

Gebruik van levodopa in de vroege stadia van de ziekte van Parkinson

C.A. Haaxma, T. van Laar, A. Hovestadt, B.R. Bloem

Op grond van enkele deels onterechte overwegingen wordt het gebruik van levodopa bij de ziekte van Parkinson vaak gezien als een uiterst redmiddel, waarvan het gebruik zo lang mogelijk moet worden uitgesteld. Wij plaatsen een aantal kritische kanttekeningen bij deze overwegingen. Bovendien voeren wij een pleidooi voor een optimale medicamenteuze behandeling in juist de vroege ziektestadia, ongeacht het specifieke medicament waarmee de patiënt wordt behandeld. De keuze voor een bepaald geneesmiddel moet hierbij ingegeven worden door de actuele functionele situatie en door het type en de ernst van de symptomen en de reeds aanwezige comorbiditeit, niet door angst voor complicaties op de lange termijn. In alle medicamenteuze strategieën speelt levodopa vroeg of laat een belangrijke rol, als monotherapie of in combinatie met andere antiparkinsonmedicamenten. Voor een 'fobie' voor levodopa of andere vormen van antiparkinsonmedicatie is gezien de huidige wetenschappelijke inzichten geen plaats. De adviezen in de in 2001 verschenen richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie worden hiermee op enkele punten genuanceerd, daar waar sindsdien nieuwe inzichten zijn verworven.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:267-73)

Inleiding

Levodopa werd meer dan 40 jaar geleden voor het eerst gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (ZvP).¹ Deze behandeling is gebaseerd op het in die periode ontstane inzicht dat veel symptomen van Parkinson worden veroorzaakt door progressief celverlies in de substantia nigra, wat resulteert in een dopaminetekort in de basale kernen. Het resultaat was spectaculair. Nog steeds vormt levodopa het belangrijkste onderdeel van de behandeling van de ZvP, temeer omdat deze vooralsnog uitsluitend symptomatisch is.

Levodopa-'fobie'

Rondom de symptomatische behandeling van de ZvP

spelen 2 grote discussies: ten eerste of behandeling vroeg of laat in het beloop van de ziekte gestart moet worden en ten tweede welk middel de voorkeur verdient. Een belangrijk deel van beide discussies gaat over de rol van levodopa. Ondanks de grote effectiviteit beschouwen veel artsen levodopa als een uiterst redmiddel, waarvan het gebruik zo lang mogelijk moet worden uitgesteld.² Dit geldt met name bij jonge patiënten en bij personen die zich nog in een vroeg ziektestadium bevinden. Er worden verschillende argumenten aangevoerd voor deze terughoudendheid (zie *Tabel 1*, pagina 268). De genoemde argumenten zijn voor een belangrijk deel gerelateerd aan het fenomeen van responsfluctuaties, een gevolg van langdurig levodopagebruik.³

Auteurs: mw. drs. C.A. Haaxma en dhr. prof. dr. B.R. Bloem, afdeling Neurologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, dhr. dr. T. van Laar, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, en dhr. dr. A. Hovestadt, afdeling Neurologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. B.R. Bloem, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Neurologie (935), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 52 02, e-mailadres: b.bloem@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dhr. prof. dr. B.R. Bloem werd ondersteund door een ZonMw-VIDI-subsidie (nummer 016.076.352).

Trefwoorden: dopamineagonist, levodopa, vroege behandeling, ziekte van Parkinson.

Ontvangen 11 mei 2009, geaccepteerd 28 juli 2009.

Tabel 1. Argumenten voor en tegen vroegtijdig starten met levodopa.

Ongegronde veronderstellingen die leiden tot terughoudendheid in het vroegtijdig gebruik:

- levodopa zelf is primair verantwoordelijk voor de responsfluctuaties;
- initiële behandeling met dopamineagonisten (en dus uitstel van levodopa) stelt responsfluctuaties uit;
- levodopa verliest zijn werkzaamheid;
- levodopa is toxisch.

