

# Vroege behandeling met levodopa bij de ziekte van Parkinson

Vincent J.J. Odekerken, Bart Post, Constant V.M. Verschuur en Rob M.A. de Bie

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A512

## Dames en Heren,

De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening die onder andere gepaard gaat met rigiditeit, bewegingsarmoede, rusttremor en gestoorde houding en houdingsreflexen. Deze verschijnselen zijn het gevolg van het verlies van dopamineproducerende neuronen in de substantia nigra. De toediening van levodopa en dopamineagonisten is al vele jaren de voornaamste behandeling van deze ziekte.<sup>1</sup> Tot voor kort was men, om verschillende redenen, terughoudend met de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson, vooral met het voorschrijven van levodopa. Aan de hand van 2 casussen willen wij toelichten waarom deze terughoudendheid ongegrond is.

Patiënt A, een 60-jarige man, was sinds 5 jaar bekend wegens de ziekte van Parkinson. De neuroloog die hem behandelde, verwees hem door met de vraag of patiënt baat zou hebben bij diepe hersenstimulatie.

Aankankelijk gebruikte hij ropinirol 2 mg 3 dd. Aan deze dopamineagonist werd later een lage dosis levodopa-carbidopa toegevoegd (100 mg-25 mg 3 dd). Het laatste jaar leek hij alleen maar misselijk te worden zonder dat zijn stijfheid en traagheid minder werden. Sinds 3 weken nam hij de ropinirol en levodopa-carbidopa niet meer in. Hij gaf aan somber te zijn en moeite te hebben met het uitvoeren van zijn dagelijkse taken in huis.

Bij neurologisch onderzoek had hij een zachte spraak en een maskergelaat. Hij had een rusttremor van de armen en benen en een lichte houdingstremor van de linker arm. Daarnaast vertoonde hij rigiditeit, links meer dan rechts, en een ernstige bradykinesie. Patiënt stond vlot op uit de stoel, maar liep voorovergebogen met een verminderde armzwaai links.

Op ons advies begon hij opnieuw met levodopa-carbidopa; de dosering werd verhoogd tot uiteindelijk 250 mg 3 dd. Hij kon bij de parkinsonverpleegkundige terecht voor voorlichting over de ziekte en wij adviseerden hem lid te worden van de Parkinson Patiënten Vereniging.

Na 6 weken voelde patiënt zich een stuk beter en was hij weer adl-zelfstandig. Ook was zijn stem iets luider en schreef hij gemakkelijker. Hierop verwezen wij hem terug met het advies aan zijn behandelend neuroloog de medicatie te continueren en zo nodig de dosering te verhogen

*Academisch Medisch Centrum/  
Universiteit van Amsterdam,  
afd. Neurologie, Amsterdam.*

*Drs. V.J.J. Odekerken,*

*arts in opleiding tot neuroloog;*

*drs. B. Post en dr. R.M.A. de Bie, neurologen;*

*drs. C.V.M. Verschuur, coassistent.*

*Contactpersoon: drs. V.J.J. Odekerken*

*(v.j.odekerken@amc.uva.nl).*

of een catechol-O-methyltransferase (COMT)-remmer toe te voegen.

Patiënt B, een 36-jarige man, was sinds 5 jaar bekend wegens de ziekte van Parkinson. Gezien zijn leeftijd en de duidelijke tremor, die een bijwerking zou kunnen zijn van de citalopram die hij gebruikte wegens depressie, werd een 'single photon'-emissie-CT (SPECT) van de hersenen verricht met toediening van <sup>123</sup>I-joflupaan om de diagnose 'ziekte van Parkinson' te verifiëren. De SPECT-scan liet inderdaad nigrostriatale degeneratie links zien, passend bij de ziekte van Parkinson.

Wij zagen patiënt op de polikliniek Neurologie vanwege een toename van het trillen van zijn rechter lichaams-helft, ondanks behandeling met ropinirol 0,5 mg 3 dd, en wegens stijfheid van de rechter arm en schouder. Verder had hij tijdens schrijven kramp in de rechter hand en ging het spreken moeilijker. De medicamenteuze behandeling had enige invloed op zijn klachten; er waren geen responsfluctuaties.

