



# *De ziekte van Parkinson*

## *- Nieuwste Inzichten & Vooruitzichten*

*Parkinsoncafé 27-10-21*

## *Opbouw*

- **Wat heeft de geschiedenis ons geleerd?**
- **Waar staan we nu?**
- **Wat kunnen we in de (nabije) toekomst verwachten?**
- **Welke doelstellingen zijn belangrijk?**





**221 sprekers!**



# Highlights from 2021: Looking Toward 2022







## *Optimale Parkinsonzorg berust op*

**GOEDE ORGANISATIE**

**KENNIS OVER DE ZIEKTE**

**BEHANDELING VAN SYMPTOMEN**

**REMMEN VAN ZIEKTEPROCESSEN**

**VOORKOMEN VAN ZENUWSCHADE**



# OPTIMALE PARKINSONZORG

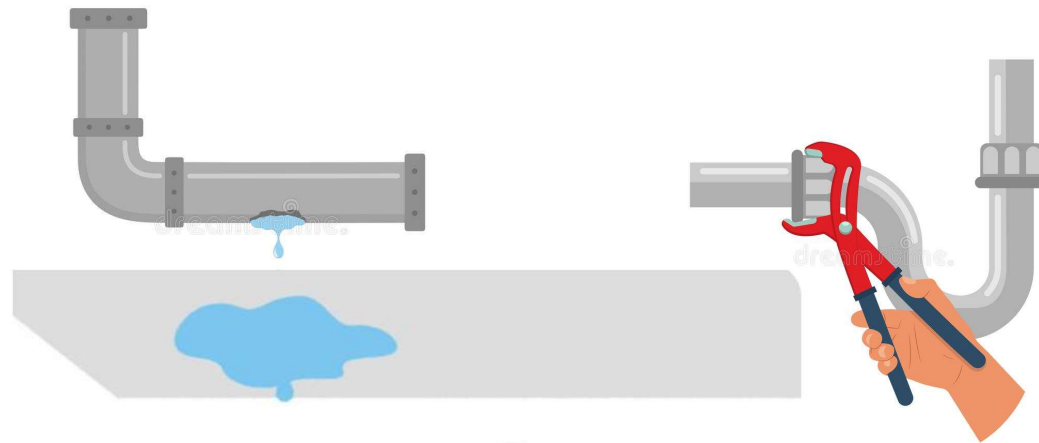
**BEHANDELING  
VAN SYMPTOMEN**

**REMMEN VAN  
ZIEKTEPROCESSEN**

**VOORKOMEN VAN  
ZENUWSCHADE**

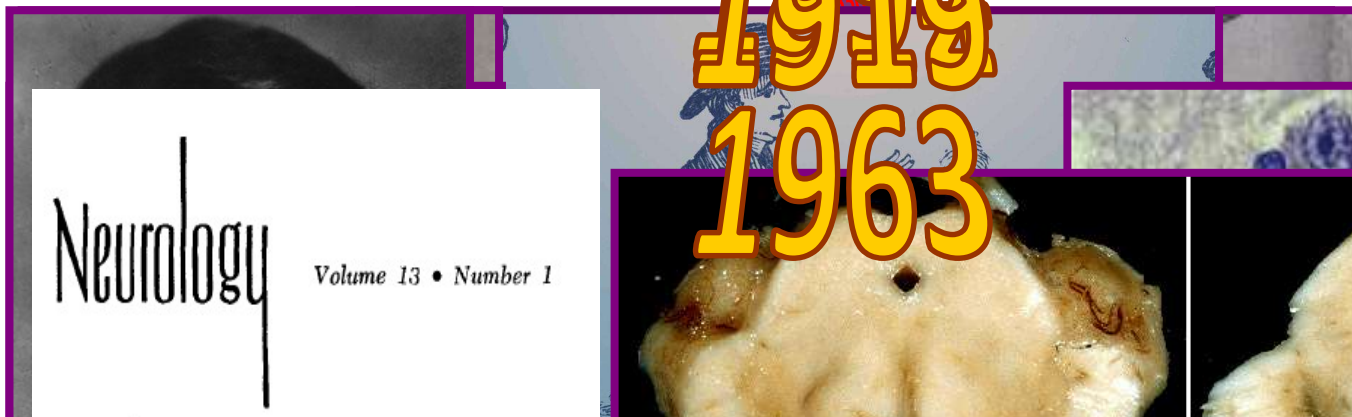
**KENNIS OVER DE ZIEKTE**

**GOEDE ORGANISATIE**



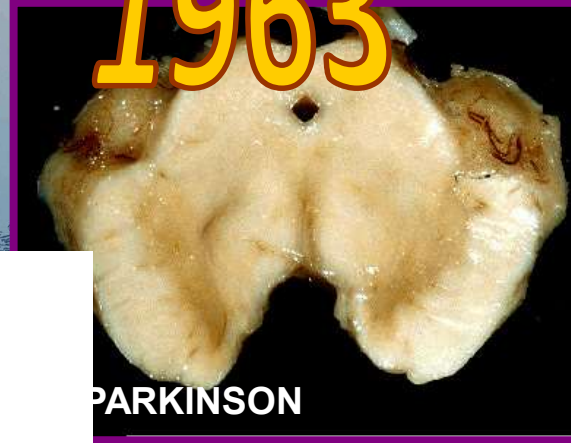
**Wilt u hulp bij het vervangen van een kraan?**

1817  
1919  
1963



# Dopamine metabolism in Parkinson's disease

Melvin Greer, M.D., and Clyde M. Williams, M.D., Ph.D.



PARKINSON



CONTROLE

PAUL OSCAR BLOCC

ESSAY  
ON THE  
SHAKING PALSY.



*Alrijne*  
ziekenhuis



Neurology

Volume 13 • Number 1

1850  
1900  
1950  
**1969**  
1970  
1980

# The New England Journal of Medicine

Copyright, 1969, by the Massachusetts Medical Society

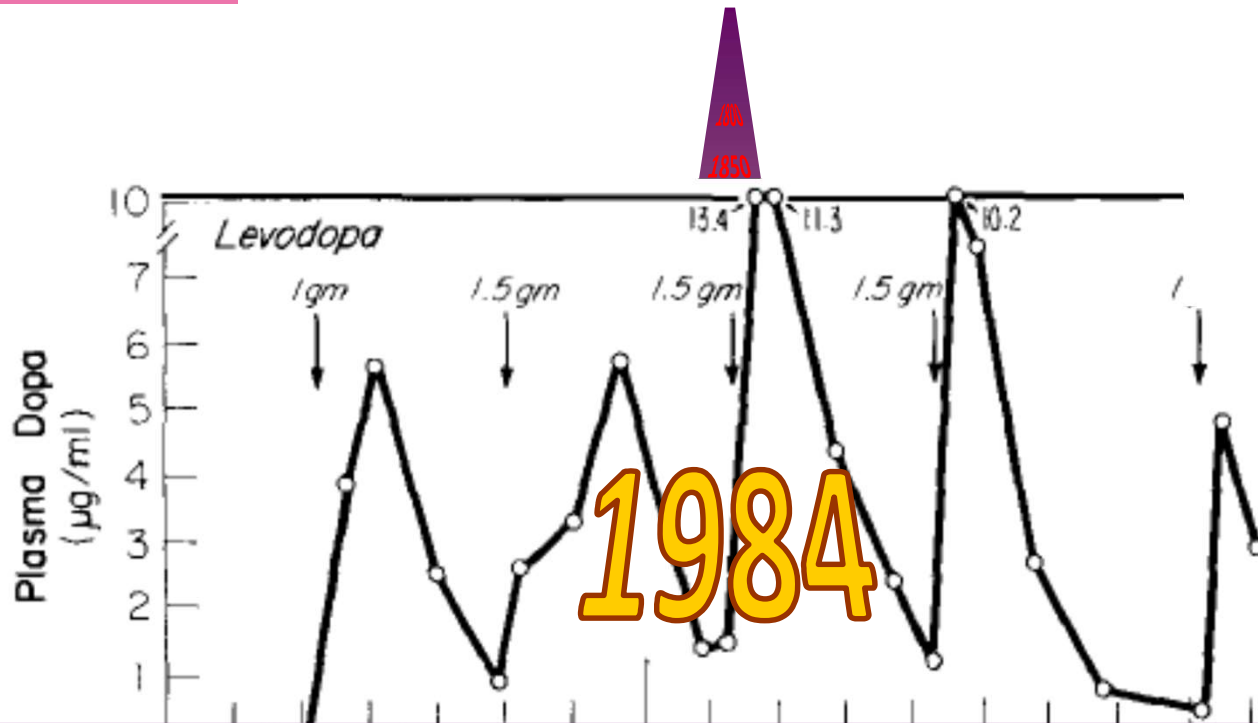
Volume 280

FEBRUARY 13, 1969

Number 7

**MODIFICATION OF PARKINSONISM – CHRONIC TREATMENT WITH L-DOPA\***

GEORGE C. COTZIAS, M.D., PAUL S. PAPAVALIOU, M.D., AND ROSEMARY GELLENE, M.D.



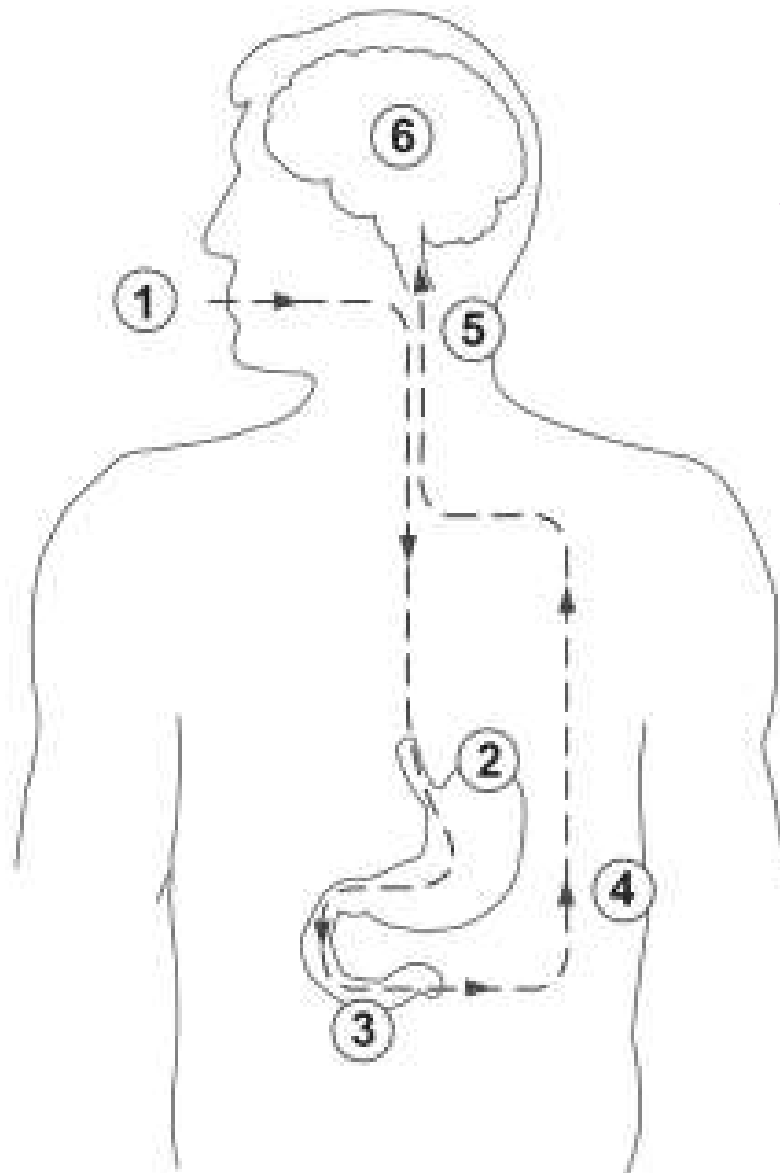
## THE "ON-OFF" PHENOMENON IN PARKINSON'S DISEASE

### Relation to Levodopa Absorption and Transport

JOHN G. NUTT, M.D., WILLIAM R. WOODWARD, PH.D., JOHN P. HAMMERSTAD, M.D., JULIE H. CARTER, M.N.,  
AND JOHN L. ANDERSON, M.S.

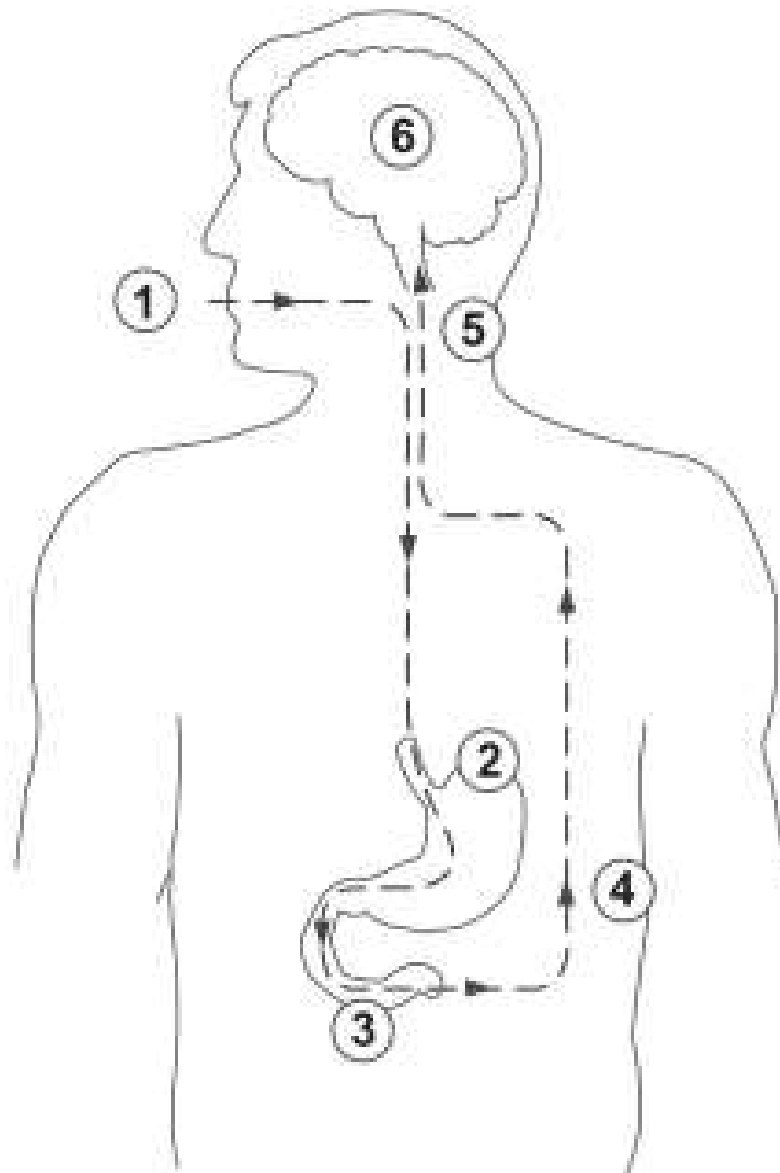
AM

PM

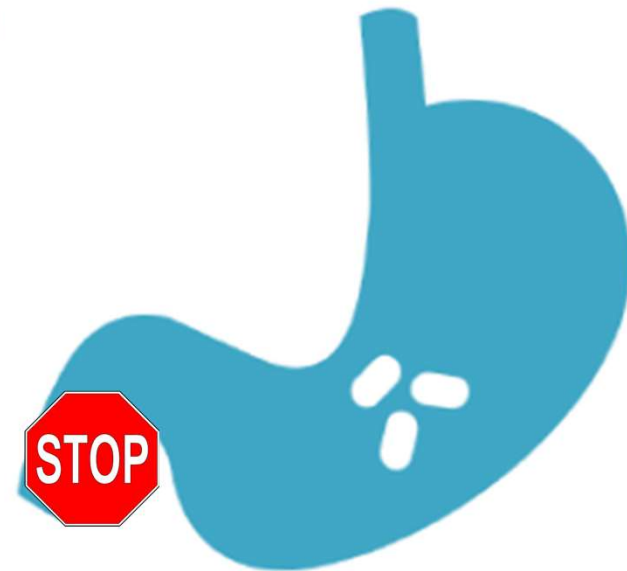


## Belangrijkste barrières van mond naar hersenen

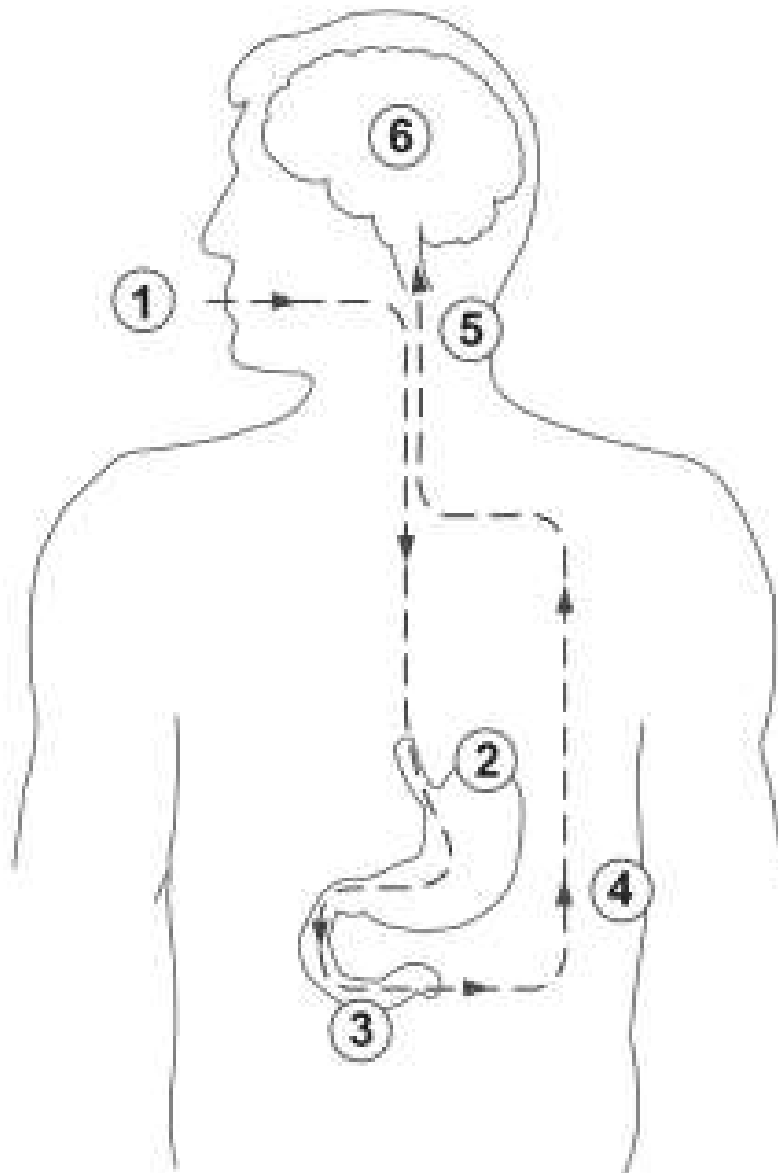




# 1 Slikproblemen

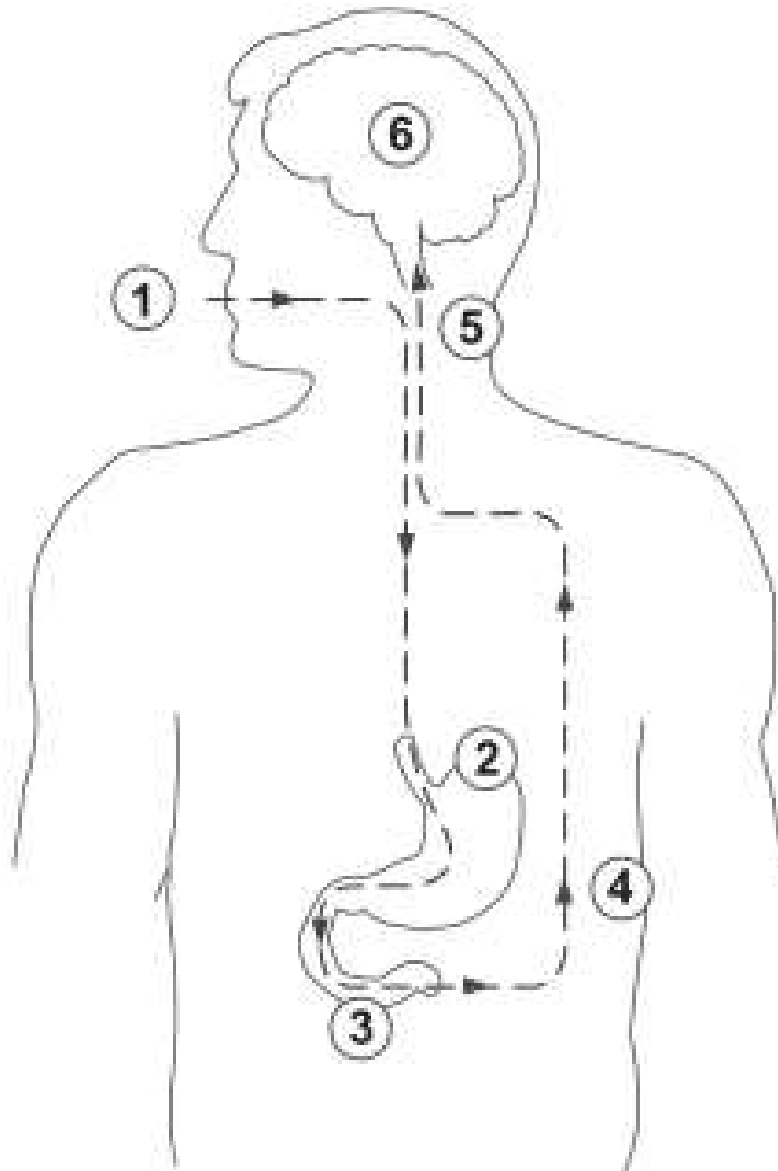






- 1 Slikproblemen
- 2 Gestoorde maag-darmlediging
- 3 Transport van darm naar bloed gestoord
- 4 Afbraak van medicatie in bloed