Argumenten vóór vroegtijdig starten:

- het therapeutisch venster neemt af tijdens ziekteprogressie, waardoor dopaminerge behandelmogelijkheden dus het grootst zijn in de beginfase;
- non-dopaminerge functiestoornissen nemen toe tijdens ziekteprogressie, waardoor het effect van optimale dopaminerge therapie steeds minder sterk bijdraagt aan de algehele toestand van de patiënt;
- de kwaliteit van leven is beter bij vroeg behandelde patiënten;
- dyskinesieën zijn voor veel patiënten in eerste instantie niet hinderlijk;
- het risico op invaliderende dyskinesieën is 'slechts' 12% na 10 jaar levodopagebruik;
- motorische complicaties zijn tegenwoordig beter behandelbaar, onder andere door middel van 'deep brain stimulation', continue subcutane infusie van apomorfine of continue jejunale infusie van levodopa.

Responsfluctuaties

Al spoedig na de introductie van levodopa werd duidelijk dat langdurig gebruik van vooral hogere doseringen bijna onvermijdelijk gepaard gaat met het ontwikkelen van responsfluctuaties: sterke wisselingen in de effectiviteit van levodopa. Het 'therapeutisch venster' wordt kleiner door een afnemende opslagcapaciteit voor dopamine in de hersenen. Levodopa wordt na inname in de hersenen omgezet in dopamine, dat vervolgens wordt opgeslagen binnen de dopaminerge neuronen in de zogenoemde presynaptische vesikels. In vroege ziektestadia zorgen de dopaminerge neuronen vervolgens voor een geleidelijke afgifte van dopamine, zodat een stabiele respons ontstaat. In deze fase volstaat het om levodopa driemaal daags te doseren. Met het voortschrijden van de ziekte sterven echter steeds meer dopaminerge neuronen af, waardoor de buffercapaciteit (de opslag van extern toegevend dopamine) afneemt.

Eenzijds wordt hierdoor in de loop van de tijd de werkingsduur van levodopa steeds korter en het effect van dopamine steeds meer rechtstreeks gecorreleerd aan de levodopaplasmaspiegel, met een eliminatiehalfwaardetijd van 1 tot 2 uur. Een dalende plasmaspiegel leidt dan tot toename van parkinsonsymptomen (het 'wearing off'-fenomeen, 'end-of-dose'-effect of 'short duration response'). Het gevolg is dat frequenter moet worden gedoseerd om een stabiele plasmaspiegel te behouden.

Anderzijds treden steeds sneller overtollige bewegingen op: de zogenoemde dyskinesieën. Deze zijn het gevolg van een niet-gebufferde piek in de dopamineconcentratie in de basale kernen. Patiënten schommelen dan tussen een toestand waarin de medicatie slecht werkt en de parkinsonsymptomen heel uitgesproken zijn (een 'off'-fase), en een toestand waarin dyskinesieën aanwezig zijn. Fases waarin de patiënt naar omstandigheden in een goede conditie is zonder dyskinesieën ('on'-fases), worden steeds schaarser. De meeste responsfluctuaties zijn gecorreleerd aan wisselingen in de plasmaspiegel van levodopa, die direct samenhangen met de momenten van medicatie-inname ('voorspelbare' responsfluctuaties). Daarnaast kunnen in latere ziektestadia ook onvoorspelbare wisselingen in de ziekte-toestand optreden. Deze zijn soms gerelateerd aan een gebrekkige en fluctuerende opname van medicatie uit de darmen, maar zijn vooral gekoppeld aan postsynaptische mechanismen, zoals een wisselende sensitiviteit van de dopamine-receptoren.