Bij neurologisch onderzoek zagen wij een patiënt met een maskergelaat en met een normale spraak. Hij had een rusttremor van de rechter arm, maar geen houdings- of actietremor. Ook vonden wij rigiditeit van de rechter arm en geringe bradykinesie. Hij had geen balansstoornissen. Aanvankelijk adviseerden wij om de dosering van ropinirol te verhogen, tot een dosis van uiteindelijk 1 mg 3 dd. Hierop namen de stijfheid en traagheid af. De tremor bleef bestaan; daarvoor werden achtereenvolgens propranolol, trihexyfenidyl en pramipexol voorgeschreven naast de ropinirol, helaas zonder duidelijk effect. Uiteindelijk kreeg patiënt levodopa-carbidopa 50 mg-12,5 mg 2 dd; deze dosering werd langzaam verhoogd tot 100 mg-25 mg 3 dd, terwijl de behandeling met ropinirol werd afgebouwd. Hierop zagen wij een duidelijke vermindering van de tremor en rigiditeit. Ook het spreken en schrijven verbeterden.

Synthetische dopamine werd in 1910 voor het eerst geproduceerd door George Barger en James Ewens te Londen,<sup>2</sup> maar pas in de jaren zestig werd vastgesteld dat er bij de ziekte van Parkinson een tekort is aan dopamine in het striatum. In 1967 werd beschreven dat oraal gebruik van levodopa een positief effect had bij patiënten met deze ziekte.<sup>3</sup>

Levodopa werd indertijd zonder perifere decarboxylaseremmer gegeven, zodat een zeer hoge dosering levodopa nodig was. Patiënten hadden veel last van de gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en speekselvloed. Daarnaast werden ook andere bijwerkingen ontdekt, bijvoorbeeld dyskinesieën, pijnlijke krampen en responsfluctuaties.

In dezelfde periode werden andere middelen getest en

effectief toegepast bij de ziekte van Parkinson, zoals de dopamineagonisten apomorfine en bromocriptine. Toen in 1975 een perifere decarboxylaseremmer aan levodopa werd toegevoegd, konden de doses sterk verlaagd worden, waarmee ook de bijwerkingen – vooral de gastro-intestinale – verminderden.

## EFFECTEN EN BIJWERKINGEN VAN LEVODOPA

Als parkinsonpatiënten in het begin van de ziekte levodopa bijvoorbeeld 3 keer per dag innemen, functioneren zij over de dag stabiel. Na enige jaren kunnen responsfluctuaties ontstaan doordat de werkingsduur van levodopa in de loop der tijd korter kan worden. Hierbij merken patiënten dat de parkinsonverschijnselen terugkomen vóórdat ze de nieuwe dosis innemen ('wearing-off'). Dit is waarschijnlijk een gevolg van een verminderde buffercapaciteit – het vermogen om levodopa op te nemen en geleidelijk weer af te geven – in het striatum, het gebied waarnaar de neuronen van de substantia nigra projecteren.

Bij het voortschrijden van de ziekte wordt het steeds moeilijker om gedurende de dag een continu, gelijkmatig effect van de medicatie te bewerkstelligen. Doordat de medicijnen enkele keren per dag worden ingenomen, ontstaat een afwisseling van fasen waarin de hersenen te veel of juist te weinig dopamine tot hun beschikking hebben. De dagdelen waarin het antiparkinsoneffect voldoende is, noemt men de 'on'-fasen. De dagdelen waarin de dopaminerge medicatie is uitgewerkt en waarin tremor, rigiditeit en bradykinesie terugkeren, noemt men de 'off'-fasen.

Om het 'on-off'-effect te ondervangen past men in eerste instantie de levodopadosering en de innamefrequentie aan. Met het toenemen van het aantal momenten van inname gedurende de dag wordt de kans op onvoorspelbaarheid van het effect – 'on-off'-responsfluctuatie – groter.<sup>4</sup>

Na enige jaren kunnen bijwerkingen van de dopaminerge medicatie optreden, onder andere onwillekeurige overbewegelijkheid (dyskinesieën)<sup>5</sup> en pijnlijke verkrampingen. Meestal doen de dyskinesieën zich voor als de levodopaspiegel het hoogst is; men spreekt dan van 'piekdosis-dyskinesieën'. Wanneer deze effecten juist optreden bij het stijgen of dalen van de levodopaspiegel worden ze 'bifasische dyskinesieën' genoemd.