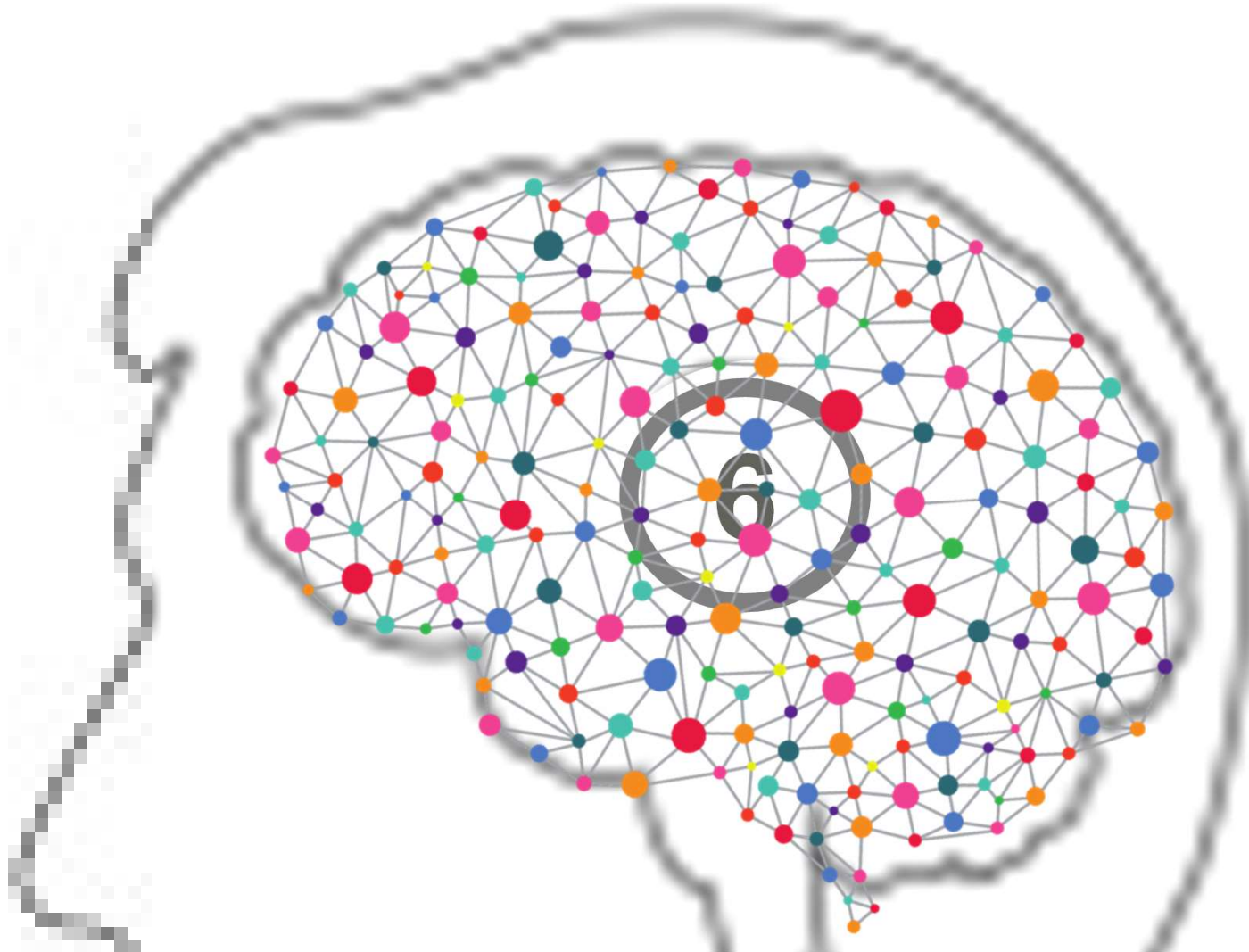




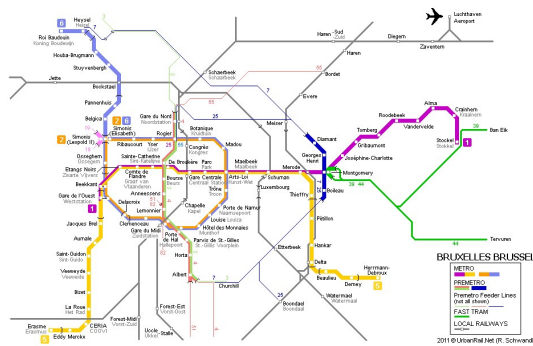
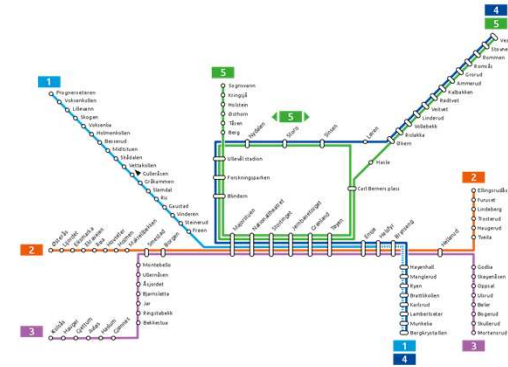
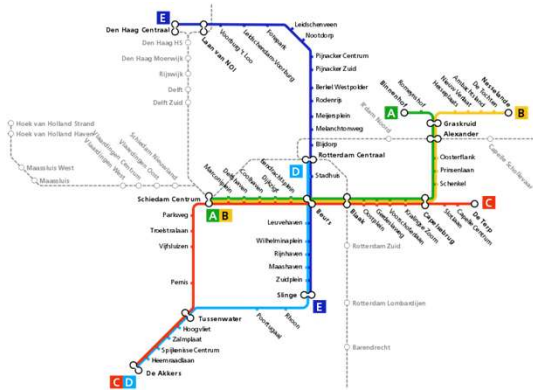
- 1 Slikproblemen
- 2 Gestoorde maag-darmlediging
- 3 Transport van darm naar bloed gestoord
- 4 Afbraak van medicatie in bloed
- 5 Bloedhersenbarriere
- 6 Omzetting levodopa naar dopamine ↓