Bepalende factoren voor het optreden van responsfluctuaties zijn onder andere de mate waarin de patiënt verbetert bij het starten van levodopa en de leeftijd van de patiënt: hoe evidentier de verbetering en hoe jonger de patient, des te groter is de kans op responsfluctuaties.^{4,5} Als de ZvP begint vóór het veertigste levensjaar, dan is de kans op het optreden van dyskinesieën na 5 jaar levodopabehandeling

nagenoeg 100%.^{6,7} Bij 60- tot 69-jarigen is dit risico 26% en bij een begin na het zeventigste levensjaar neemt het risico af tot 16%.⁸ Sommige patiënten zullen echter pas laat of zelfs nooit responsfluctuaties ontwikkelen; het is nog onduidelijk waarom dit zo is. Toch lijkt dus vooral bij jonge patiënten (<40 jaar) voorzichtigheid geboden bij het vroeg starten met levodopa. Dit is overigens niet de basis voor de leeftijdsgrens van 65 jaar, die in de praktijk wordt gehanteerd bij de initiële medicatiekeuze. Hiervoor bestaan geen wetenschappelijke argumenten.

Gevolgen voor patiënten

Niet alleen artsen, maar ook patiënten zelf staan vaak gereserveerd ten opzichte van levodopa, onder andere omdat de bijwerkingen breed worden uitgemeten in informatiematerialen. Deze angst voor de langetermijnbijwerkingen van levodopa lijkt bovendien overgeslagen op andere geneesmiddelen. De medicatie wordt hierdoor in het begin soms krampachtig beperkt om een maximale effectiviteit voor later te bewaren. Helaas tonen ervaringen uit de alledaagse klinische praktijk regelmatig dat deze medicatiefobie leidt tot onderbehandeling van patiënten met de ZvP, juist op jonge leeftijd, in een fase waarin zij de medicatie hard nodig hebben (denk aan arbeid en sociale participatie) en deze een duidelijke therapeutische winst kan opleveren.²

Is de angst voor levodopa terecht? Veronderstellingen leidend tot terughoudendheid in vroegtijdig levodopagebruik