## KEUZE VOOR MEDICATIE

Het antiparkinsoneffect, de bijwerkingen en de ernst van de responsfluctuaties bepalen grotendeels de medicijnkeuze voor de individuele patiënt. Wij bespreken hier de recente inzichten in keuze en timing van medicatie bij de ziekte van Parkinson.

De behandeling kan beginnen met levodopa, maar ook met een dopamineagonist, een monoamineoxidase-(MAO)-B-remmer of een anticholinergicum. Vooral middelen uit de laatste twee groepen beïnvloeden de symptomen minder sterk. Het effect van MAO-B-remmers berust op remming van de afbraak van dopamine. Anticholinergica, zoals trihexyfenidyl en biperideen, kan men gebruiken bij jonge parkinsonpatiënten als de tremor op de voorgrond staat.

Lange tijd was het onduidelijk of dopamine en de metaboliëten daarvan schadelijk waren voor neuronen en zo de progressie van de ziekte zouden versnellen. De vrees hiervoor werd vooral gevoed door de uitslagen van in-vitro-onderzoek waarbij cellen werden blootgesteld aan zeer grote hoeveelheden dopamine. Bovendien kreeg een groep drugsverslaafden in Californië parkinsonistische verschijnselen na inname van MPTP (1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), een toxisch bijproduct van de bereiding van een synthetisch opioïd. MPTP is niet verwant aan levodopa, maar het feit dat de dopamineproducerende neuronen selectief gevoelig waren voor bepaalde toxines wakkerde de vrees aan dat ook dopamine schadelijk was voor deze neuronen.

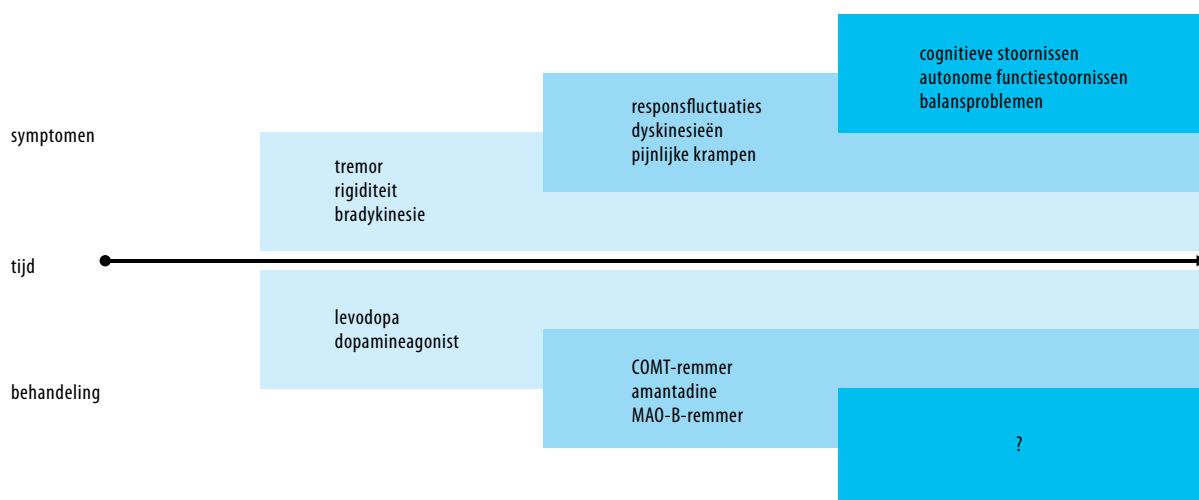
De kans op het krijgen van dyskinesieën is groter bij het gebruik van levodopa dan bij dat van een dopamineagonist, zo bleek uit vergelijkende onderzoeken bij patiënten met beginnende ziekte van Parkinson. Bovendien dacht een deel van de behandelaars dat gewenning aan het antiparkinsoneffect van levodopa optrad en dat dopaminerge medicatie daarom bewaard moest worden voor

de latere stadia van de ziekte, als het 'echt nodig' was. Al deze factoren en negatieve associaties hebben ertoe geleid dat de behandeling met levodopa – en soms ook die met dopamineagonisten – werd uitgesteld. Het gevolg was dat men al vroeg in het verloop van de ziekte veel invaliditeit accepteerde.<sup>6</sup>