## Omzetting van levodopa naar dopamine



# Omzetting van levodopa naar dopamine



*“ieder mens is uniek”*



## Omzetting van levodopa naar dopamine

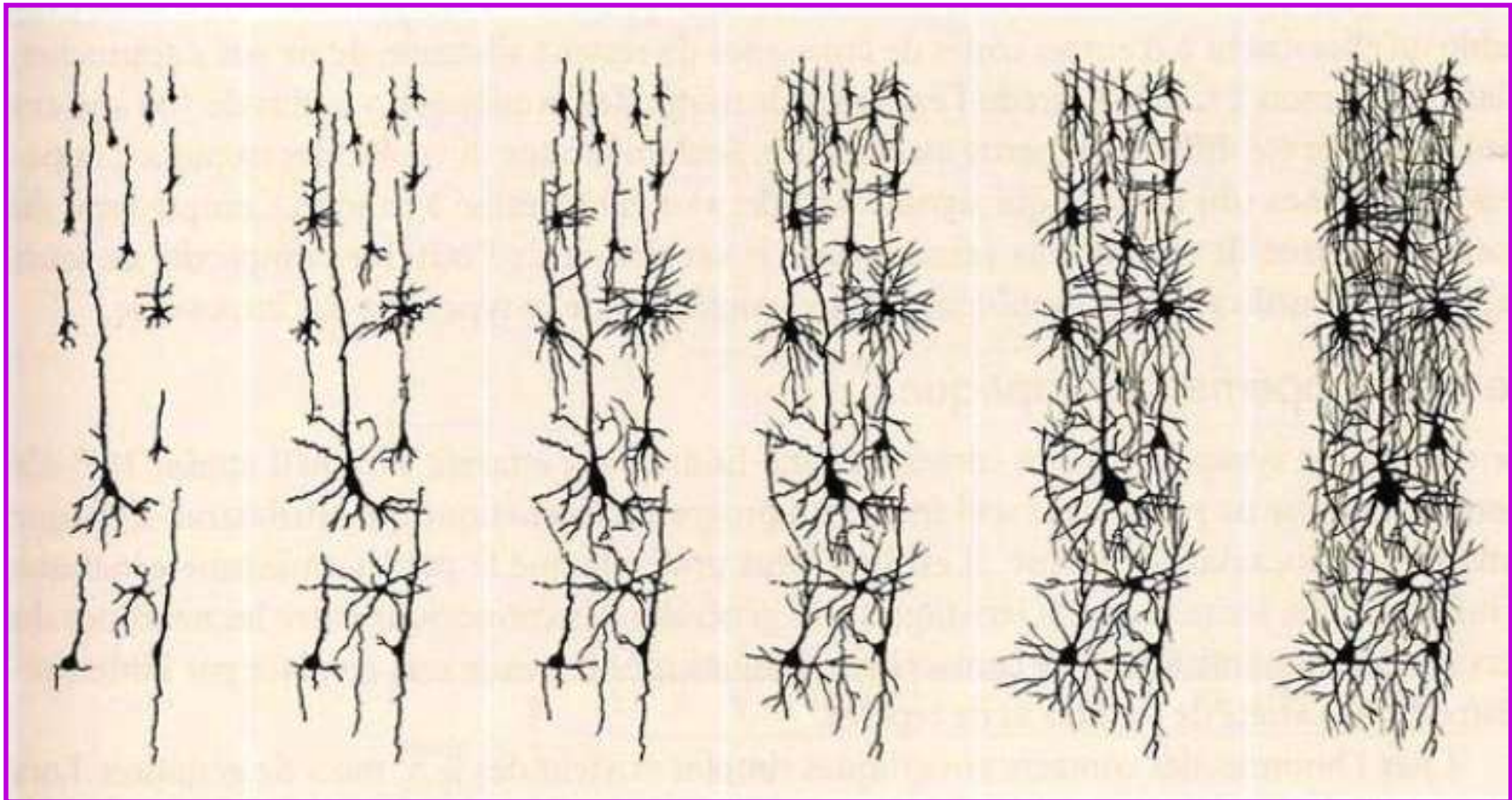


***“ieder brein is uniek”***

## Omzetting van levodopa naar dopamine

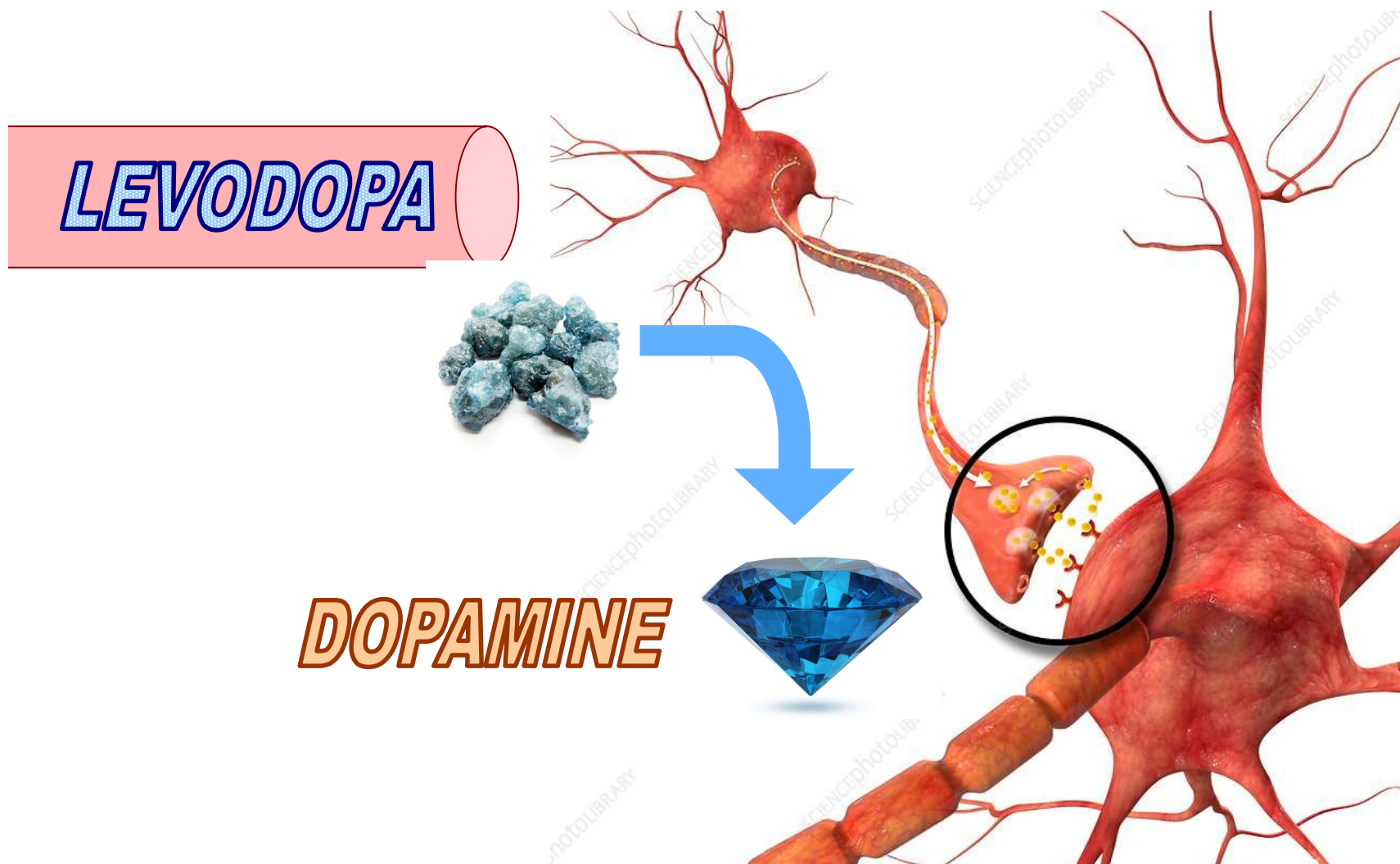


## Omzetting van levodopa naar dopamine

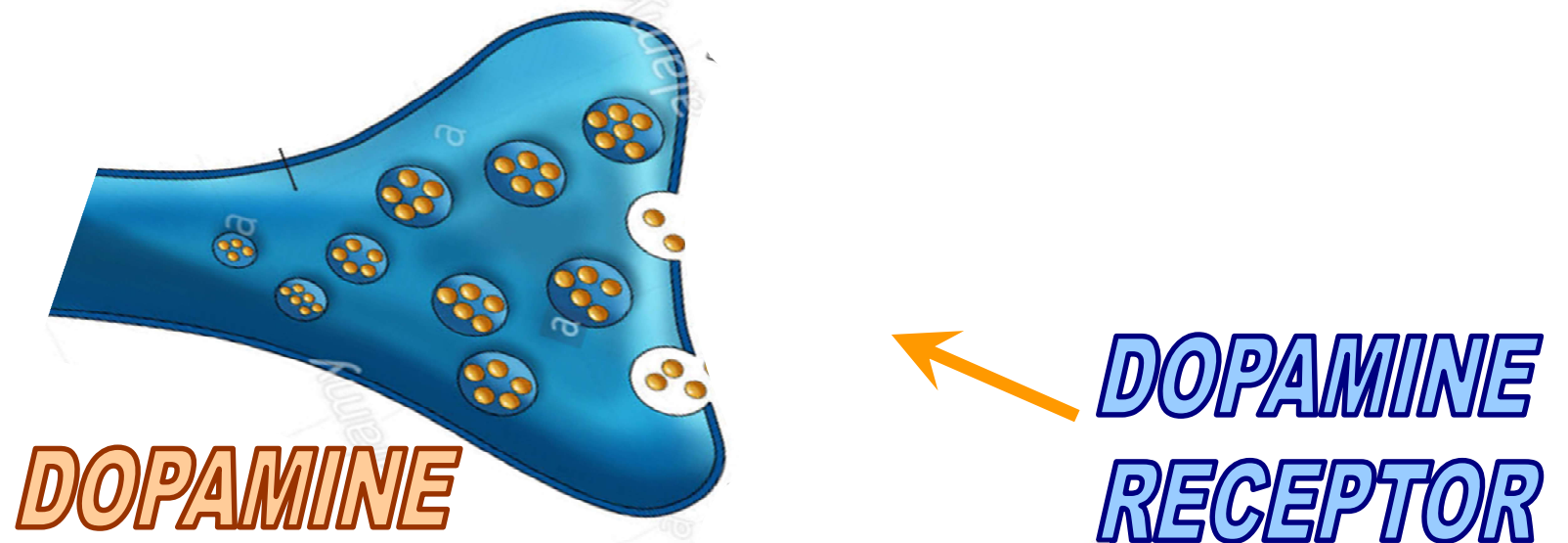




## Omzetting van levodopa naar dopamine

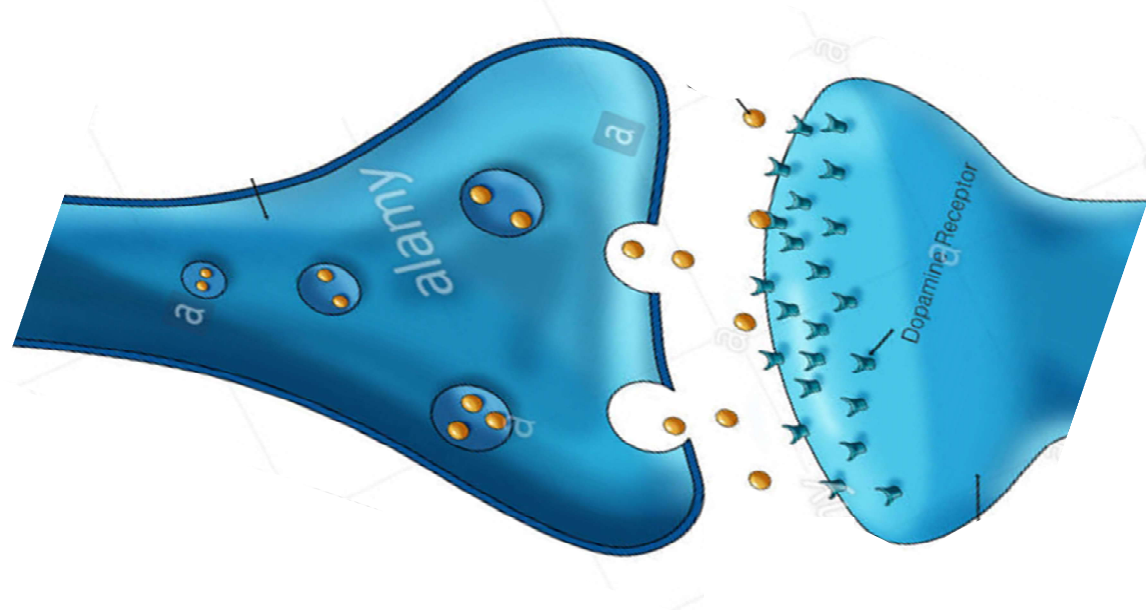


## Omzetting van levodopa naar dopamine

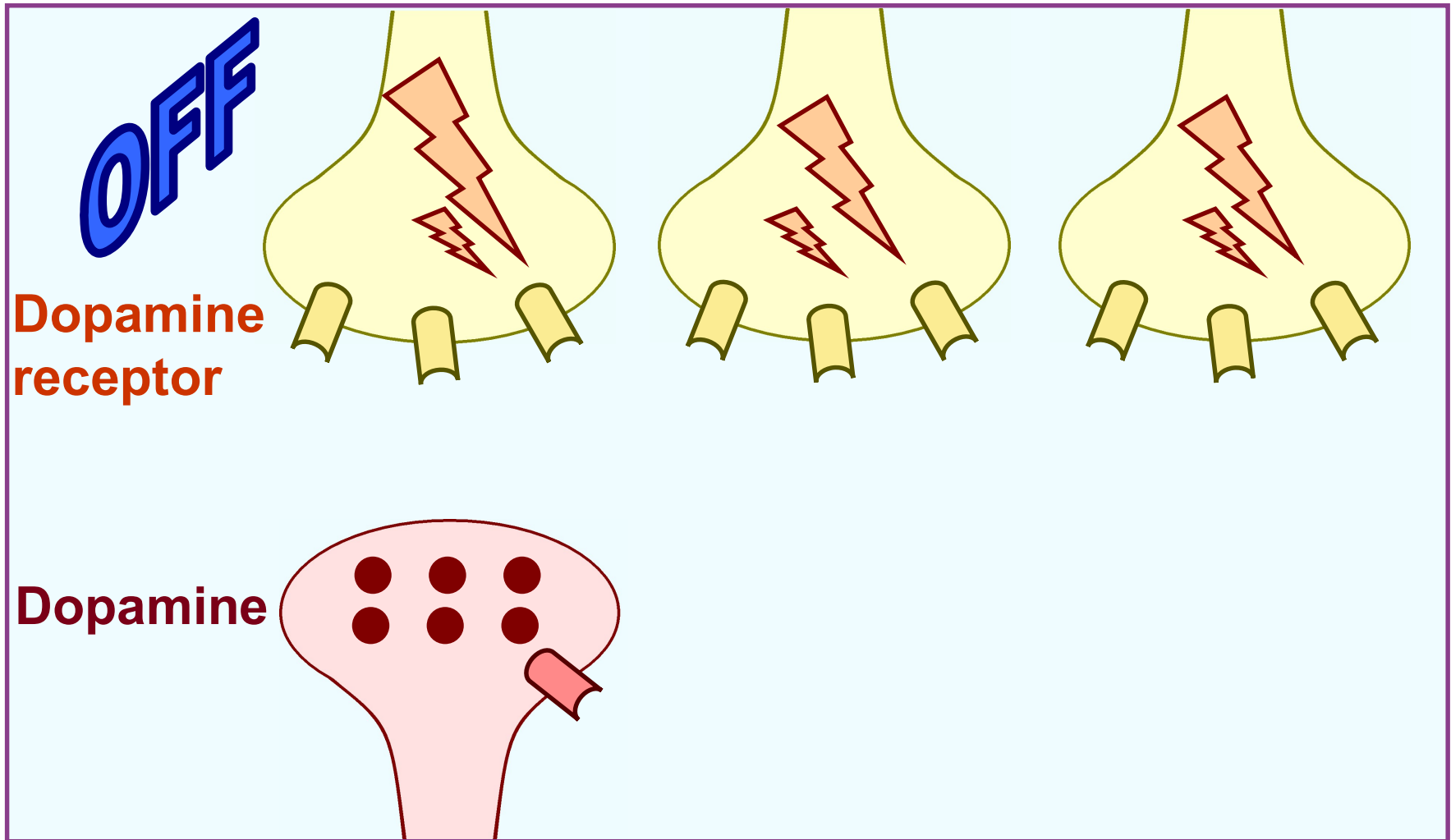




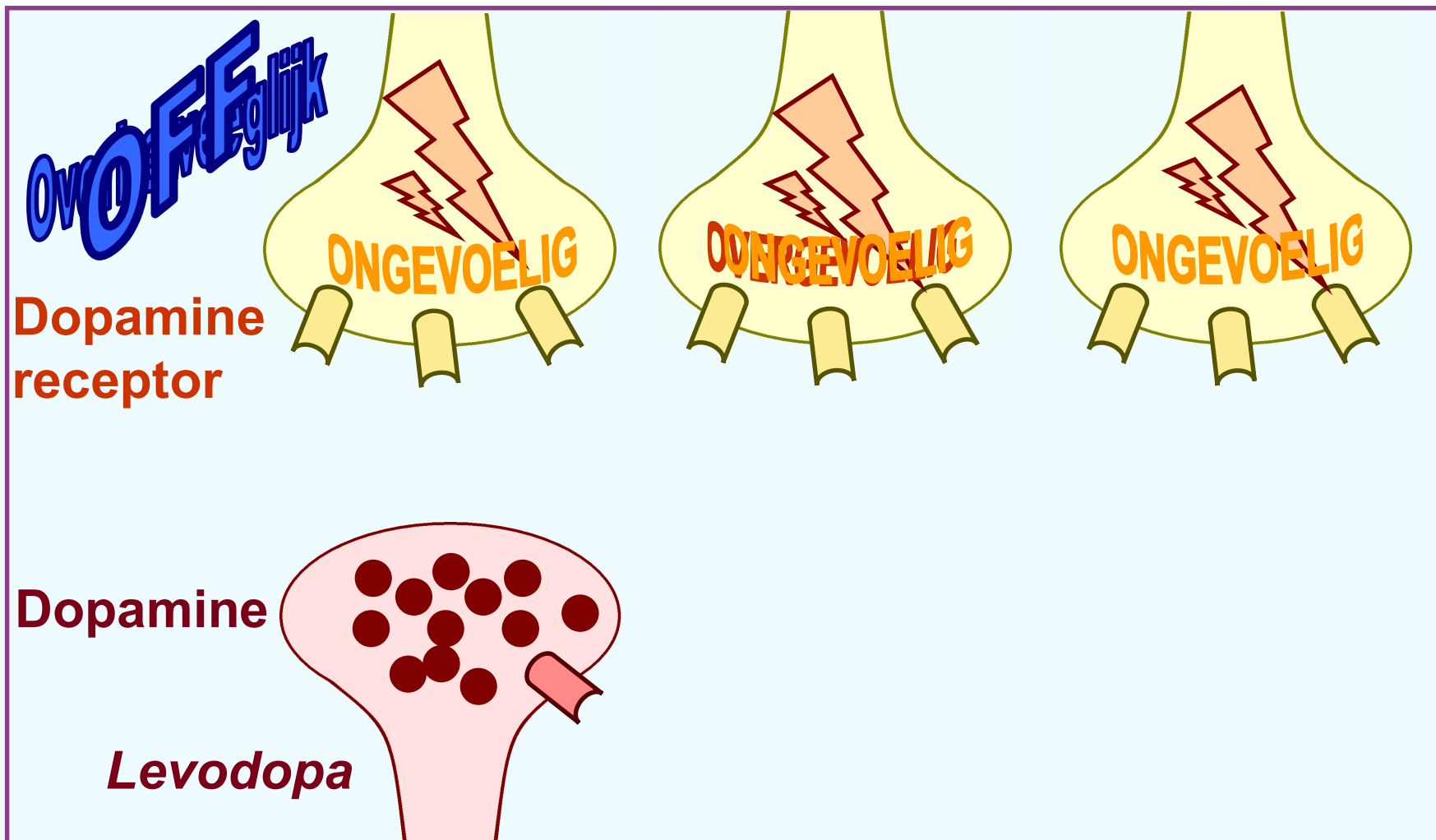
## Omzetting van levodopa naar dopamine



**Normale Parkinsontatie**

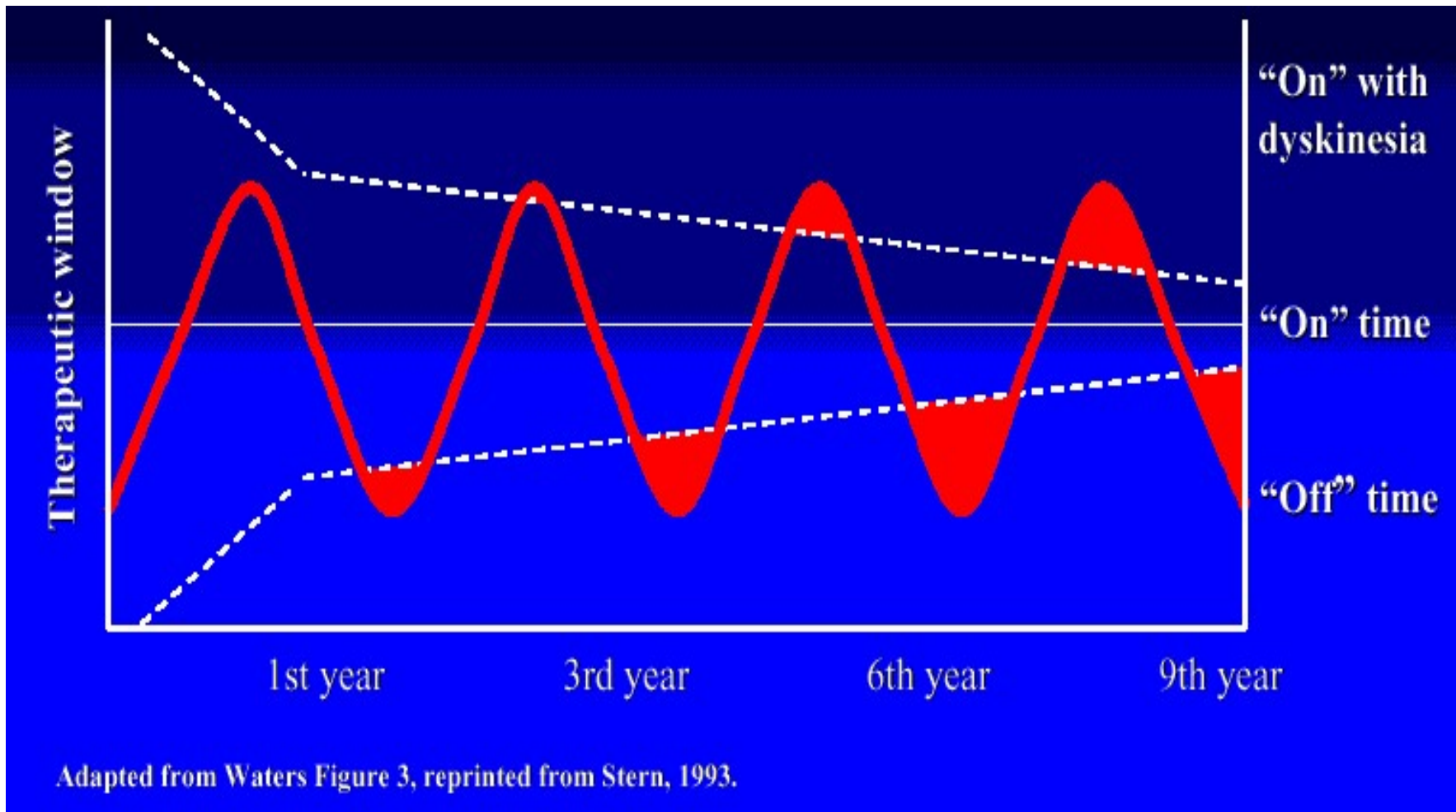


**No Parkinsonsituatie**



# Parkinson

## ‘On-off’ schommelingen in effect van levodopa

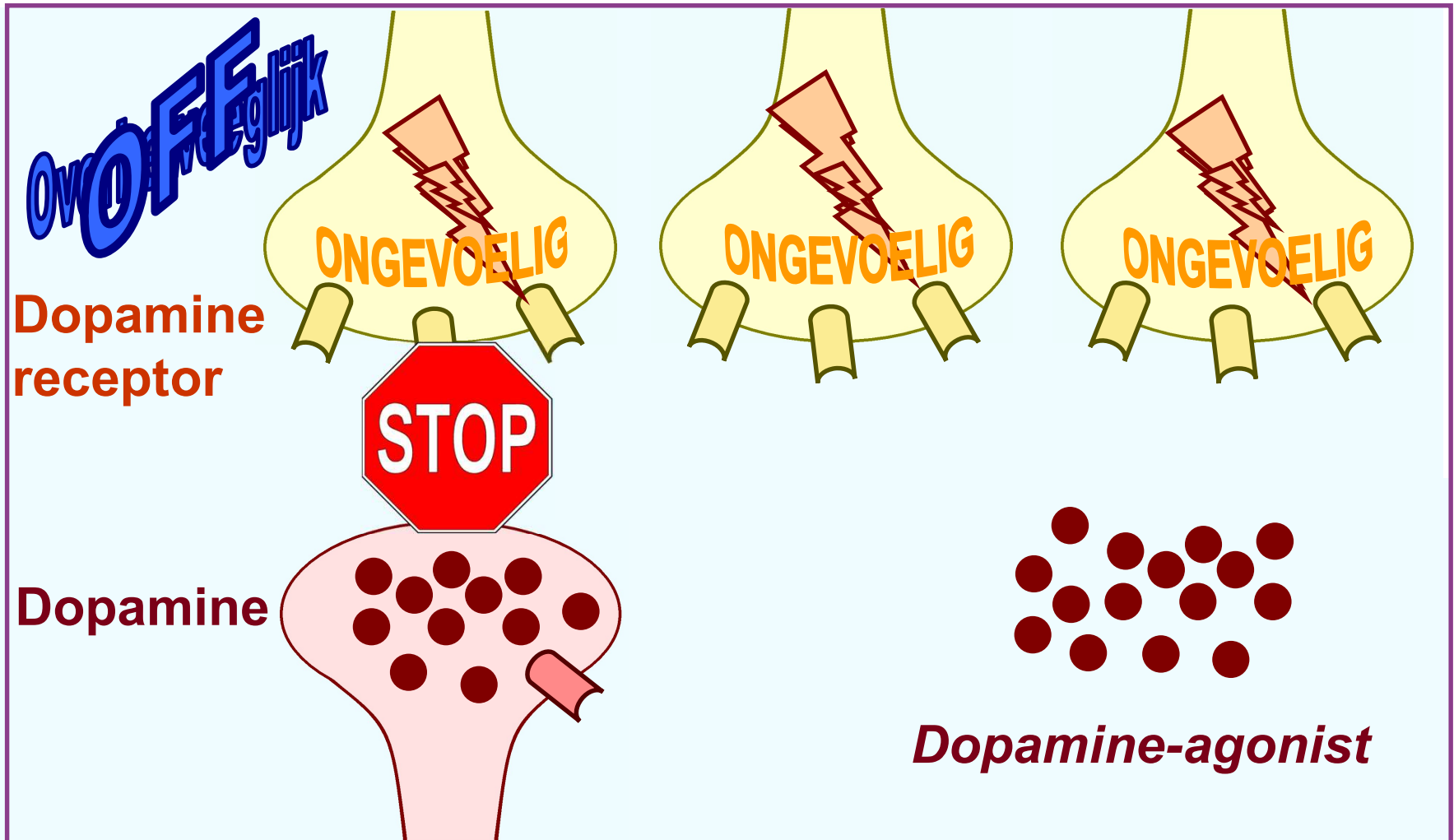


## Levodopa



- 'ruwe versie' of een voorloper van dopamine
- afbreken in het bloed wordt geremd door combinatie van levodopa met carbidopa of benserazide
- levodopa/carbidopa = Sinemet®
- levodopa/benserazide = Madopar®
- snelle afgifte: Madopar Disper®
- normale afgifte: Sinemet®, Madopar®
- langzame afgifte: Sinemet CR® en Madopar HBS®
- tabletten





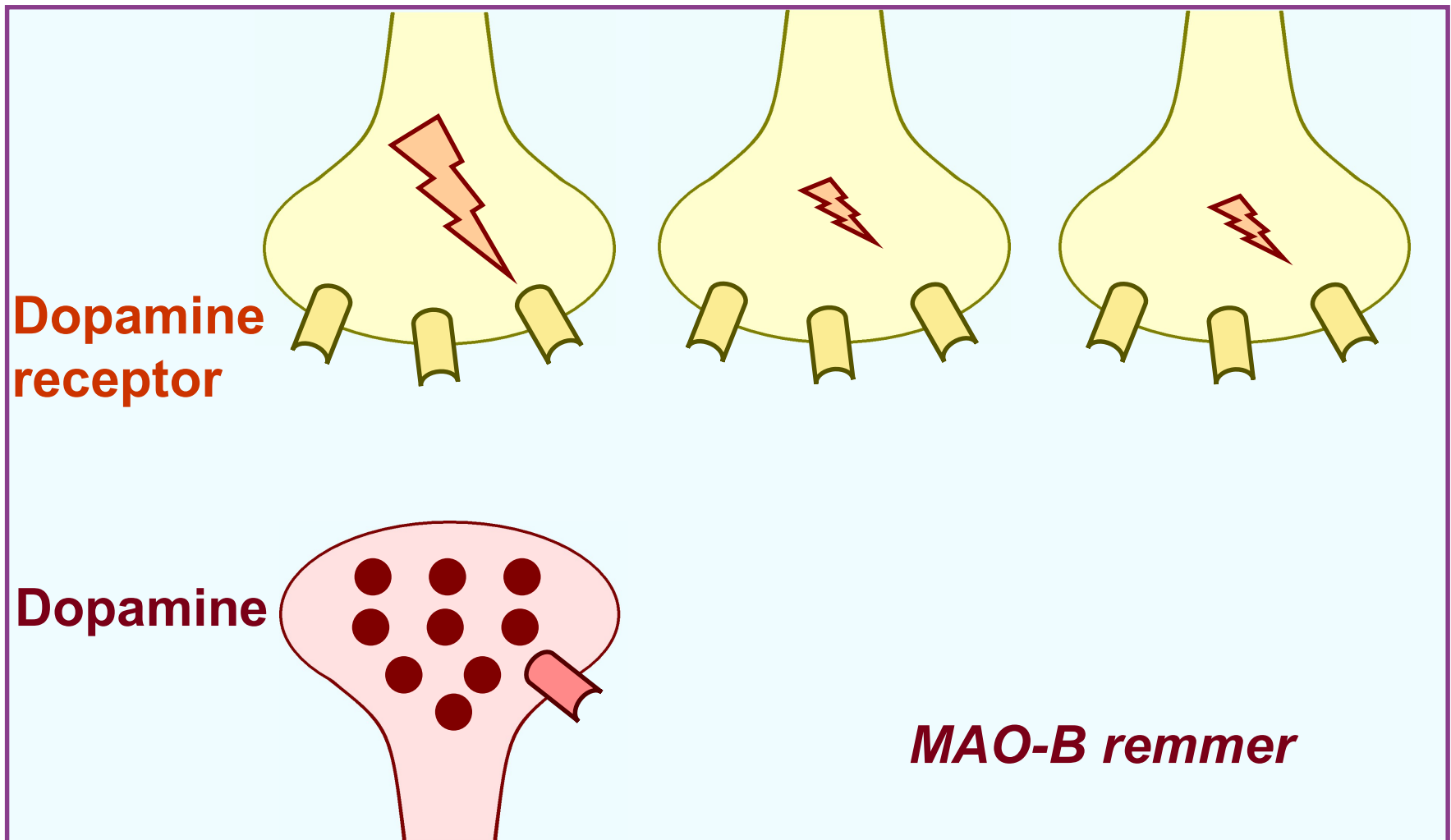
# Parkinson



## Dopamine-agonist

- ‘kant en klaar’ dopamine
- bindt direct op de dopaminereceptoren
- hoeft niet door de hersenen te worden omgezet
- ropinirol = Requip® en Adartrel®
- pramipexol = Sifrol®, Glepark®,  
Mirapexine® en Oprymeia ®
- rotigotine = Neupro®



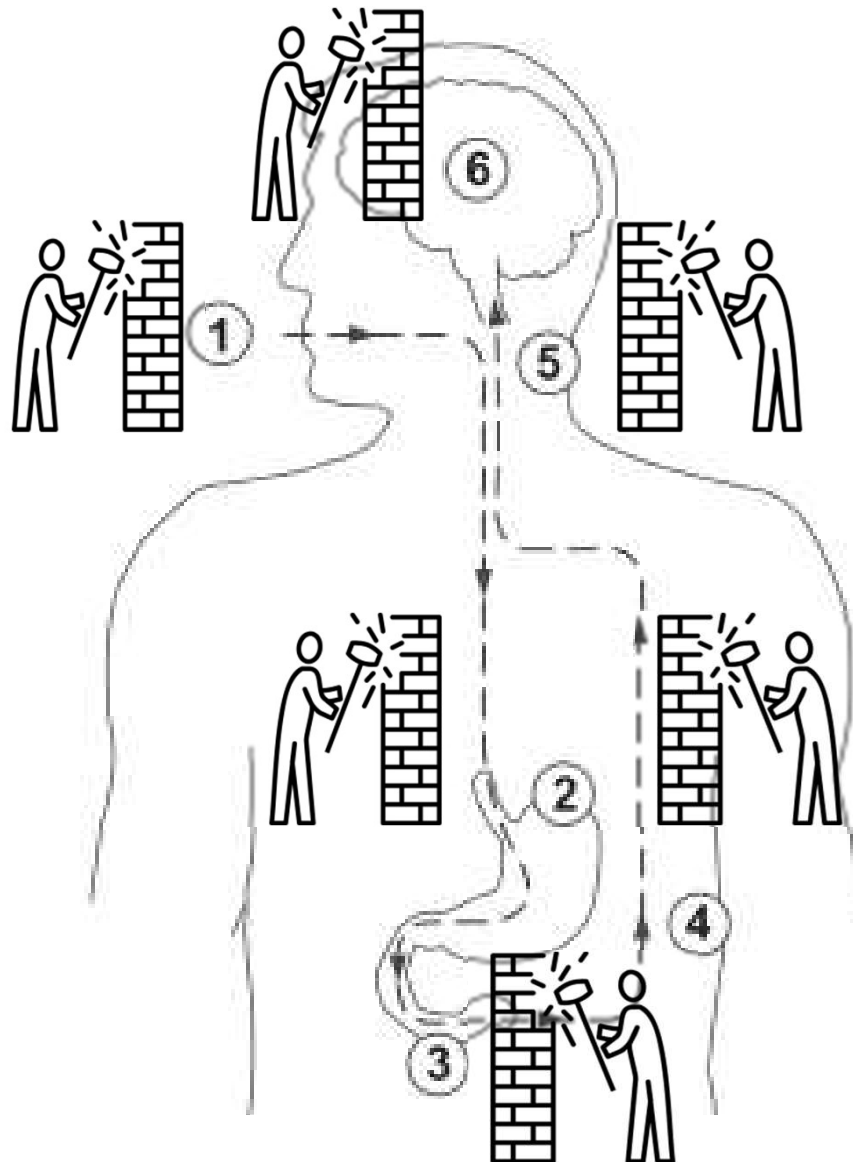


# Parkinson

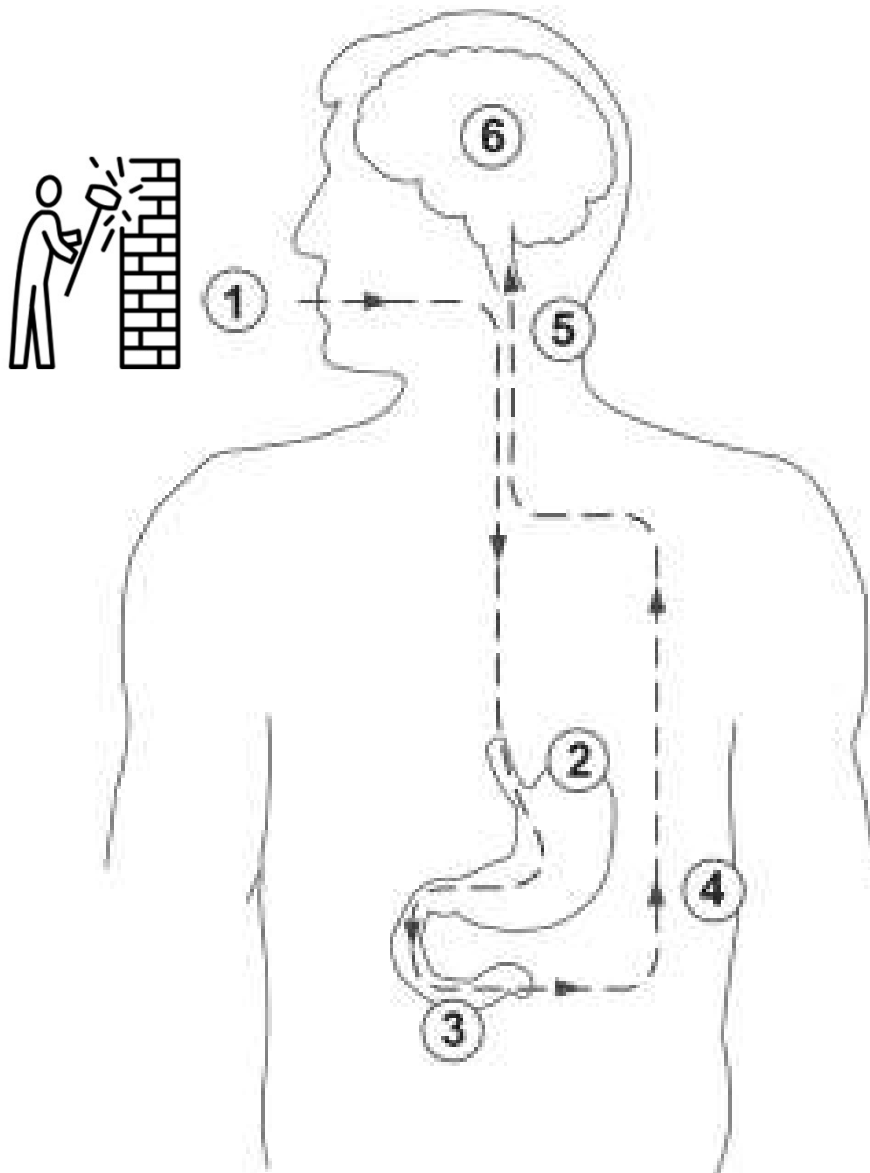
## MAO-B remmer

- remt afbraak van dopamine bij de zenuw
- selegiline = *Eldepryl*®
- rasagaline = *Azilect*®
- tabletten