Levodopa zelf is primair verantwoordelijk voor de responsfluctuaties

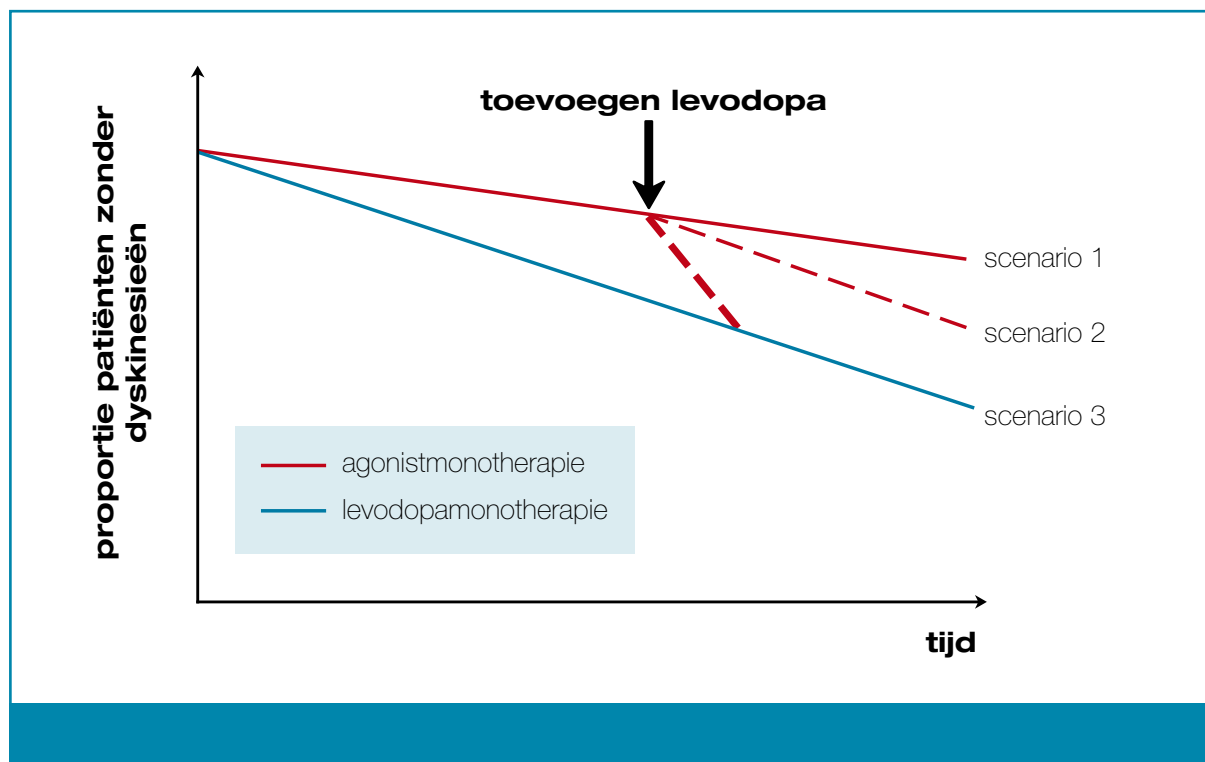
Levodopa wordt vaak verantwoordelijk gehouden voor het optreden van responsfluctuaties. De achterliggende gedachte is dat de orale toediening van levodopa, tezamen met de korte halfwaardetijd, leidt tot een onnatuurlijke 'pulsatiele' stimulatie van de dopaminereceptoren, terwijl de stimulatie in een gezonde situatie veel meer continu is.⁶ Bovendien is de hoogte van de levodopadosis en de duur van het levodopagebruik gerelateerd aan de ernst van de responsfluctuaties.^{4,9} Bij de interpretatie van deze gegevens doet zich echter een probleem voor. Patiënten die langduriger werden behandeld of die hogere doseringen behoeften hadden waarschijnlijk ook veel ernstiger symptomen. Met andere woorden, de factoren 'therapie' versus 'ziekteduur/ziekte-ernst'

konden in ongecontroleerd follow-uponderzoek nooit goed van elkaar worden gescheiden. Een uitzondering was een toevallige observatie die eind jaren 80 werd gedaan in Californië bij een groep jonge patiënten. Zij ontwikkelden een ernstige, subacute vorm van parkinsonisme door het gebruik van de heroïne-analoog MPTP. Deze patiënten reageerden goed op levodopa, maar ontwikkelden wel in zeer korte tijd ernstige responsfluctuaties.^{10,11} Dergelijke observaties suggereren dat vooral de ernst van de ziekte (en dus de mate van presynaptische dopaminerge denervatie) de kans op het optreden van responsfluctuaties bepaalt, en niet zozeer de duur van de therapie.

Deze gedachte wordt ondersteund door een studie die poogde de invloed van ziekte-ernst te scheiden van de bijwerkingen van levodopa.¹² Wanneer een patiënt pas in een gevorderd ziektestadium levodopa kreeg, traden de responsfluctuaties veel eerder op dan bij patiënten die in een vroegere fase met levodopa waren gestart. Dit pleit opnieuw voor een verband met de ernst van de ziekte zelf.

Initiële behandeling met dopamineagonisten (en dus uitstel van levodopa) stelt responsfluctuaties uit