### WANNEER BEGINNEN?

In de loop van de jaren zijn er verschillende visies ontstaan op wat het beste moment is om te beginnen met medicamenteuze therapie. Men kan die instellen bij de eerste symptomen, met als doel de patiënt in een vroege fase van de ziekte zo goed mogelijk te laten functioneren. Een andere optie is juist zo laat mogelijk te beginnen, waardoor men de bijwerkingen zo lang mogelijk uitstelt. Dit brengt echter in de periode vóór de behandeling extra invaliditeit met zich mee. De optie die tegenwoordig het meest wordt toegepast, is een middenweg tussen de vorige twee strategieën. Hierbij wacht men met de medicamenteuze therapie tot de klachten het dagelijks functioneren beperken.

Momenteel vindt er een omslag plaats in het denken over de behandeling van de ziekte van Parkinson. In de latere stadia van de ziekte wordt de invaliditeit vooral veroorzaakt door symptomen die slecht reageren op antiparkinsonmedicatie, zoals cognitieve stoornissen en autonome functiestoornissen (figuur).<sup>7,8</sup> Op dat moment kan de dopaminerge behandeling de problemen met lopen en de neiging tot vallen meestal niet meer verminderen,



**FIGUUR** Stadia in de ziekte van Parkinson. De 3 stadia worden van elkaar onderscheiden door de symptomen. In elk stadium bepaalt een ander pathofysiologisch mechanisme de symptomen en de invaliditeit. Weinig behandelingen voor het derde stadium zijn goed onderzocht en effectief; bij cognitieve stoornissen bijvoorbeeld kan men cholinesteraseremmers geven, maar hun effect is vaak gering. (COMT = catechol-O-methyltransferase; MAO-B = monoamineoxidase-B.)

## LEERPUNTEN

- Het doel van de behandeling bij de ziekte van Parkinson is het optimaal functioneren van de patiënt in het dagelijks leven.
- Zowel levodopa als dopamineagonisten zijn effectief bij de ziekte van Parkinson.
- Levodopa geeft een grotere motorische en functionele verbetering, maar ook vaker overbewegelijkheid dan een dopamineagonist.
- Dopamineagonisten hebben meer bijwerkingen zoals misselijkheid, hallucinaties, perifeer oedeem en stoornissen van de impulscontrole.

terwijl dit in het begin van de ziekte vaak wél kan. Het bewaren van dopaminerge medicatie voor deze periode lijkt niet zinvol.

Slechts een klein deel van de patiënten krijgt gecompliceerde responsfluctuaties waarbij men geen verbetering meer bereikt met aanpassingen van het medicatieschema. Voor deze patiënten zijn inmiddels andere behandelingen beschikbaar, zoals diepe hersenstimulatie. Daarom behandelt men patiënten tegenwoordig als zij functionele beperkingen ervaren, met als doel die beperkingen zo gering mogelijk te houden. Vooral bij jonge patiënten is dit belangrijk, omdat zij vaak deelnemen aan het sociale leven, actief zijn op de arbeidsmarkt en in deze levensfase veel baat hebben bij symptoomvermindering.

### ANGST VOOR LEVODOPA ONGEGROND

Een ander belangrijk inzicht is dat de angst voor levodopa ongegrond blijkt.<sup>9-11</sup> Er is nooit aangetoond dat het gebruik van dit middel leidt tot versnelling van het ziekteproces of tot een verkorting van de levensverwachting. Er zijn aanwijzingen dat behandeling met levodopa tot enkele weken na het stoppen klachtenvermindering geeft, langer dan te verwachten valt op basis van de halfwaardetijd.<sup>12</sup> Uit onderzoeken waarin men levodopa met dopamineagonisten vergeleek, bleek weliswaar dat levodopa een grotere kans geeft op overbewegelijkheid, maar patiënten ervaren deze bijwerking in het algemeen als minder erg dan de beperkingen die door de traagheid en de stijfheid worden veroorzaakt. Ook tonen de onderzoeken duidelijk aan dat levodopa een grotere verbetering geeft van de motorische functie dan de dopamineagonisten. Volgens een Engelse studie is het gebruik van levodopa gunstiger voor het fysiek functioneren op de middellange termijn