**(Hoe) kunnen we deze verschillende barrières omzeilen?!**



1

## Slikproblemen

✗

Geen medicatie, m.u.v.  
slikproblemen in off

✓

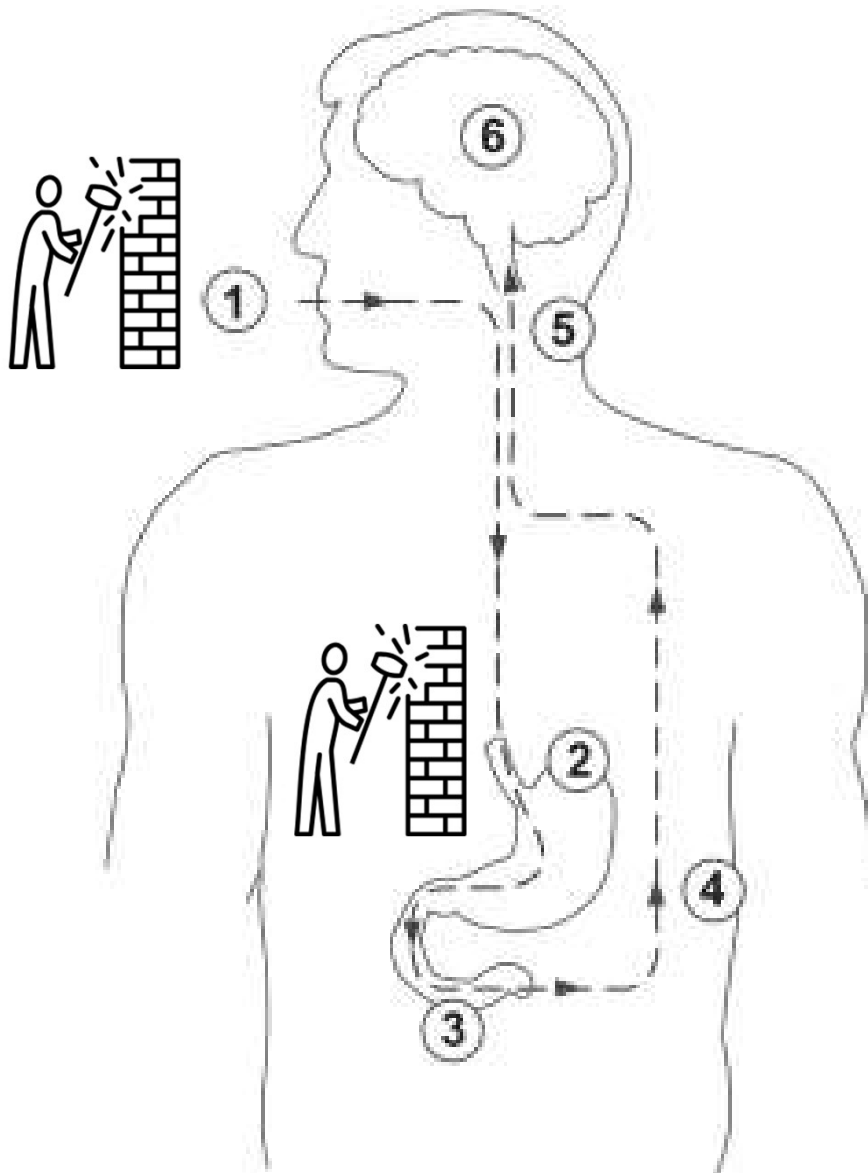
Kleinere pillen

✓

Eventueel botuline-  
toxine

✓

Logopedie



①

**Slikproblemen**

②

**Gestoorde maag-  
Geen medicatie, m.u.v.  
darmlediging  
slikproblemen in off**

✓

**Kleinere pillen**

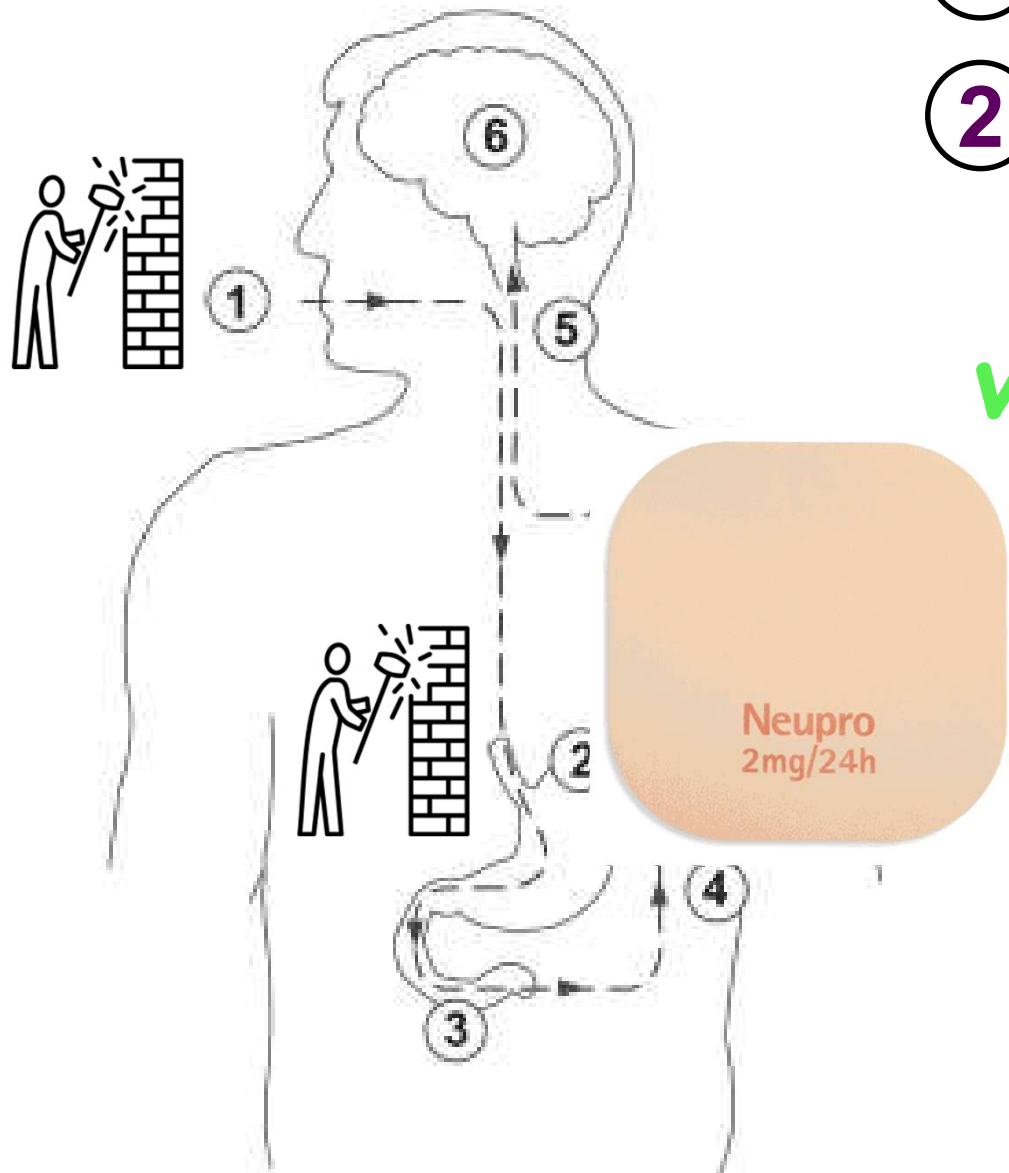
✓

**Eventueel botuline-  
toxine**

✓

**Logopedie**





1

**Slikproblemen**

2

**Gestoorde maag-  
darmlediging**



**Domperidon**

**Rotigotinepleister**

**Pompbehandeling**

## levodopa-carbidopa intestinale gel (Duodopa)



1800  
1850  
1900  
1950  
1960  
1970  
**1986**

**Duodenal Delivery  
of Levodopa for  
On-Off Fluctuations  
in Parkinsonism  
Preliminary Observations**

**2014**

Roger Kurlan, MD, Allen J. Rubin, MD,  
Charlyne Miller, RN, MS, Leonor Rivera-Calimlim, MD,  
Allan Clarke, BS, and Ira Shoulson, MD

## GROEP 1 (35 patiënten)

'Echt' Duodopa      'Nep' pillen



&



12 WEKEN

## GROEP 2 (31 patiënten)

'Nep' Duodopa      'Echte' pillen



&



12 WEKEN





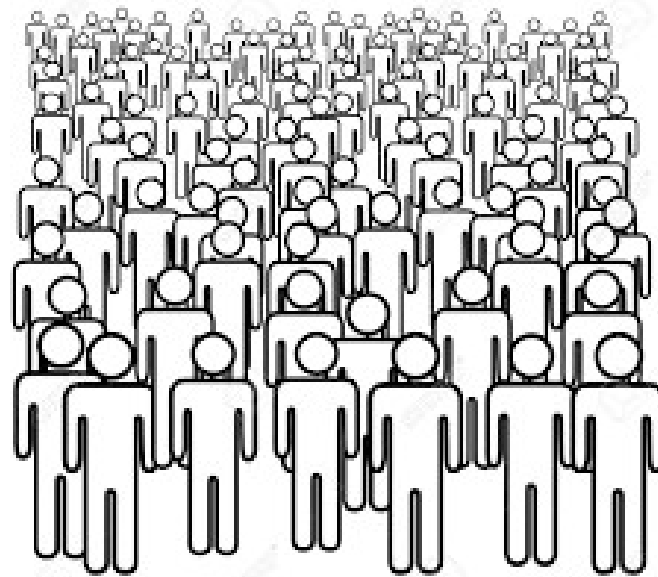
~ 4 uur  
minder OFF

~ 4 uur  
langer ON



~ 2 uur  
minder OFF

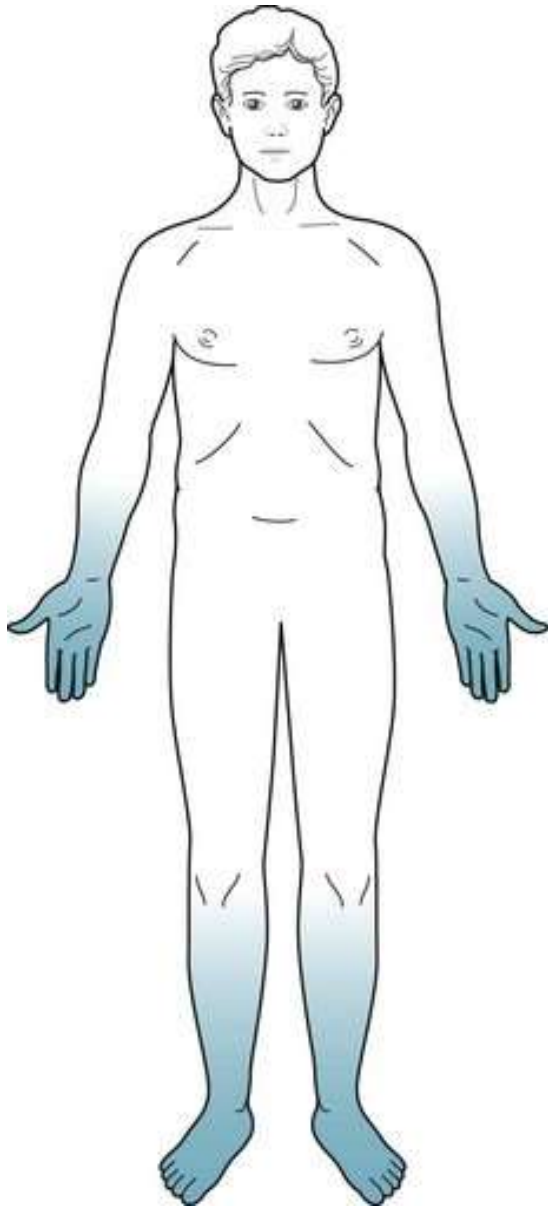
~ 2 uur  
langer ON



**3 uitvallers (van de 71) vanwege:**

- **Hallucinaties**
- **Buikvliesontsteking**
- **Probleem met de stoma**





## Beschadiging van zenuwuiteinden

(= polyneuropathie):

- gemiddeld 13,6%
- gerelateerd aan dosis levodopa
- verlaagd vitamine B12, B6 en foliumzuur
- verhoogd homocysteïne en MMA
- let op bij snelle achteruitgang:  
waarschijnlijk zenuwontsteking



1884

APOMORFINE

1965



Shade when 'OFF'

Hour	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat	Sun
5.00							
6.00							
7.00							
8.00							
9.00							
10.00							
11.00							
12.00							
13.00							
14.00							
15.00							
16.00							
17.00							
18.00							
19.00							
20.00							
21.00							
22.00							
23.00							
24.00							

*In memoriam Prof. Dr. A. M. Ernst.* — Op 1 juli 1976 overleed Prof. ANTON MARIE ERNST, geboren op 7 mei 1907 te Gouda. Hij studeerde diergeneeskunde

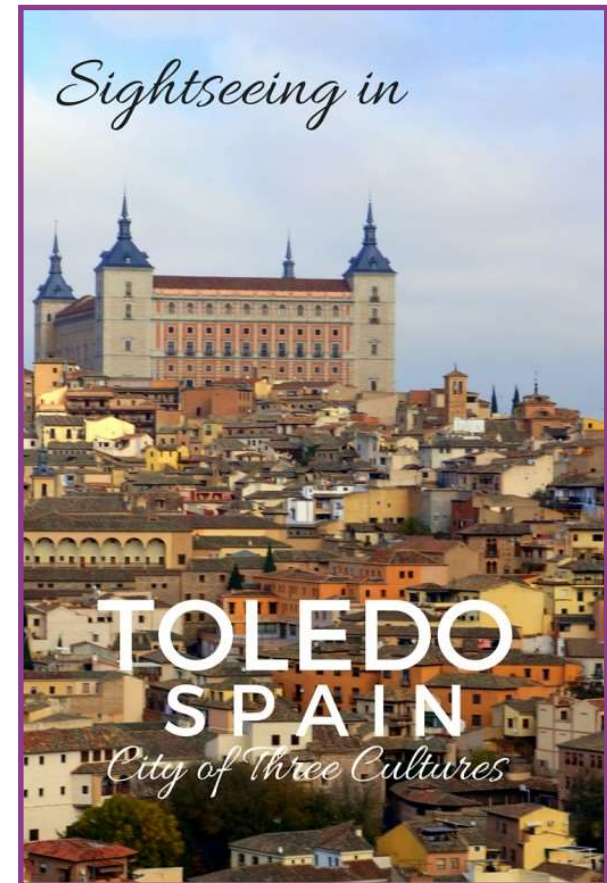
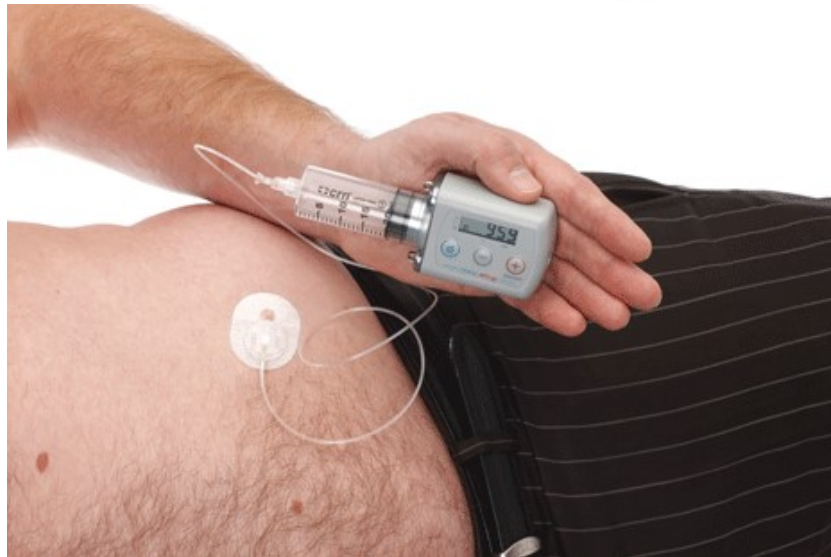
**APOMORFINE ≈ DOPAMINE**

2010  
2018

Shade when 'OFF'

Hour	Mon	Tues	Wed	Thurs	Fri	Sat	Sun
17.00							
18.00							
19.00							
20.00							
21.00							
22.00							
23.00							
24.00							

## Apomorfine (subcutaan; ApoGo®, Dacepton®)



**GROEP 1 (53 patiënten)**

**'Echt' apomorfine**



**12 WEKEN**

**GROEP 1 (53 patiënten)**

**Placebo (zoutoplossing)**

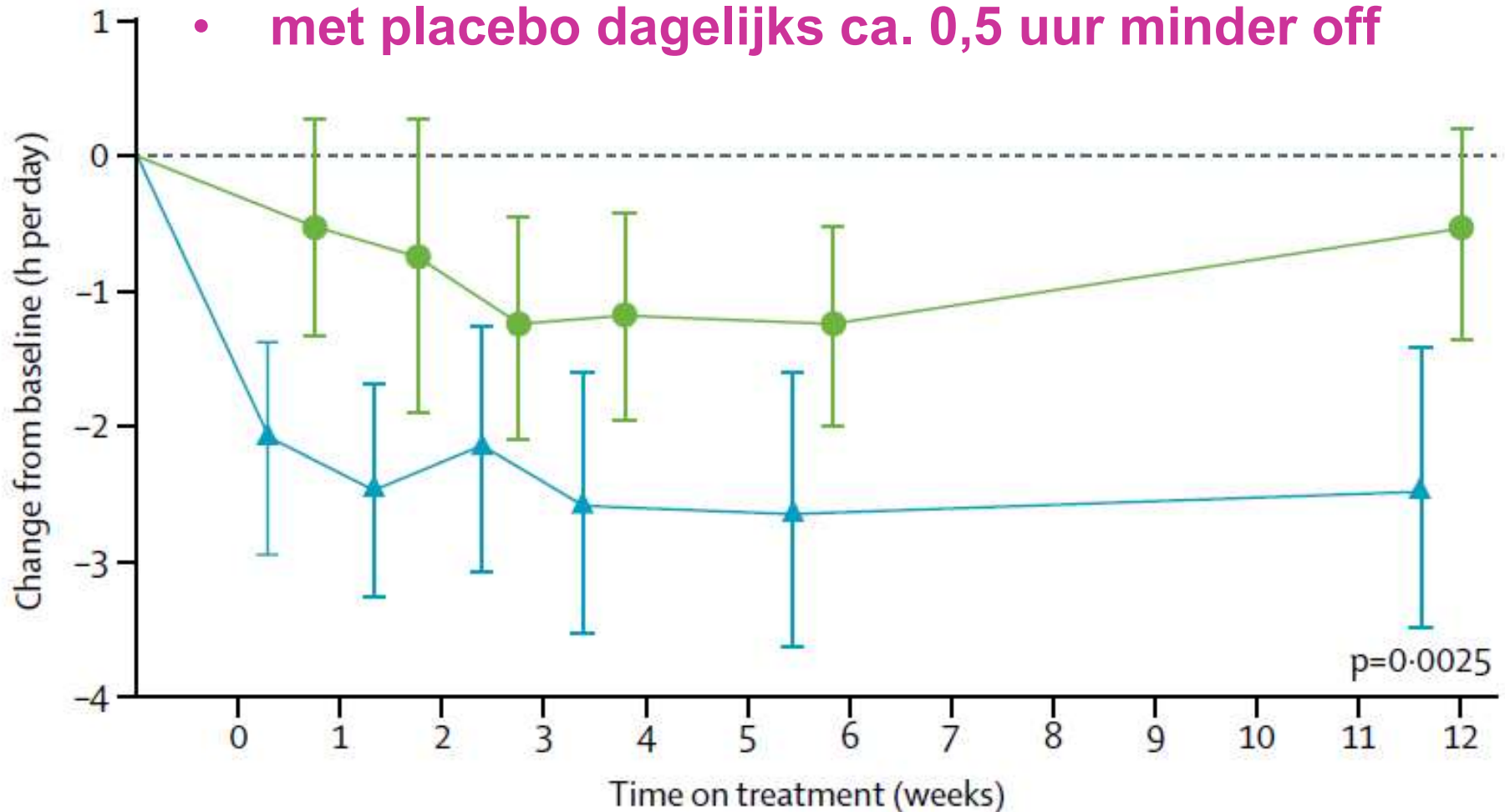


**12 WEKEN**



## Na 12 weken

- met apomorfine dagelijks ca. 2,5 uur minder off
- met placebo dagelijks ca. 0,5 uur minder off

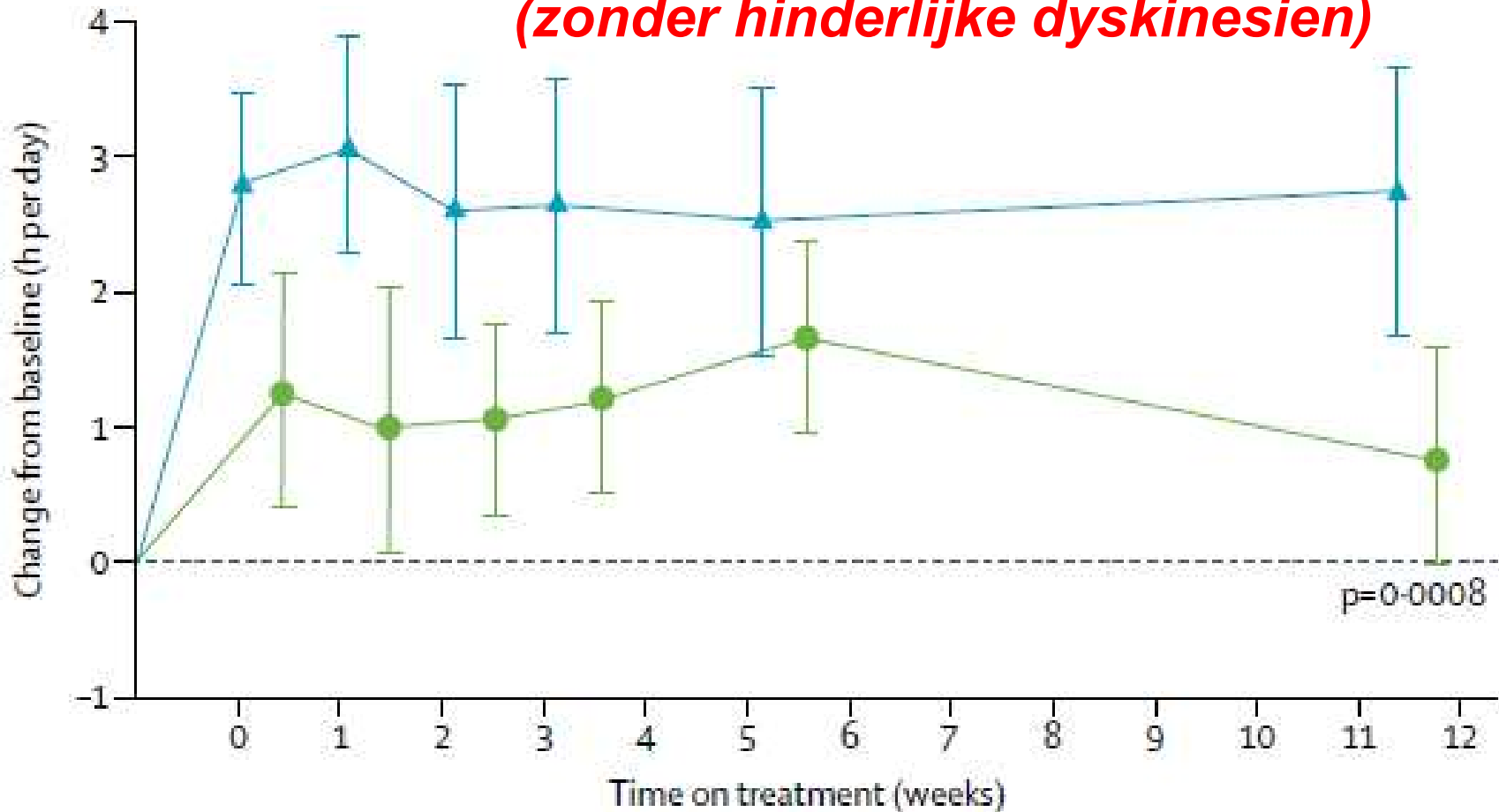




## Na 12 weken

- met apomorfine dagelijks ca. 2,8 uur meer on
- met placebo dagelijks ca. 0,8 uur meer on