De angst voor responsfluctuaties heeft ertoe geleid dat men bij de start van de behandeling vaak kiest voor dopamineagonisten, omdat de langere halfwaardetijd leidt tot een minder pulsatiele stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum.⁶ Alle dopamineagonisten zijn om die reden vergeleken met levodopa ten aanzien van het optreden van responsfluctuaties.¹³⁻¹⁵ De conclusies waren steeds vergelijkbaar. Levodopamonotheapie was in alle gevallen effectiever dan monotheapie met dopamineagonisten in het bestrijden van de motorische symptomen en het verbeteren van de activiteiten in het dagelijks leven. Deze therapeutische winst had echter ook een keerzijde. Het starten met levodopamonotheapie was geassocieerd met eerder optreden van responsfluctuaties ten opzichte van patiënten die startten met monotheapie met een dopamineagonist.¹³⁻¹⁵ Daarnaast waren de responsfluctuaties ernstiger bij de patiënten die startten met levodopa. In een studie naar monotheapie met ropinirol traden na 5 jaar ernstige, 'invaliderende' dyskinesieën op bij 7,8% van de 179 patiënten in de ropinirolgroep, ten opzichte van 22,4% van de 89 patiënten in de levodopagroep.¹⁵ Monotheapie met pramipexol leidde eveneens tot een lagere incidentie van dyskinesieën vergeleken met levodopa: na 4 jaar behandeling traden in-



Figuur 1. De invloed van het toevoegen van levodopa op het ontwikkelen van responsfluctuaties bij patiënten die tevoren behandeld waren met dopamineagonistmonotherapie. Het ene uiterste – scenario 1 – suggereert een blijvende ‘winst’ (minder dyskinesieën op termijn) bij patiënten die initieel behandeld werden met agonistmonotherapie, ten opzichte van een groep die initieel behandeld werd met levodopamonotherapie. Het andere uiterste – scenario 3 – suggereert dat patiënten die initieel behandeld werden met agonistmonotherapie een ‘inhaalsprint’ maken (met een versnelde ontwikkeling van dyskinesieën) zodra levodopa aan het medicamenteuze regime wordt toegevoegd. Scenario 2 is een intermediaire voorstelling. Er is toenemend wetenschappelijk bewijs dat scenario 3 waarschijnlijk het meest correct is.

validerende dyskinesieën op bij 4,4% van de 91 patiënten in de pramipexolgroep en bij 6,9% van de 101 patiënten in de levodopagroep.¹³ De dopamineagonisten veroorzaakten echter vaker kortetermijnbijwerkingen, waaronder enkeloedeem en hallucinaties. Bij deze studies is de interpretatie van de onderzoeksgegevens evenmin eenvoudig. In alle studies gaf levodopa een sterkere symptomatische verbetering dan de dopamineagonisten die klaarblijkelijk in een minder effectieve dosis waren toegediend. Het valt dus niet uit te sluiten dat de responsfluctuaties bij zowel levodopa als dopamineagonisten even ernstig zouden zijn geweest als de agonisten in een equipotente dosering waren toegediend.

Een andere nuanciering is het langetermijnbeloop bij de patiënten op monotherapie met een dopamineagonist. Vroege behandeling met een dopamineagonist zou immers moeten resulteren in een structurele winst, zodanig dat ernstige responsfluctuaties uitblijven bij de meerderheid van die patiënten.

Hiervoor bestaat echter geen overtuigend bewijs.

Ten eerste bleek bij follow-up in alle agonistenstudies dat slechts een minderheid van de patiënten na 2 tot 3 jaar behandeling nog met agonistmonotherapie werd behandeld. De meeste patiënten hadden toevoeging van levodopa nodig. Waarschijnlijk konden dus alleen de patiënten met een niet-ernstig ziektebeloop langdurig toe met alleen een dopamineagonist. Het feit dat deze patiënten minder responsfluctuaties ontwikkelden, kan derhalve goed gerelateerd worden aan de voor hen minder ernstige ziekteprogressie in plaats van aan het middel zelf.