dan het gebruik van een dopamineagonist.<sup>7</sup> Op de lange termijn – meer dan 10 jaar na het begin van de ziekte – lijkt het niet uit te maken met welk middel men is begonnen.<sup>7,8,13</sup>

De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat dopamineagonisten, méér dan levodopa, ook andere hinderlijke bijwerkingen hebben, zoals misselijkheid, duizeligheid, hypotensie,<sup>14</sup> hallucinaties en perifeer oedeem.<sup>15,16</sup> Middelen zoals pergolide en cabergoline kunnen fibrotische reacties en cardiale valvulopathie induceren.<sup>17,18</sup> Recente studies bevestigen dat er bij gebruik van dopamineagonisten een grotere kans is op stoornissen van de impulscontrole, zoals gokverslaving, hyperseksualiteit en een toegenomen koopneiging, en een grotere kans op slape- righeid overdag.<sup>19</sup>

Dames en Heren, de behandelend neuroloog verwees patiënt A naar ons door met de vraag of diepe hersenstimulatie zinvol zou zijn. De behandelaar had echter op basis van een te lage dosis levodopa geconcludeerd dat dit middel niet effectief was. De misselijkheid van patiënt was waarschijnlijk te wijten aan de ropinirol. Toen hij opnieuw begon met levodopa, ditmaal in een hogere dosering, ging het duidelijk beter met patiënt. Bij patiënt B werd de behandeling met levodopa uitgesteld in verband met zijn jonge leeftijd. Uiteindelijk bleek levodopa toch nodig; het middel gaf al in een relatief lage dosering voldoende verlichting van de klachten.

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor de terughoudendheid in het voorschrijven van levodopa aan patiënten met de ziekte van Parkinson. Het doel van de behandeling is het verminderen van de beperkingen in het dagelijks leven tot een voor de patiënt acceptabel niveau. De medicatie hoeft dus niet bewaard te worden voor een later moment.

Er is evenmin reden om aan te nemen dat levodopa toxisch is. Initiële monotherapie met levodopa is voor de meeste patiënten met de ziekte van Parkinson een goede keuze.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 februari 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A286

 Meer op [www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Di Stefano A, Sozio P, Cerasa LS. Antiparkinson prodrugs. *Molecules*. 2008;13:46-68.
- 2 Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S497-508.
- 3 Tolosa E, Martí MJ, Valdeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*. 1998;50(6 Suppl 6):S2-10.
- 4 Bhidayasiri R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: clinical manifestations and management. *J Neurol Sci*. 2008;266:204-15.
- 5 Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16:448-58.
- 6 Kurlan R. 'Levodopa phobia': a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:923-4.
- 7 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. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *Neurology*. 2008;71:474-80.
- 8 Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-levodopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20:190-9.
- 9 Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albenese A, Bonuccelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord*. 2004;19:997-1005.
- 10 Ahlskog JE. Beating a dead horse: dopamine and Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:1701-11.
- 11 Weiner WJ, Reich SG. Agonist or levodopa for Parkinson disease? Ultimately, it doesn't matter; neither is good enough. *Neurology*. 2008;71:470-1.
- 12 Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 2004;351:2498-508.
- 13 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;16:511-4.
- 14 Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. PKDS009 Study Group. *CNS Drugs*. 2004;18:733-46.
- 15 Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931-8.
- 16 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;61:1044-53.
- 17 Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356:39-46.
- 18 Van Laar T, Berendse H, Bloem BR, Boon AJ, van Hilten JJ, Hovestadt A, et al. Pergolidegebruik en harklepfibrose. Jaarlijkse controle nodig bij patiënten met de ziekte van Parkinson die pergolide gebruiken. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:87-90.
- 19 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;67:1254-7.