*(zonder hinderlijke dyskinesien)*



## Belangrijkste bijwerkingen:

### Onderhuidse noduli

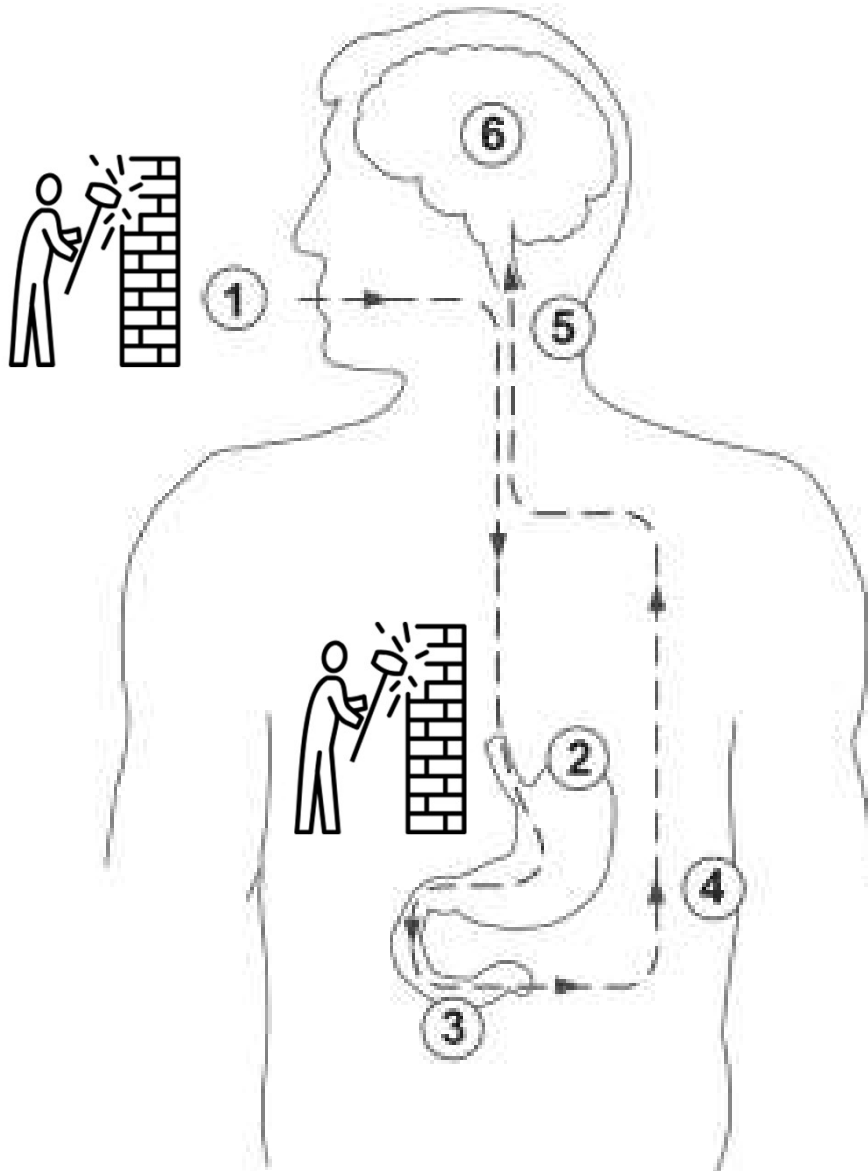
- mild: 37%
- matig ernstig: 7%

### Misselijkheid

- mild: 19%
- matig ernstig: 4%







1

**Slikproblemen**

2

**Gestoorde maag-  
darmlediging**

✓

**Domperidon**

✓

**Rotigotinepleister**

✓

**Pompbehandeling**



## Levodopa inhalator



ORALLY  
INHALED  
LEVODOPA

Now Available

C B G  
M E B

COLLEGE TER  
BEOORDELING VAN  
GENEESMIDDELEN

Status:

- nog niet in Europa beschikbaar
- wel geregistreerd



## GROEP 1 (113 patiënten)

'Echt' Levodopa inhalator



60 mg

max 5x/dag,  
meting na 10-  
20-30-60  
minuten

## GROEP 2 (114 patiënten)

'Echt' Levodopa inhalator

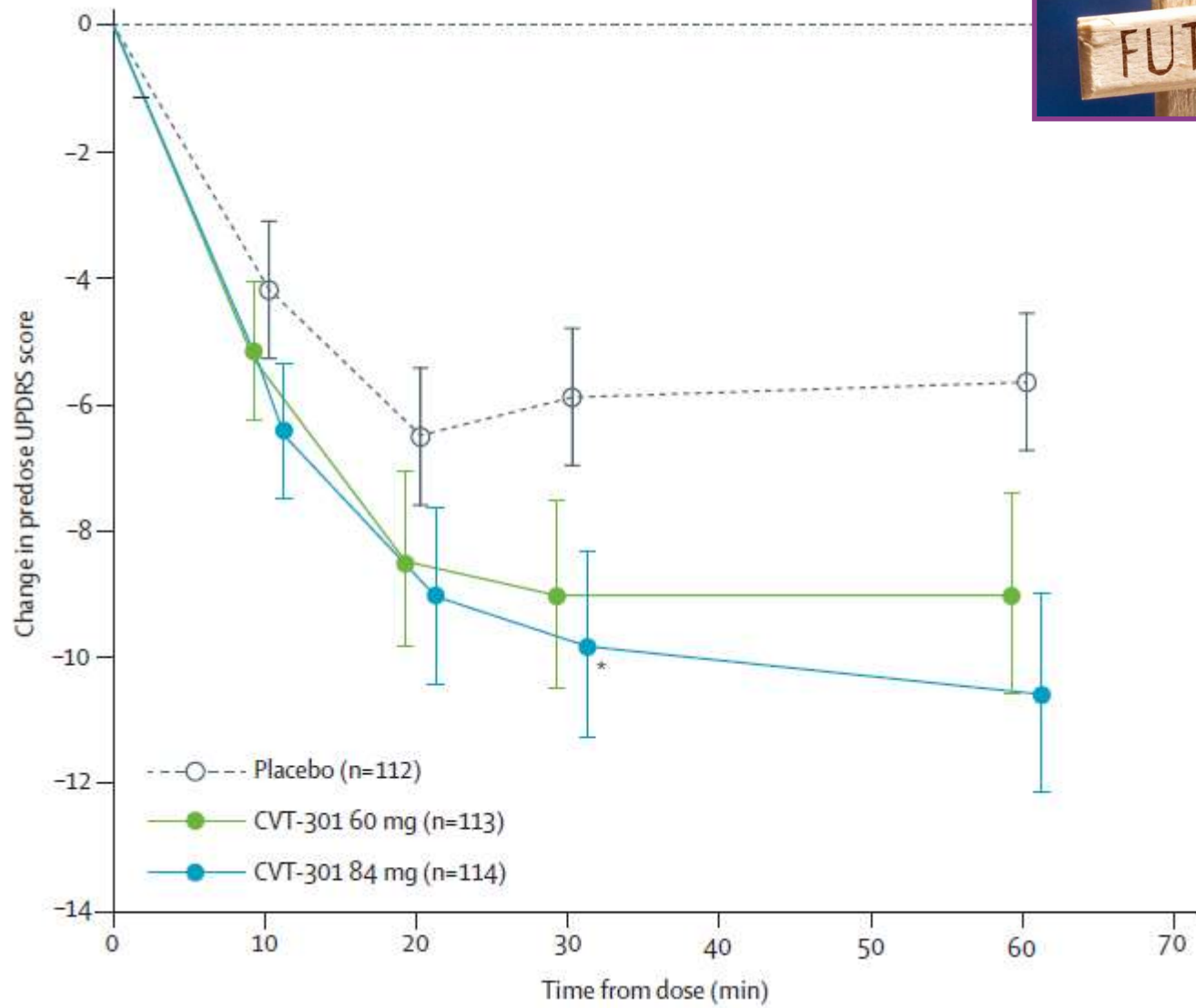


84 mg

## GROEP 3 (112 patiënten)

'Nep' inhalator





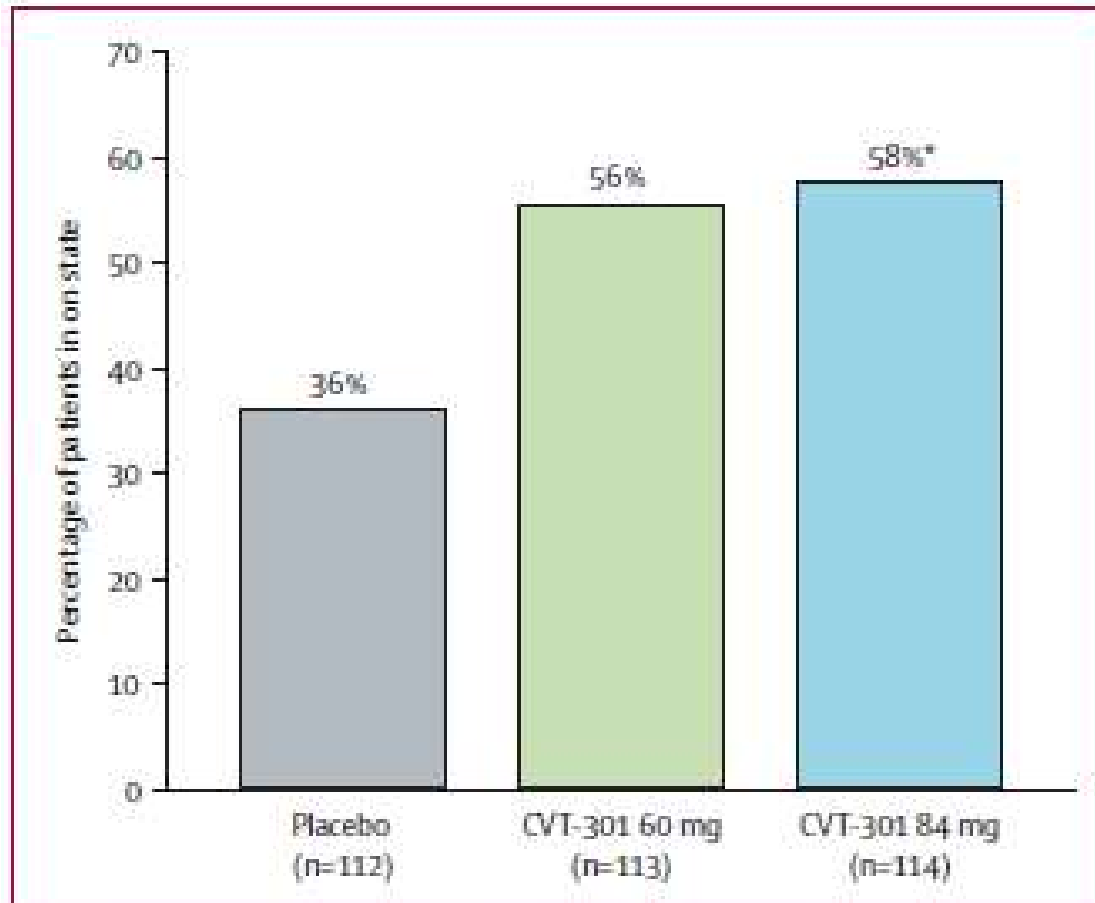


Figure 3: Proportion of patients in an on state at 60 min postdose at week 12

\*p=0.0027

## Apomorfine inhalator/spray/film



## Apomorfine inhalator/spray/film

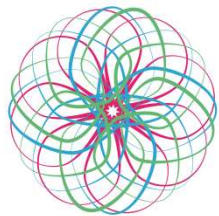


COLLEGE TER  
BEOORDELING VAN  
GENEESMIDDELEN

Status:  
Nog niet geregistreerd

NIH U.S. National Library of Medicine

***ClinicalTrials.gov***

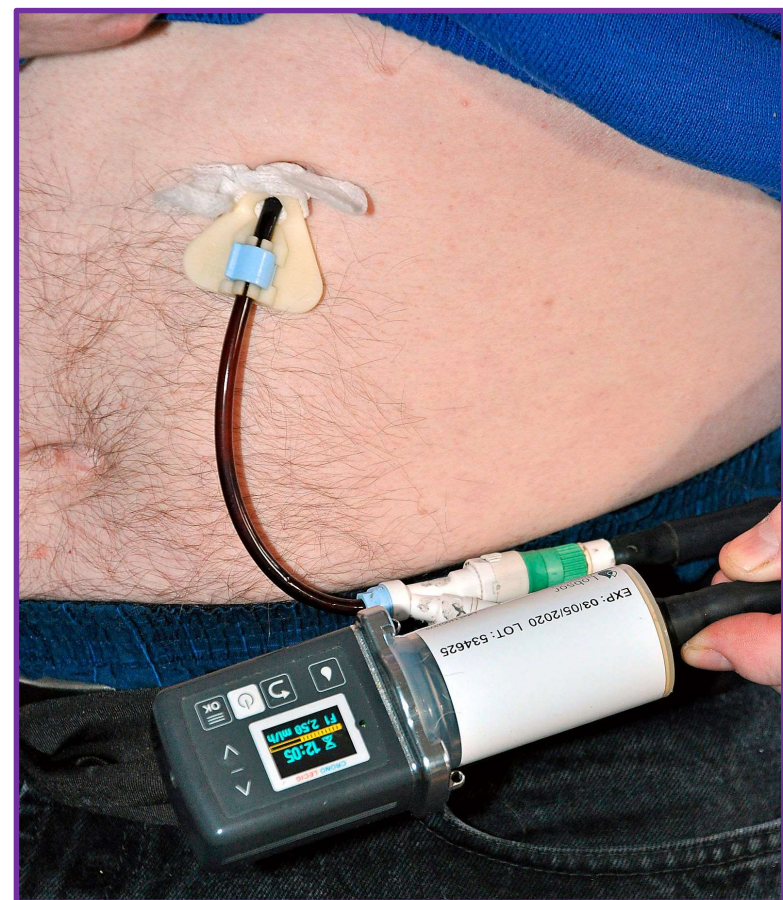


**CHDR**  
Centre for Human Drug Research

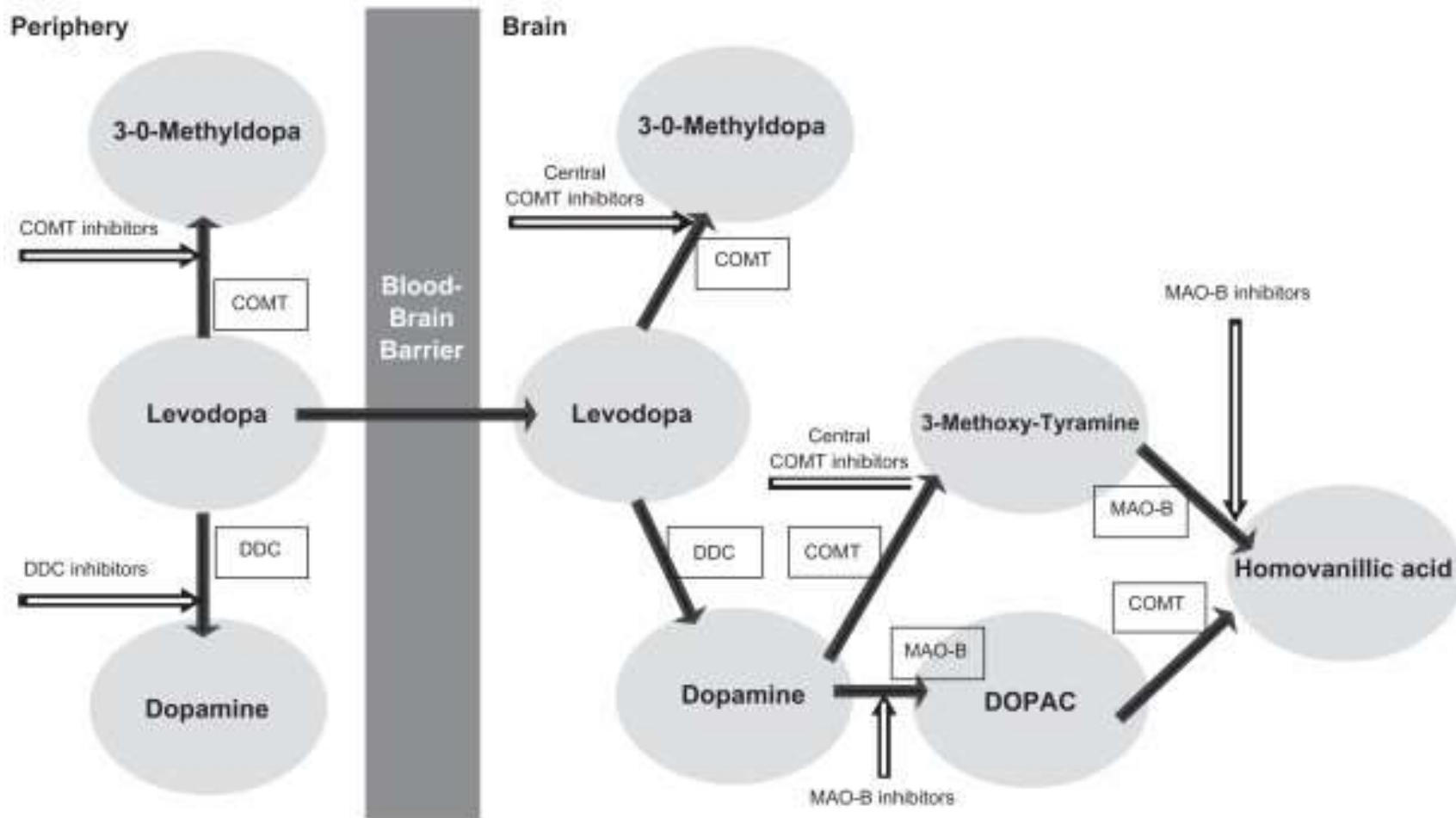
Status:  
3 studies, waarvan:  
- 2 afgerond, analyse loopt  
- 1 loopt nog (werving van patiënten gestaakt)



# levodopa-carbidopa-entacapone intestinale gel (Lecigon)



# levodopa-carbidopa-entacapone intestinale gel (Lecigon)

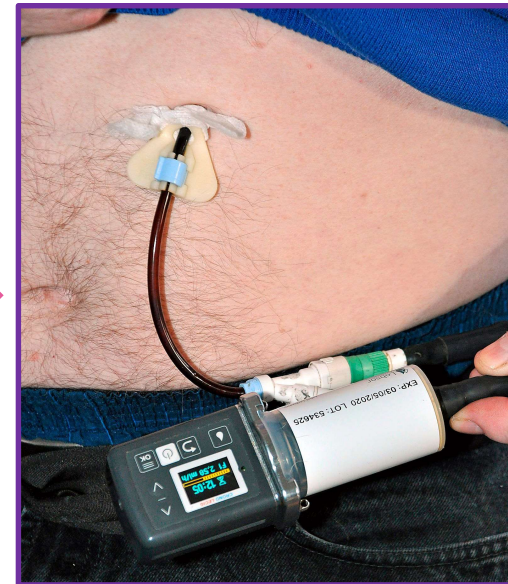


# 11 patiënten met Duodopa



## Levodopa/carbidopa

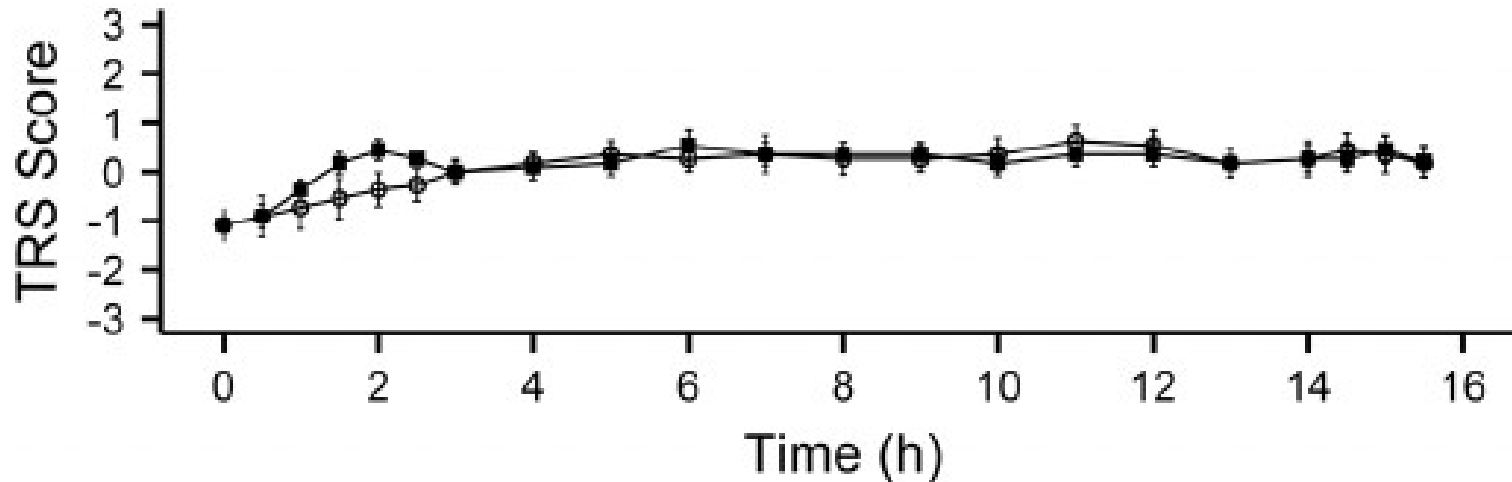
- 100 x 197 mm,
- 550 gram (met volle cassette)



## Levodopa/carbidopa/ entacapone

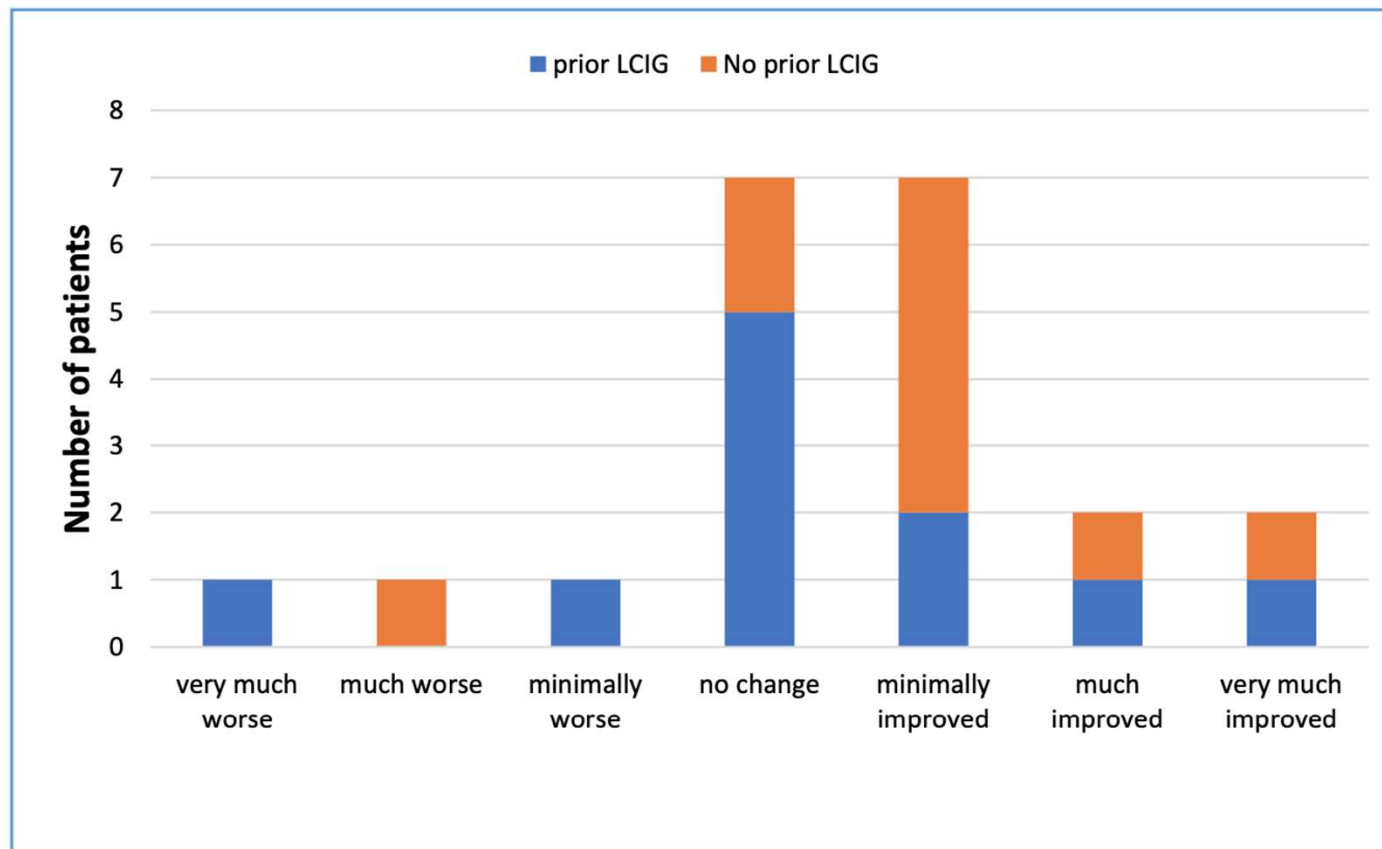
- 55 x 150 mm
- 227 gram (met volle spuit)