Ten tweede bleken patiënten die waren gestart met agonistmonotherapie geen blijvend voordeel te onderkennen. Het tegendeel lijkt eerder waar; de meeste studies toonden aan dat dergelijke patiënten een ‘inhaalsprint’ maken als zij levodopa toegevoegd krijgen en in versneld tempo alsnog responsfluctuaties ontwikkelen (zie *Figuur 1*). Een belangrijke en qua duur van de follow-upperiode (14 jaar) ongeëvenaarde

studie keek naar het langetermijneffect van de dopamineagonist bromocriptine versus levodopa bij 782 parkinsonpatiënten.¹⁶ De resultaten bevestigden dat starten met bromocriptine geen uiteindelijk voordeel geeft ten aanzien van mortaliteit, motorische scores en mate en ernst van responsfluctuaties.

Levodopa verliest zijn werkzaamheid

Dat de werkzaamheid van levodopa afneemt of zelfs verdwijnt bij langdurig gebruik, is een hardnekkig misverstand. Hiervoor is geen enkel bewijs. Hoewel de progressie van de ziekte sterk kan variëren, zal levodopa werkzaam blijven zolang decarboxylatie van levodopa kan plaatsvinden. Bovendien is er tot op heden geen bewijs dat bij sterke ziekteprogressie de postsynaptische dopaminereceptoren verdwijnen.

Een ogenschijnlijke ongevoeligheid voor levodopa is wel verklaarbaar. In de eerste plaats worden patiënten steeds gevoeliger voor het optreden van de eerder genoemde responsfluctuaties. Hierdoor wordt het steeds lastiger een adequate dosis levodopa voor te schrijven, omdat patiënten bij hoge doses 'gestraft' worden met ernstige dyskinesieën.

In de tweede plaats treden bij het voortschrijden van de ziekte steeds meer symptomen op die niet veroorzaakt worden door celverlies in de substantia nigra, maar door laesies in zogenoemde 'non-dopaminerge' gebieden.^{17,18} Een voorbeeld hiervan is de cortex, waardoor cognitief verval optreedt. Andere non-dopaminerge symptomen omvatten onder andere slaapstoornissen, pijn, autonome verschijnselen en mogelijk ook depressie en tremor. Bij het maken van therapeutische keuzes is het goed te beseffen dat juist deze non-dopaminerge symptomen in hoge mate de kwaliteit van leven bepalen in gevorderde ziektestadia.¹⁹ Levodopa geeft geen of onvoldoende verbetering van deze non-dopaminerge symptomen, en heeft in deze fase dan ook geen wezenlijke bijdrage aan de kwaliteit van leven. Optimaliseren van dopaminerge therapie in de eindfase van de ZvP wordt daarom wel vergeleken met 'water naar de zee dragen'.²⁰

Levodopa is toxisch

De laatste jaren is veel gediscussieerd over de vraag of levodopa toxisch is en daardoor leidt tot snellere ziekteprogressie. Inderdaad komen bij de afbraak (oxidatie) van dopamine toxische vrije radicalen vrij, die theoretisch het celverlies in de substantia nigra

kunnen verergeren.⁶ In de alledaagse praktijk blijkt daar echter niets van. De introductie van levodopa heeft geleid tot een aanzienlijke afname van de sterftekans bij de ZvP,²¹ met name bij patiënten die pas laat in het ziektebeloop dementie ontwikkelen. Bovendien toonde de recente 'Earlier versus Late Levodopa' (ELLDOPA)-studie, waarin bij voorheen onbehandelde patiënten het effect van 3 verschillende levodopa-doseringen werd vergeleken, geen aanwijzingen voor toxiciteit.²² Na een behandelduur van 55 weken, gevolgd door een 'wash-out'-periode van een maand, was geen verslechtering zichtbaar in de levodoparmen ten opzichte van placebo, al was de follow-upperiode wellicht wat kort om toxiciteit optimaal te kunnen beoordelen.

