palliative care needs of people with Parkinson's disease. *PLoS One* 2020;15:e0230611.