- **Gedurende 2 dagen**
- **20% minder Levodopa**
- **Schaal: -3 = ernstig off**  
**0 = on zonder overbeweeglijkheid**  
**+3 = ernstige overbeweeglijkheid**

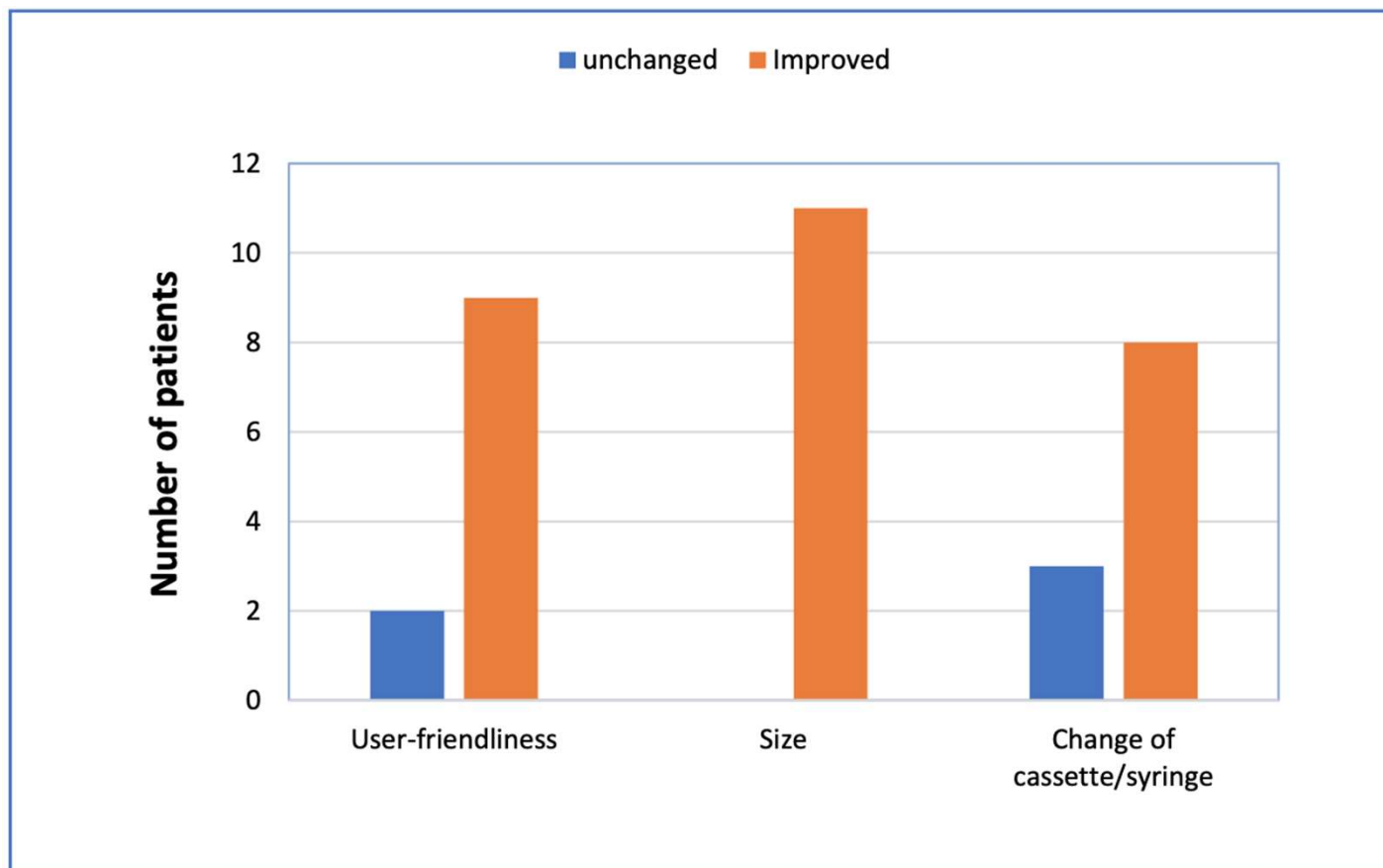


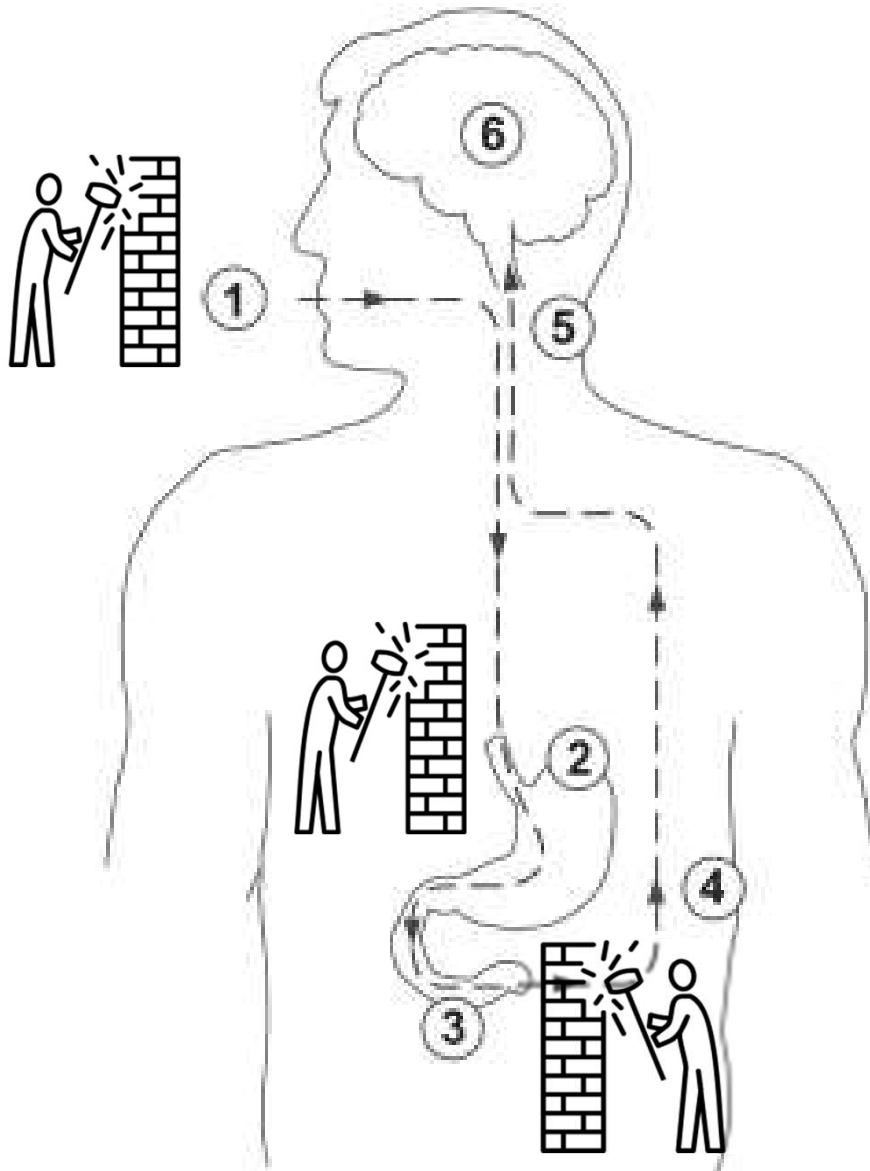


## 24 patiënten: 12 met en 12 zonder Duodopa



# 12 patiënten met Duodopa





1

**Slikproblemen**

2

**Gestoorde maag-  
darmlediging**

3

**Transport van darm  
Domperidon  
naar bloed gestoord**  
**Patiëntinnenleider**



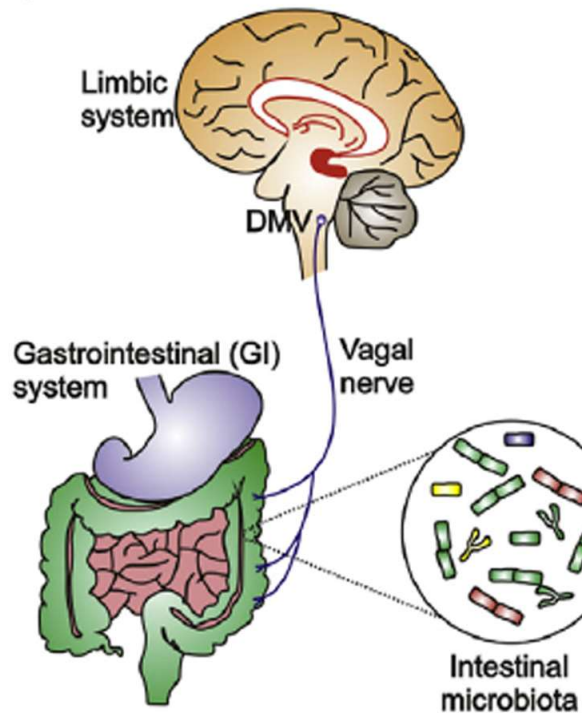


# Probiotica?

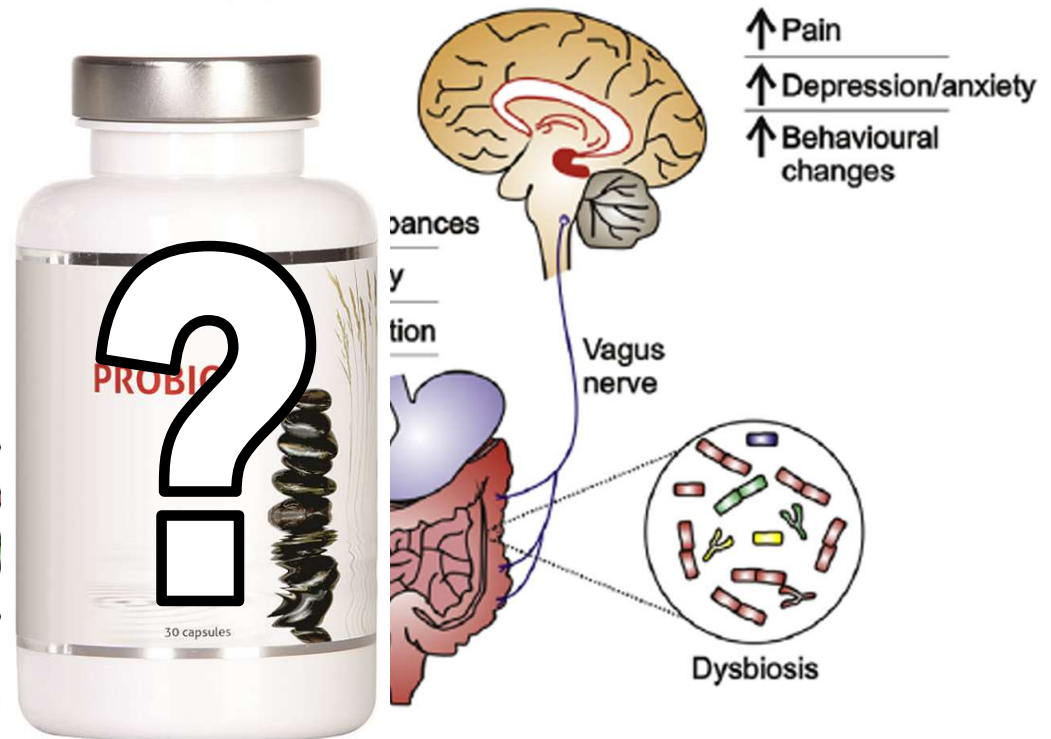
(9 lopende studies)