Argumenten voor vroeg starten met levodopa

Er zijn verschillende argumenten die een optimalisering van medicatie juist in de vroege ziektestadia rechtvaardigen (zie *Tabel 1*, pagina 268). Door de progressieve afname van het therapeutisch venster in de loop van de ziekte, is de kans om succes te boeken met dopaminerge therapie het grootst in de beginfase van de ziekte. In deze fase hebben patiënten bovendien het meest te verliezen op het gebied van arbeid en sociale participatie. Daarnaast is levodopa in vroege stadia effectiever, omdat de ernst en uitgebreidheid van de non-dopaminerge laesies dan nog beperkt is. In recent onderzoek bleek de kwaliteit van leven aanzienlijk beter bij vroeg behandelde ten opzichte van laat behandelde patiënten.²³

Ten tweede is een nuancering op zijn plaats ten aanzien van de betekenis van dyskinesieën. Bij het optimaliseren van de therapie is het streven veelal gericht op het bereiken van een goede on-fase, zonder enige dyskinesieën. Bij patiënten die eenmaal responsfluctuaties hebben ontwikkeld, vormen de dyskinesieën echter een intrinsiek onderdeel van het therapeutisch effect.²⁴ Een goede on-fase zonder dyskinesieën is daarom nauwelijks meer mogelijk. Het is derhalve beter te spreken van een on-fase met ofwel acceptabele dyskinesieën ofwel invaliderende dyskinesieën. Zowel klinici als patiënten moeten beseffen dat het streven naar een on-fase zonder dyskinesieën in de gevorderde ziektestadia een onbereikbare 'heilige graal' is met de huidige beschikbare middelen. Het streven moet dan ook gericht zijn op het maximaliseren van de tijd die doorgebracht wordt met acceptabele dyskinesieën. Bovendien is het risico op invaliderende dyskinesieën

Aanwijzingen voor de praktijk

Wanneer starten met symptomatische behandeling?

Patiënten en artsen moeten zich omtrent de therapiekeuzes bij de ziekte van Parkinson (ZvP) laten leiden door de functionele beperkingen die een patiënt ondervindt. Deze zijn in te delen in 4 domeinen: arbeid, hobby's, zelfverzorging en mobiliteit (lopen, balans, transfers). Als een patiënt wezenlijke beperkingen ondervindt in één of meer van de genoemde domeinen, is starten met of verhogen van symptomatische behandeling gerechtvaardigd. Het 'cosmetisch' onderdrukken van parkinsonverschijnselen die het functioneren niet of nauwelijks beïnvloeden, is in de regel geen goede reden om medicatie te starten of te verhogen. Echter, uiteindelijk is het de patiënt die beslist, mits goed voorgelicht. Uiteraard varieert de aard van de functionele beperkingen sterk van patiënt tot patiënt, en hetzelfde geldt voor de subjectieve hinder die patiënten ervan ondervinden.

Overwegingen rondom het in gunstige of ongunstige zin beïnvloeden van het natuurlijk ziektebeloop mogen (nog) geen rol spelen, gezien de tekortkomingen van de huidige wetenschappelijke onderbouwing hiervan.

Met welk geneesmiddel het best starten?

Diverse strategieën zijn voorhanden, ieder met hun specifieke voor- en nadelen, die daarom bij iedere individuele patiënt gewogen dienen te worden. Starten met levodopamonotheapie is één goede optie. Als na verloop van tijd responsfluctuaties optreden, kunnen deze op diverse wijzen worden bestreden, bijvoorbeeld door een dopamineagonist toe te voegen.^{26,27} Een alternatief is het starten met een dopamineagonist totdat zelfs maximaal getolereerde doseringen een onvoldoende symptomatisch effect bewerkstelligen. Ook in dit geval komt men uit op een combinatietherapie, namelijk door levodopa als 'rescue'-behandeling toe te voegen.^{13,15} Voor elk van beide strategieën is een goede wetenschappelijke onderbouwing voorhanden, maar een directe onderlinge vergelijking is nooit gemaakt. Starten met levodopa is goedkoper en bovendien heeft levodopa meestal minder kortetermijnbijwerkingen dan een dopamineagonist. Bij jonge patiënten bij wie het risico op ernstige responsfluctuaties echter groter lijkt - met name patiënten die voor het veertigste levensjaar de ZvP krijgen - verdient starten met dopamineagonisten daarom mogelijk wel de voorkeur.