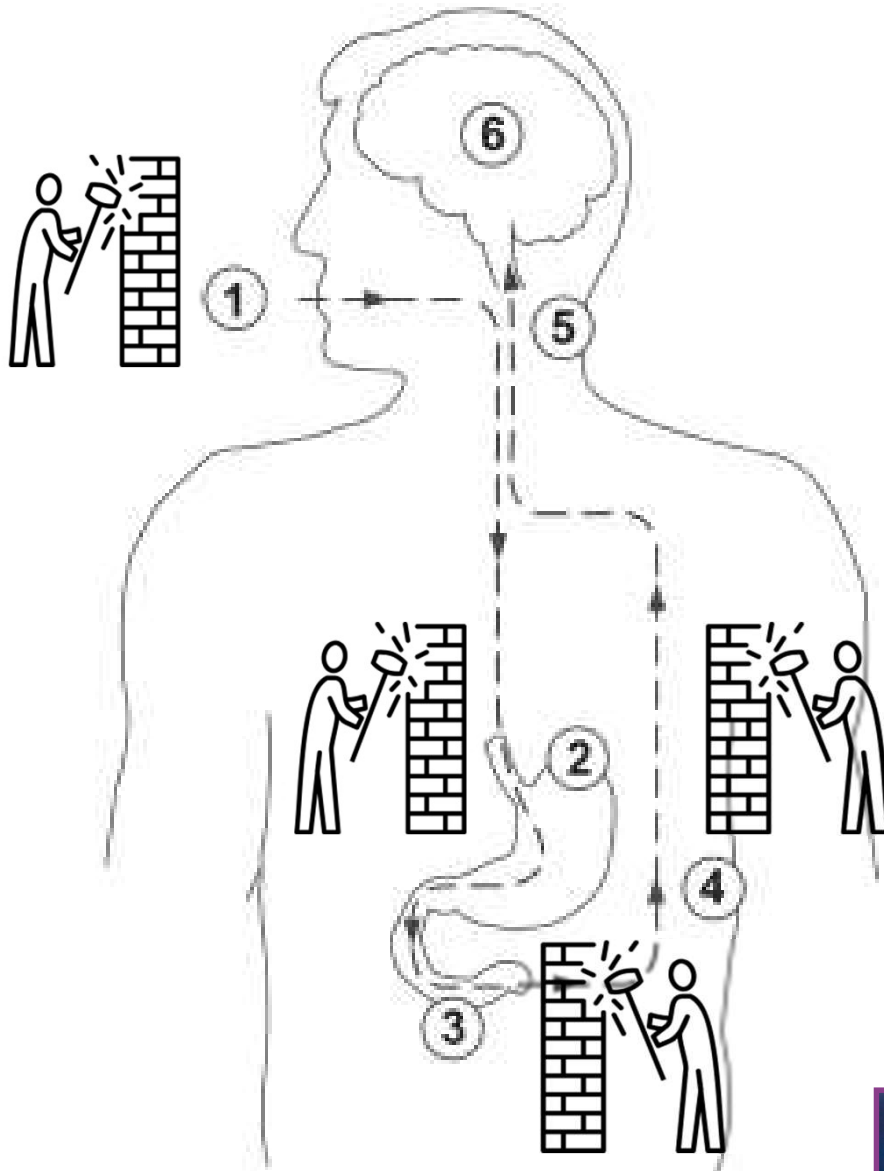


(A) Normal



(B) Parkinson's disease





1

**Slikproblemen**

2

**Gestoorde maag-  
darmlediging**

3

**Transport van darm  
naar bloed gestoord**

4

**Afbraak van  
medicatie in bloed**



**Carbidopa/benserazide**



**COMT remmer  
(Entacapone, Stalevo)**

**Opicapone**



**GROEP 1 (120 patiënten)**

**Placebo groep**

**GROEP 1 (120 patiënten)**

**Entacapone groep**

**GROEP 1 (119 patiënten)**

**Opicapone 5 mg**

**GROEP 1 (116 patiënten)**

**Opicapone 25 mg**

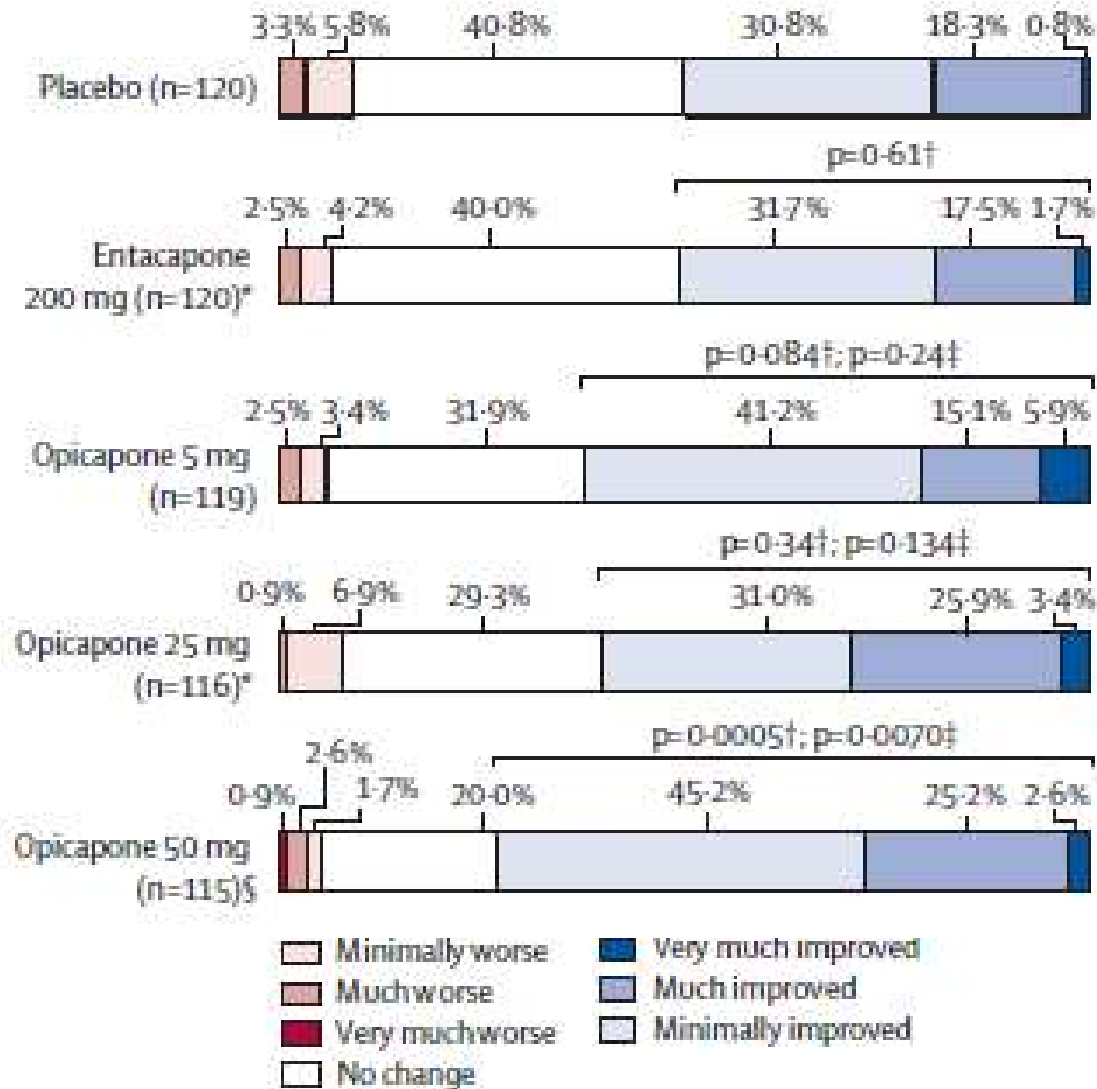
**GROEP 1 (115 patiënten)**

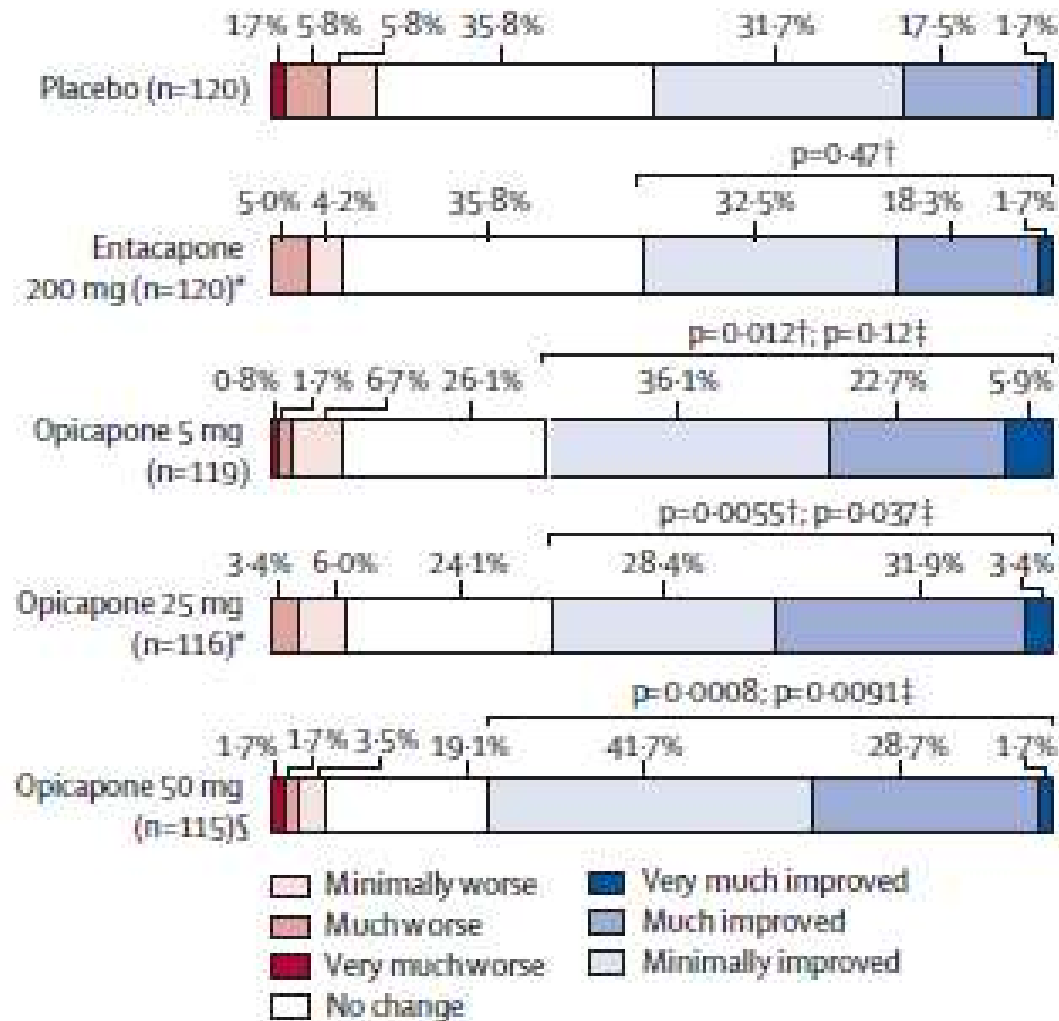
**Opicapone 50 mg**



**Opicapone bij  
Levodopa**







## Optreden van overbeweeglijkheid

Placebo: 4%

Entacapone: 8%

Opicapone 5 mg: 14%

Opicapone 25 mg: 8%

Opicapone 50 mg: 16%



## Opicapone

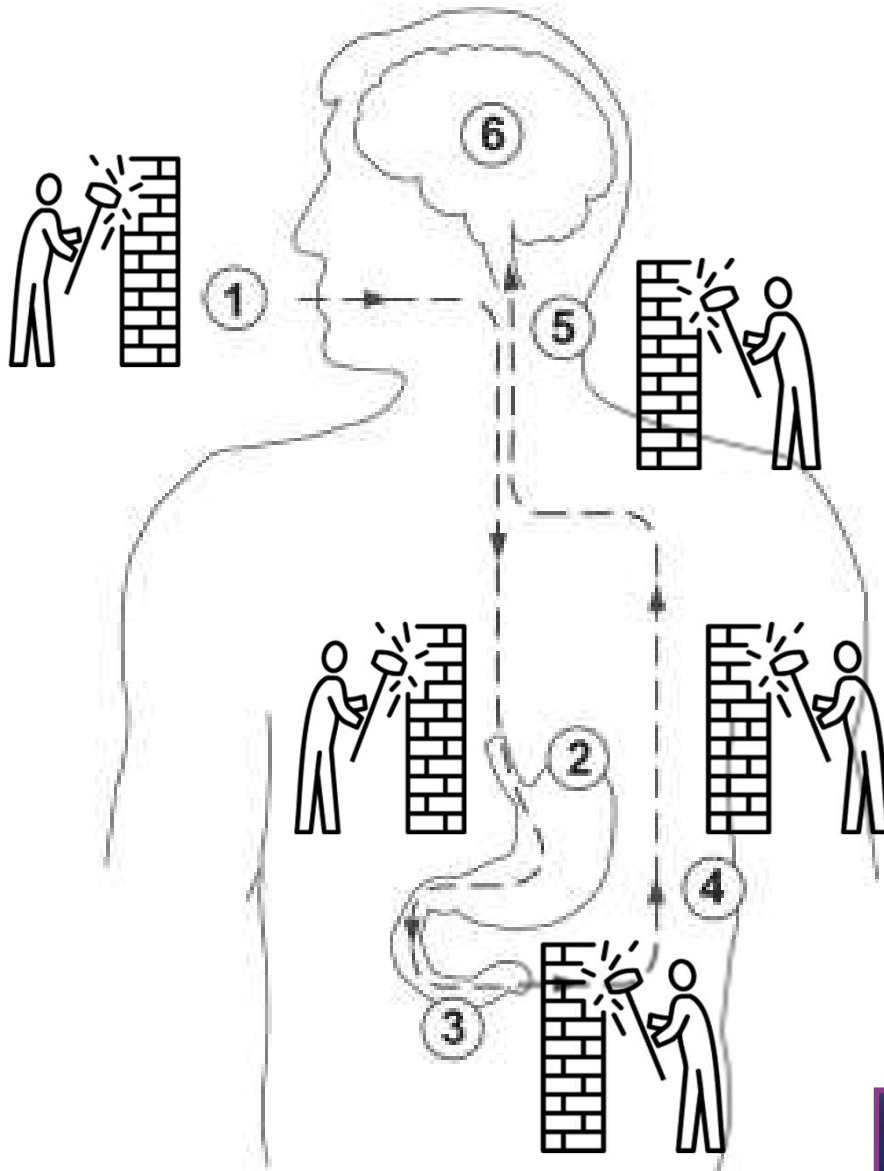
**C B G**  
—  
*M E B*

COLLEGE TER  
BEOORDELING VAN  
GENEESMIDDELEN

Status:  
Nog niet beschikbaar







1

**Slikproblemen**

2

**Gestoorde maag-  
darmlediging**

3

**Transport van darm  
naar bloed gestoord**

4

**Afbraak van  
medicatie in bloed**

5

**Bloedtoes/bloedsaaiende**



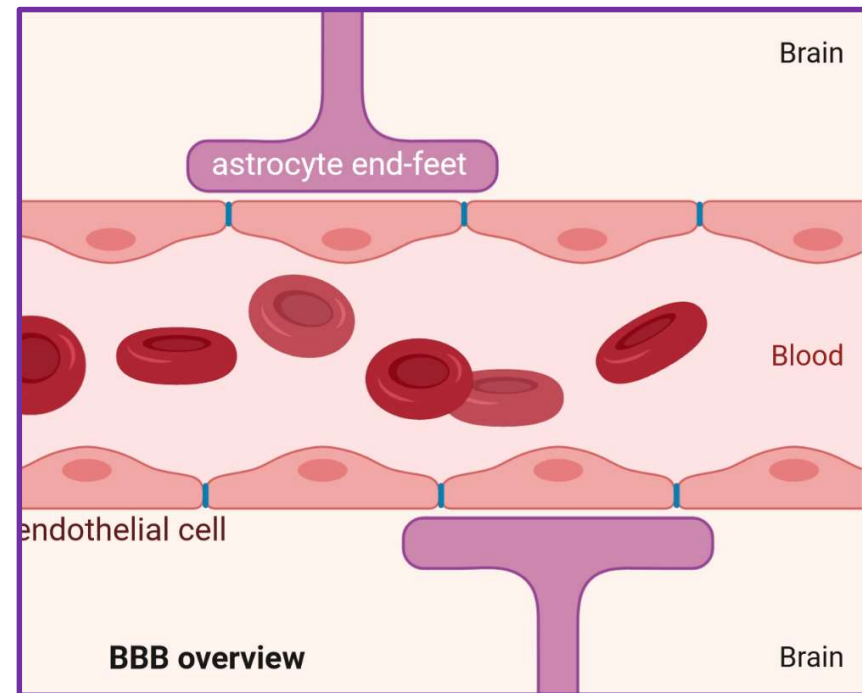
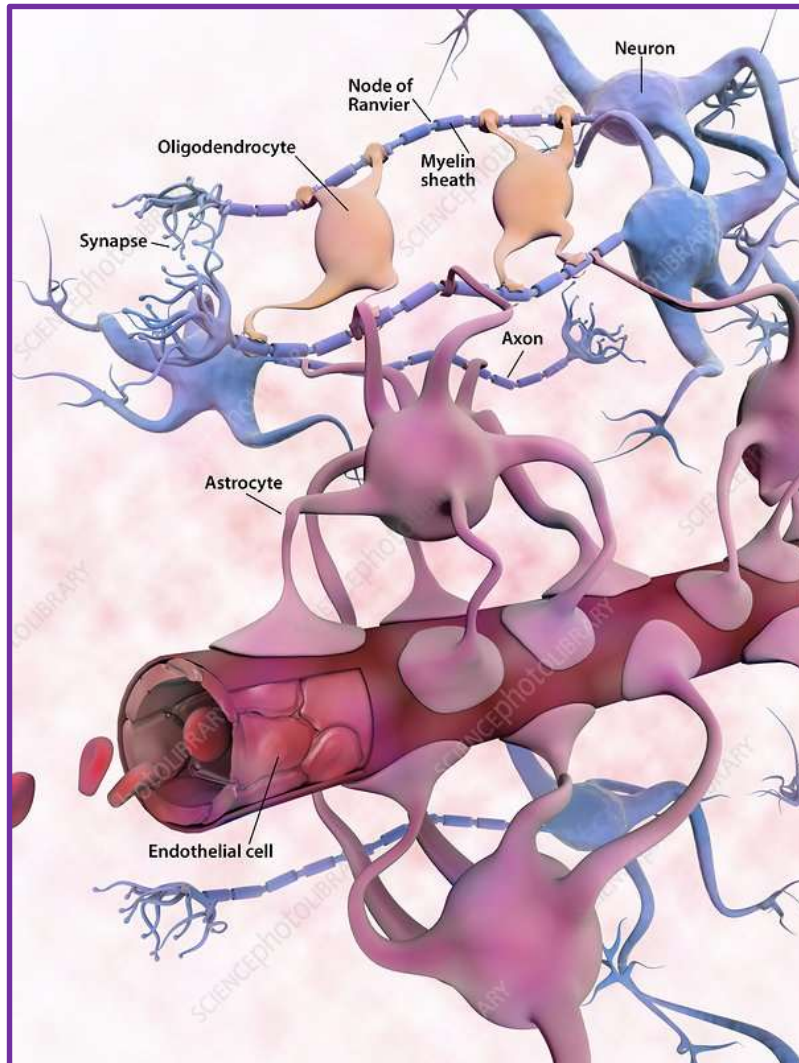
**COMT remmer**

**(Entacapone, Stalevo)**

**Opicapone**



# Bloed-hersenbarrière



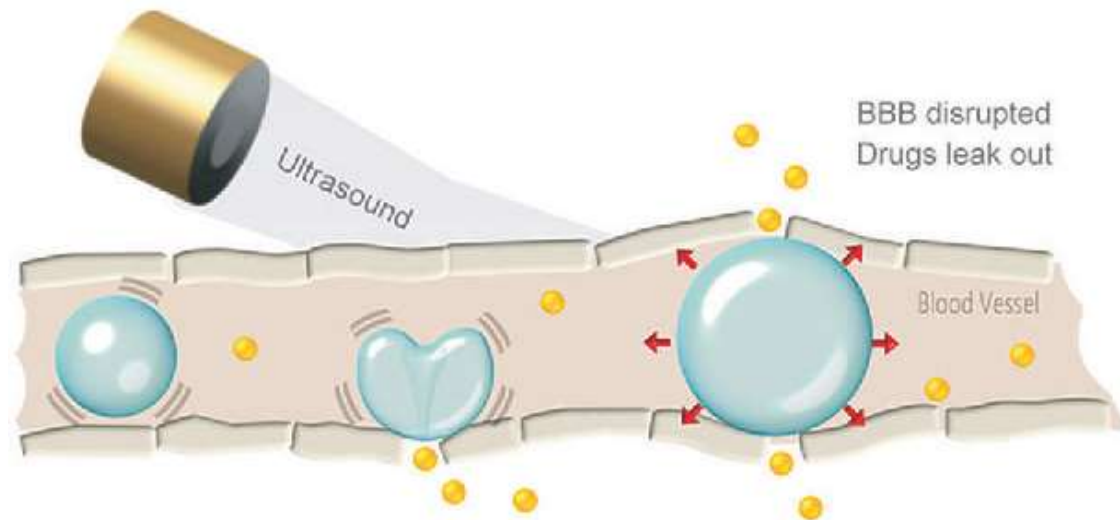
## MRI guided focused ultrasound



*'Microbubbles'*

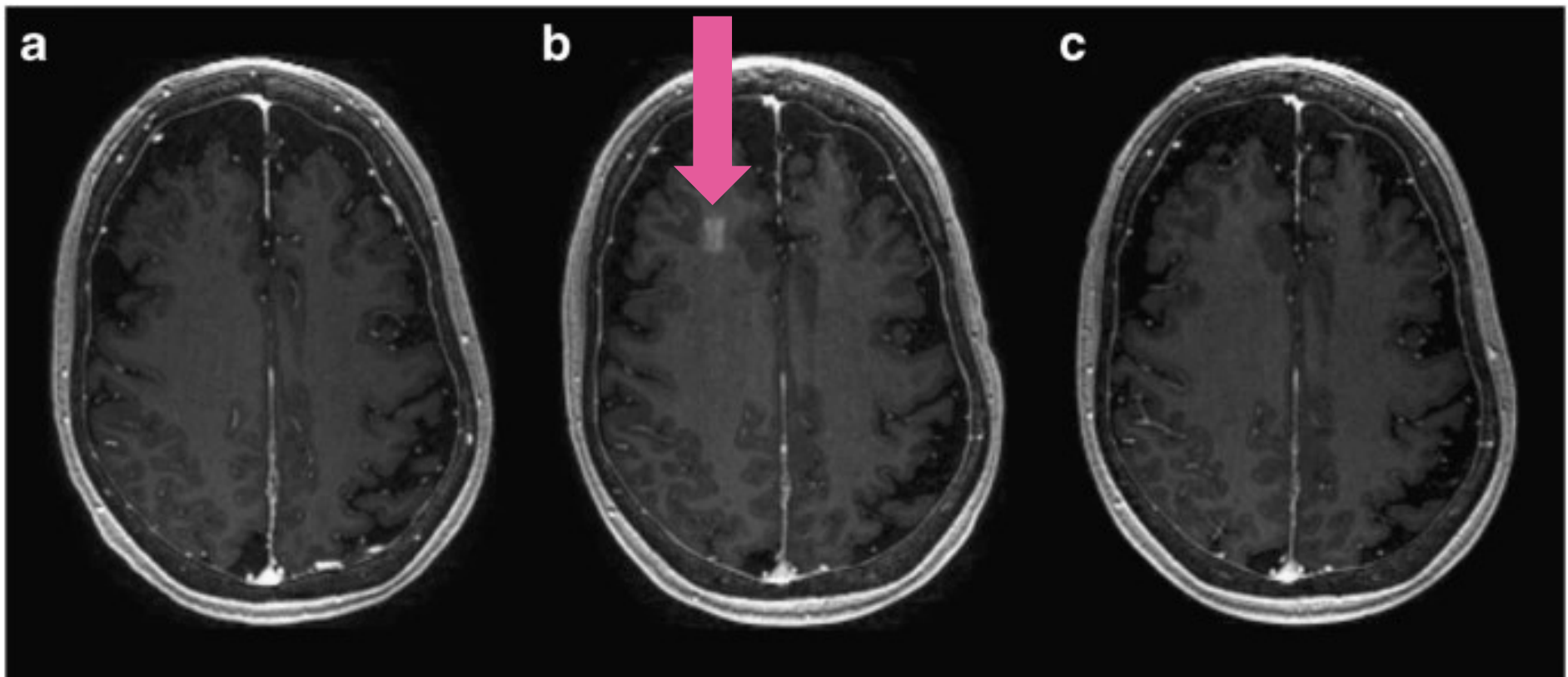


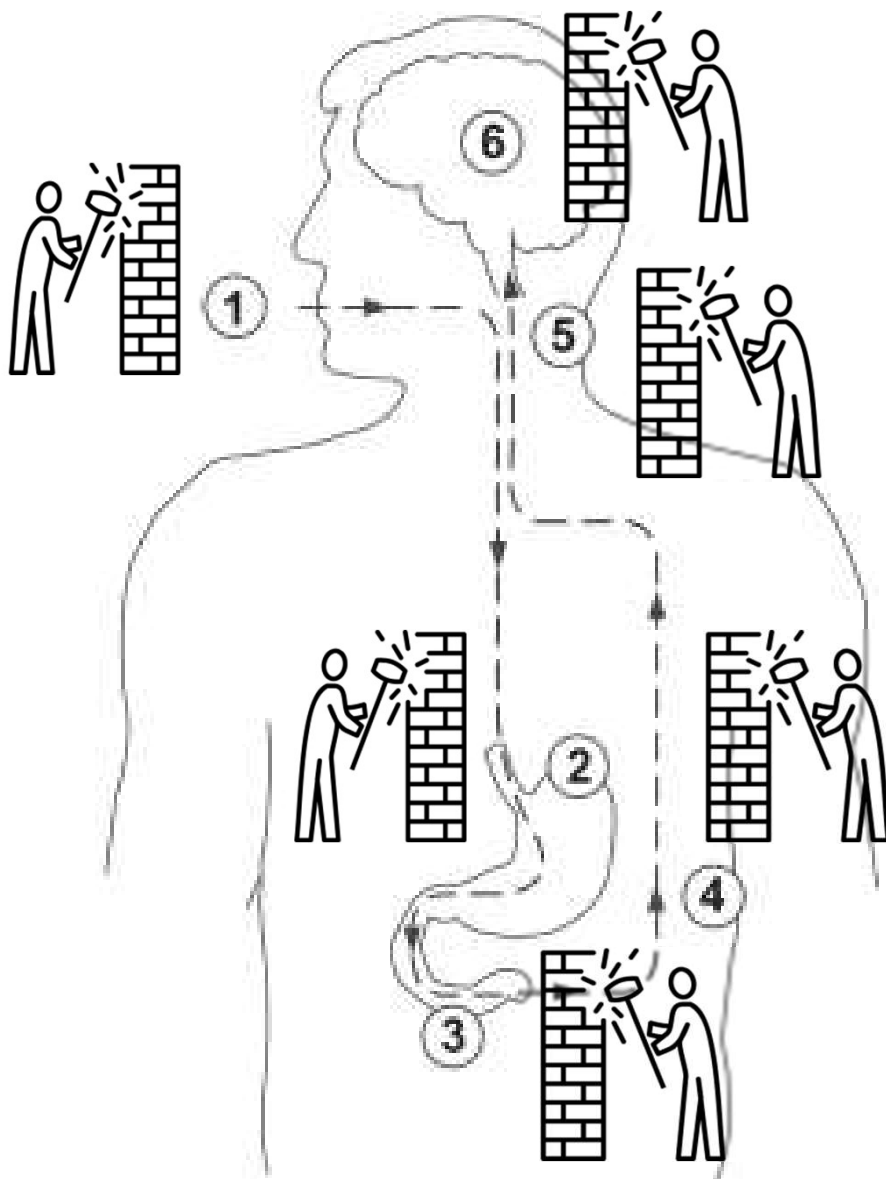
# MRI guided focused ultrasound





## MRI guided focused ultrasound





- 1 Slikproblemen
- 2 Gestoorde maag-darmlediging
- 3 Transport van darm naar bloed gestoord
- 4 Afbraak van medicatie in bloed
- 5 Bloedhersenbarriere
- 6 Omzetting levodopa naar dopamine ↓

**Gericht op afname dyskinesien**

**Amantadine (Symmetrel®)**

**Amantadine extended release  
(260 mg, 340 mg, 420 mg)**



**Gericht op afname dyskinesien en van off**

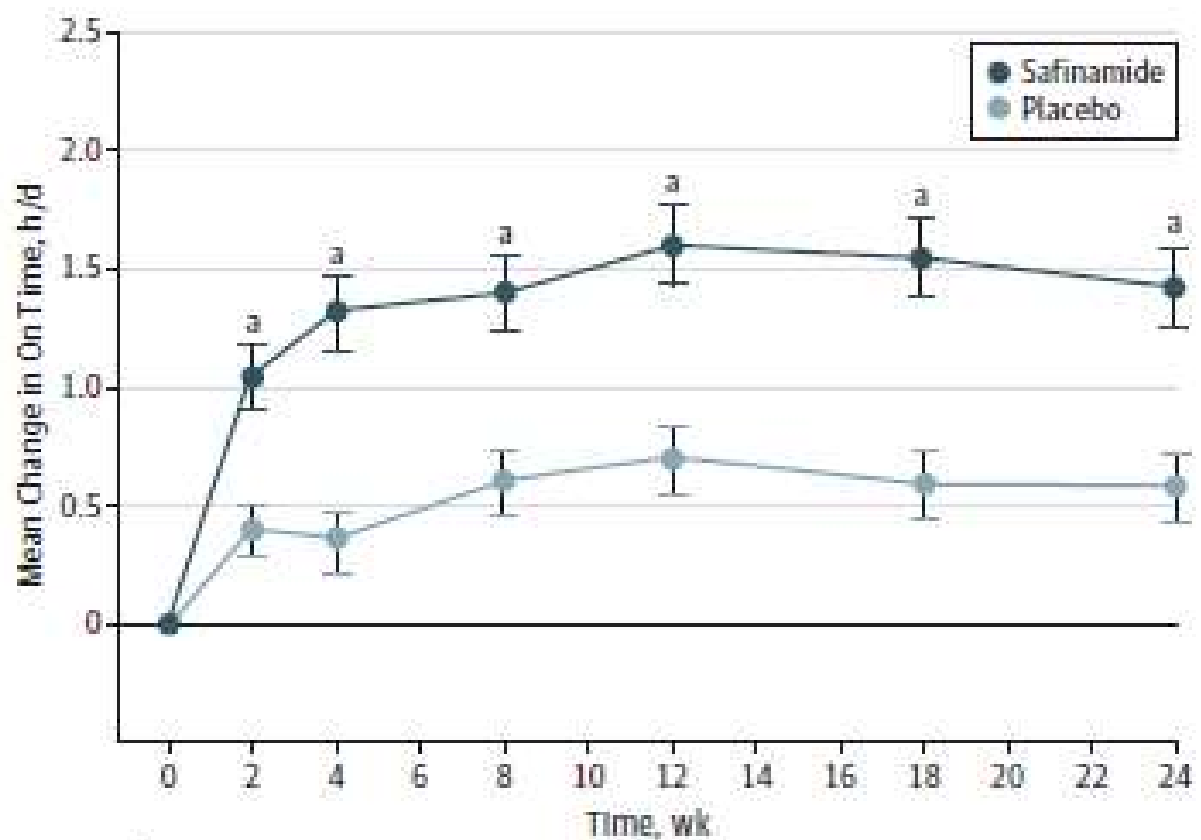
**Safinamide (Xadago®)**

- **Deels MAO-B remmer (minder off)**
- **Deels Glutamaat remmer (minder dyskinesien)**





**Figure 2. Change in "On" Time Without Troublesome Dyskinesia During Double-blind Treatment in the Intention-to-Treat Population (Last Observation Carried Forward)**



No. at risk	0	2	4	8	12	18	24
Safinamide	263	268	268	268	269	269	274
Placebo	270	273	273	273	273	275	275

## Diepe Hersenstimulatie



Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1979;79(9):1341-6.

**[Effects of electric stimulation and destruction of the centrum medianum of the optic thalamus in patients with akinetic forms of parkinsonism].**

[Article in Russian]

Vasin NI, Maïorchik VE, Safronov VA.

1960

1979  
1987

1990

Appl Neurophysiol. 1987;50(1-6):344-6.

**Combined (thalamotomy and stimulation) stereotaxic therapy of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease.**

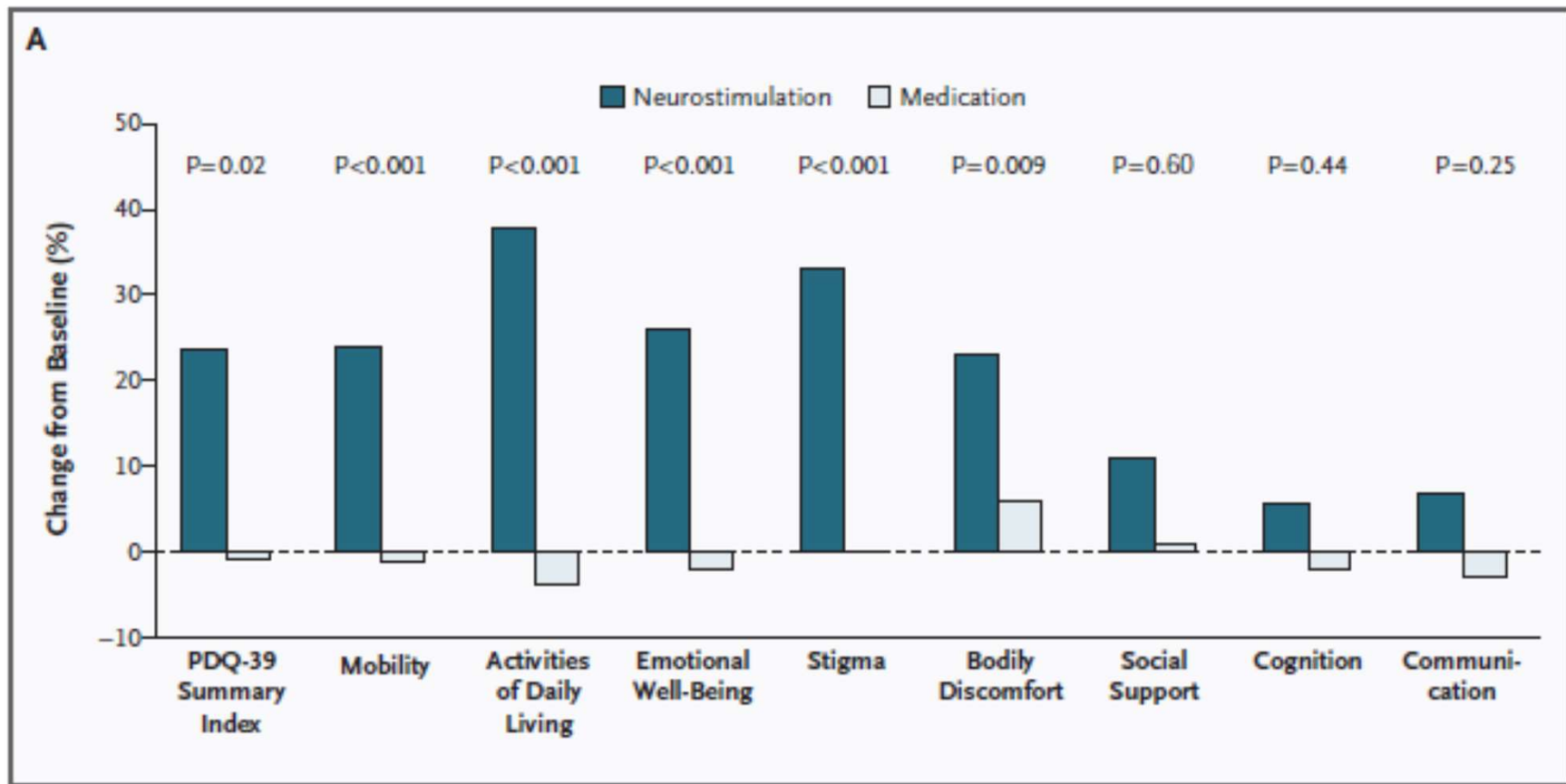
Benabid AL<sup>1</sup>, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J.