Belangrijker dan de keuze voor een specifieke strategie is de noodzaak om adequaat te doseren, zodanig dat een patiënt weer beter functioneert, een grotere zelfstandigheid herwint en een betere kwaliteit van leven ervaart. De specifieke voor- en nadelen van elke behandeloptie dienen besproken te worden met de patiënt en diens naaste omgeving. Daarbij is het goed de patiënt erop te wijzen dat, ongeacht de keuze voor de startmedicatie, het behandeltraject uiteindelijk vrijwel altijd uitmondt in een combinatietherapie van diverse antiparkinsonmedicamenten, eventueel gevolgd door 'deep brain stimulation'.

minder groot dan vaak wordt gedacht: slechts 12% na 10 jaar levodopatherapie.⁸

Tenslotte is het cruciaal om lering te trekken uit de ervaringen van de patiënten zelf. In een fraai onderzoek werd aan patiënten in verschillende ziektestadia gevraagd waar zij bij de behandeling van hun ziekte prioriteit aan gaven: optimale symptomatische controle nu, of het beperken van responsfluctuaties op termijn. Patiënten in een vroege fase van de ziekte

bleken prioriteit te geven aan het voorkómen van toekomstige responsfluctuaties, ook al hadden zij hier zelf nog geen enkele ervaring mee. Echter, patiënten die reeds responsfluctuaties hadden ontwikkeld - en dus goed konden beoordelen hoe vervelend die zijn - gaven de voorkeur aan het optimaliseren van de symptomen. Terugkijkend had deze laatste groep liever gekozen voor een betere kwaliteit van leven in het begin van de ziekte.²⁵

Conclusie

De keuze voor het al dan niet symptomatisch behandelen van een parkinsonpatiënt dient te worden bepaald door de mate van invaliditeit in het heden in combinatie met al dan niet aanwezige comorbiditeit, en niet door angst voor eventuele bijwerkingen op de lange termijn. De in de afgelopen decennia gezeten levodopafobie is op wetenschappelijke basis inmiddels grotendeels ongegrond gebleken.

Referenties

1. Tyler KL. A history of Parkinson's disease. In: Koller WC, editor. Handbook of Parkinson's disease. New York/Basel: Marcel Dekker; 1978. p. 1-33.
2. Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:923-4.
3. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.
4. 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;21:2116-21.
5. 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;130:2123-8.
6. 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;19:997-1005.
7. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005;20:342-4.
8. 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;63:205-9.
9. Mouradian MM, Heuser IJ, Barontii F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;25:523-6.
10. Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 1985;35:949-56.
11. Bloem BR, Roos RA. Neurotoxicity of designer drugs and related compounds. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, De Wolff FA, editors. Handbook of Clinical Neurology: Intoxication of the nervous system, part II. Amsterdam: Elsevier; 1995. Vol. 21(65). p. 363-414.
12. 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;9:9-14.
13. 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.
14. 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;21:343-53.
15. 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;342:1484-91.
16. 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;71:474-80.
17. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539-42.
18. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
19. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22:938-45.
20. Ahlskog JE. Beating a dead horse: dopamine and Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1701-11.
21. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, Muenter MD, Atkinson EJ, Cha RH, et al. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 1993;43:1918-26.
22. 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;351:2498-508.
23. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:465-9.
24. Nutt JG. Continuous dopaminergic stimulation: is it the answer to the motor complications of Levodopa? *Mov Disord* 2007;22:1-9.
25. Quinn NP. Lecture at retirement festschrift. Persoonlijke communicatie (6 juli 2007).
26. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998;51:1057-62.
27. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49:162-8.