2006

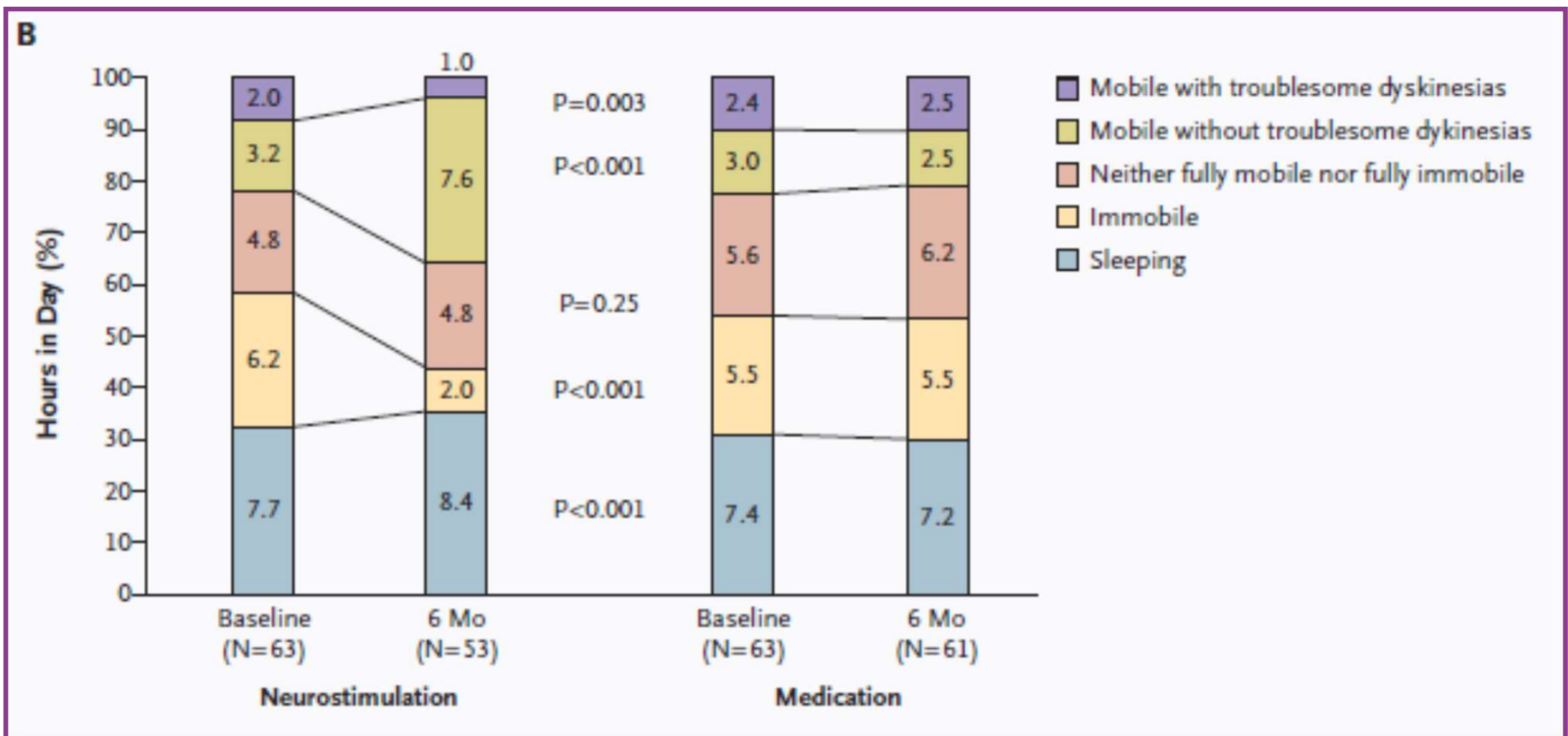
2010

2018

## Diepe Hersenstimulatie



## Diepe Hersenstimulatie



# MRI guided high intensity focused ultrasound

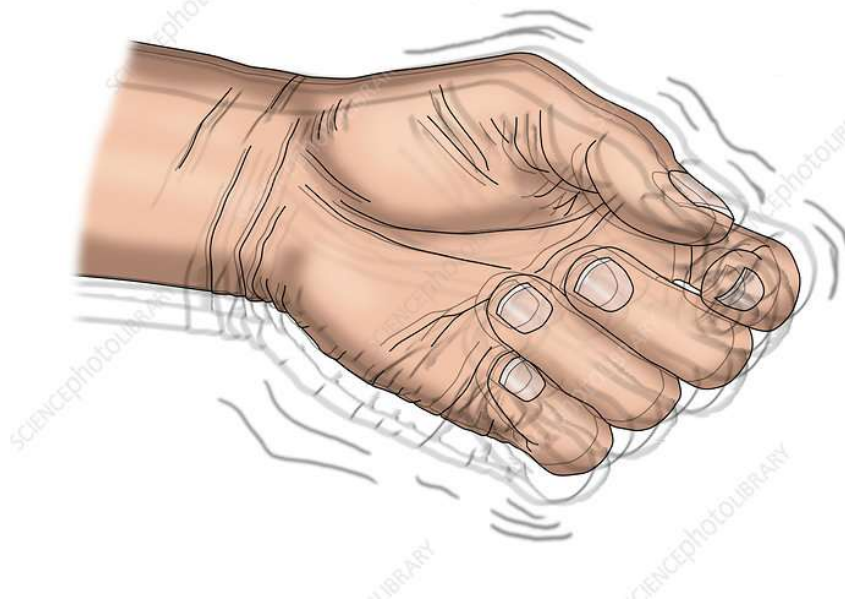




# MRI guided high intensity focused ultrasound



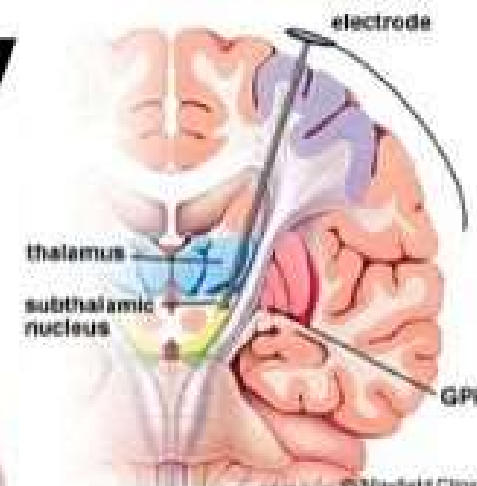
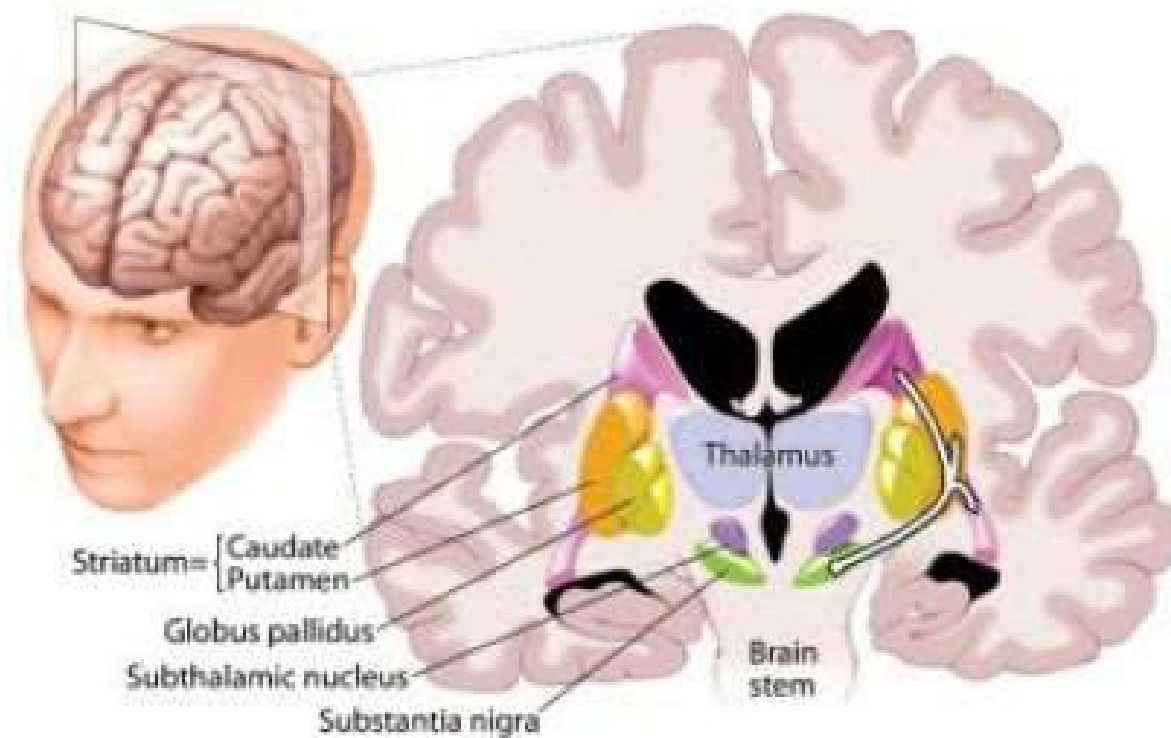
Parkinson's Hand Tremor



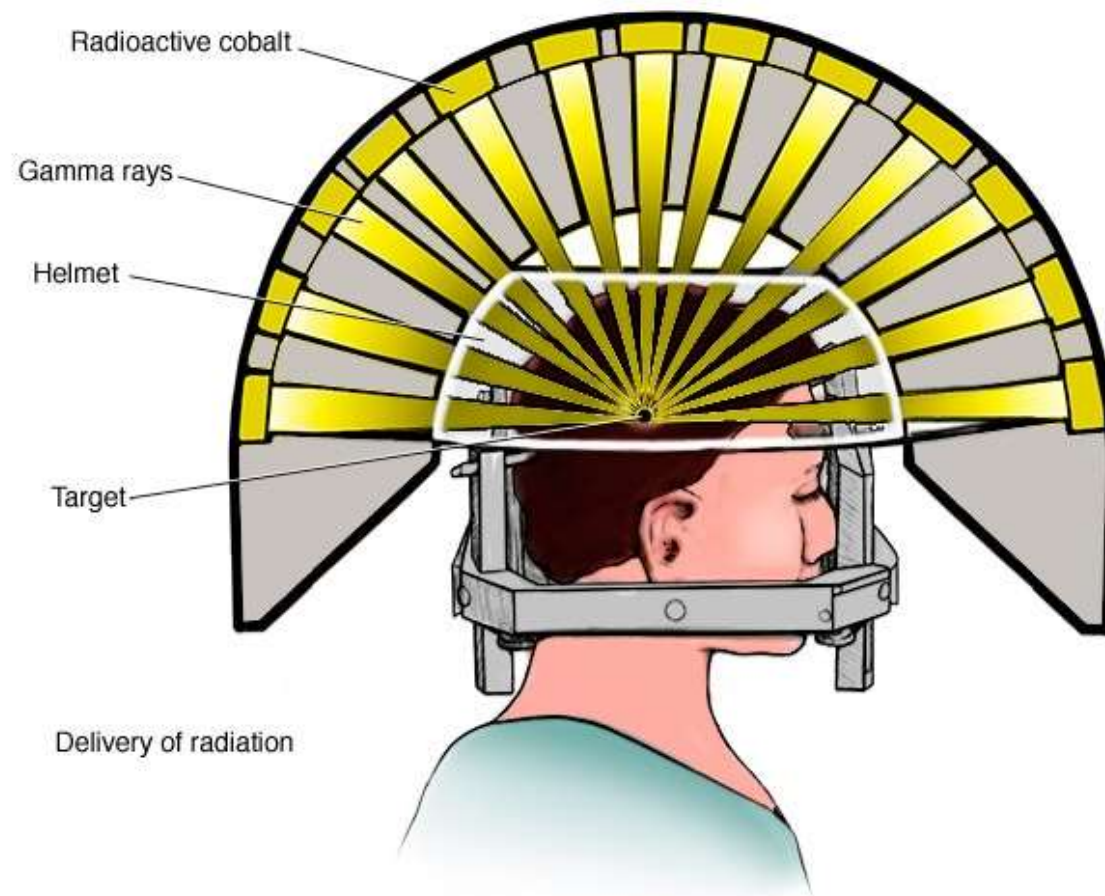
# MRI guided high intensity focused ultrasound



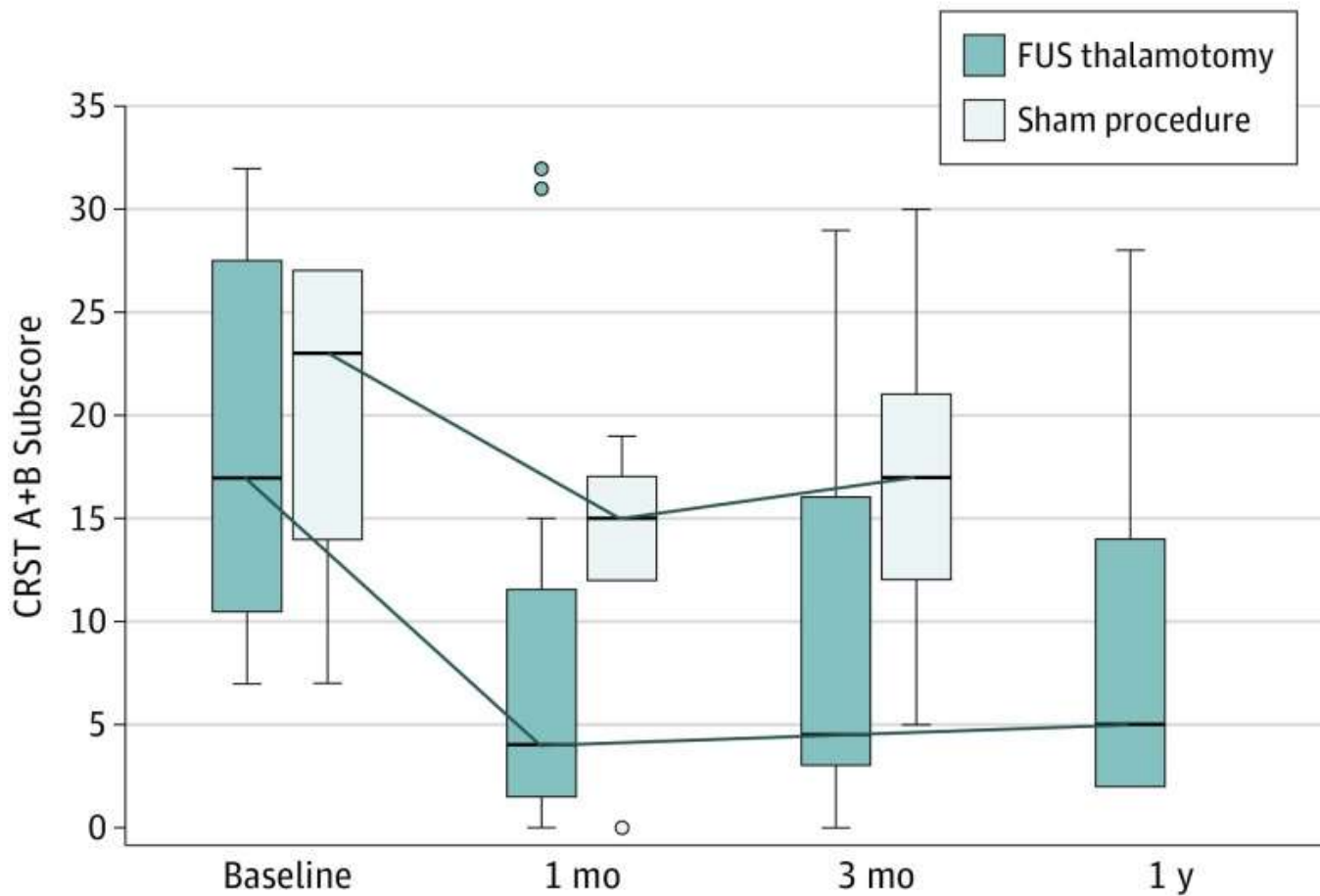
# Thalamotomy



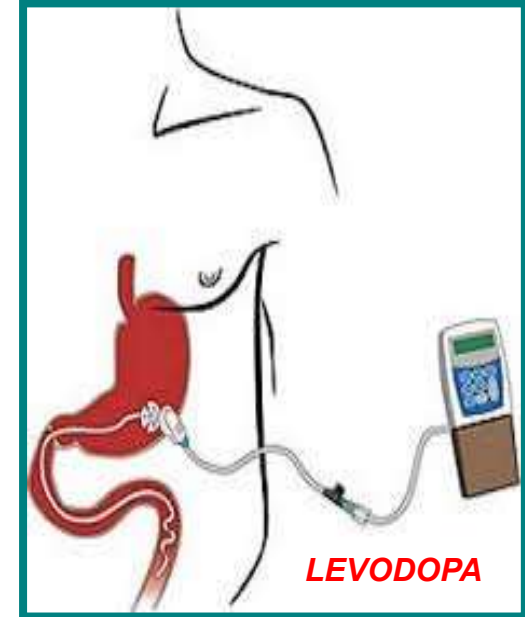
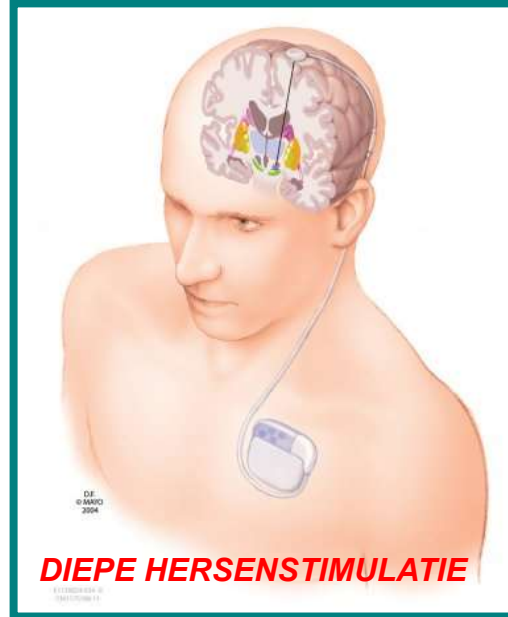
# Gamma knife thalamotomie



# MRI guided high intensity focused ultrasound



*JAMA Neurol 2017, Bond et al.*

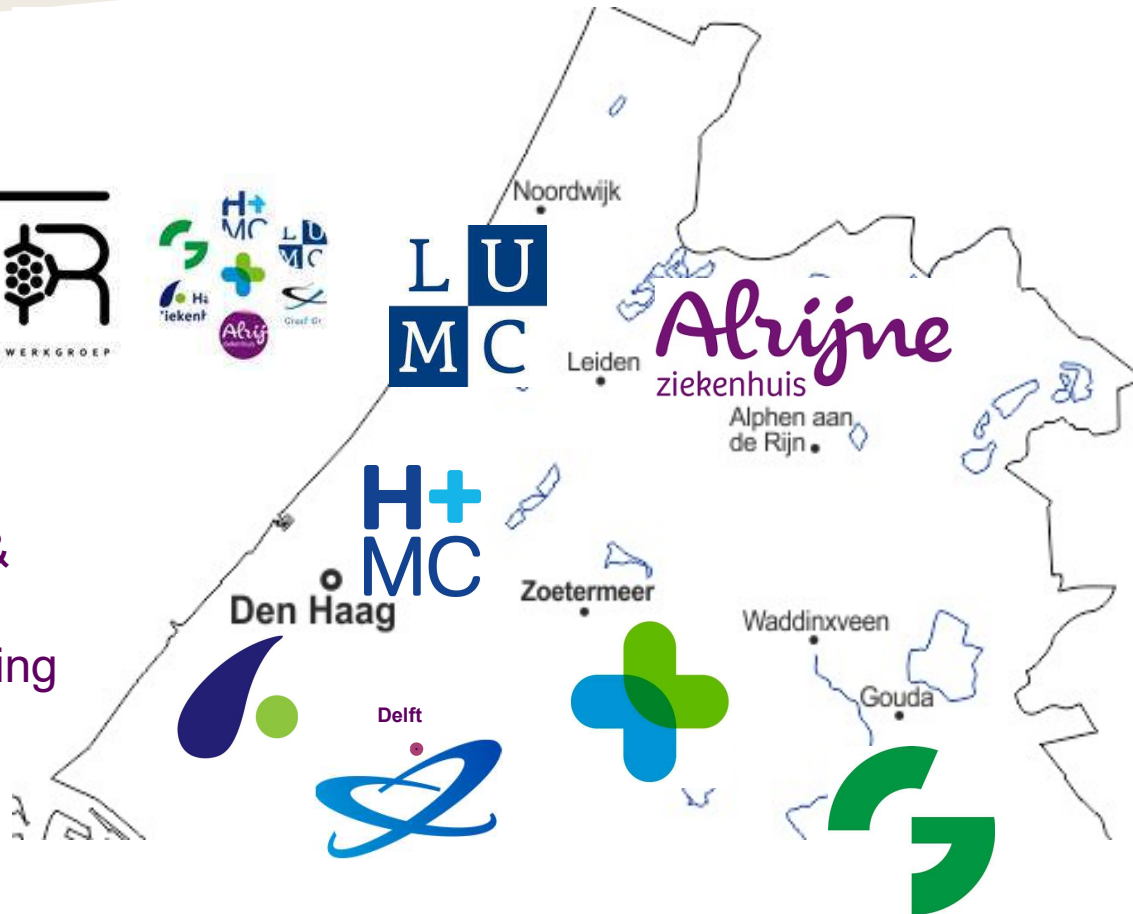
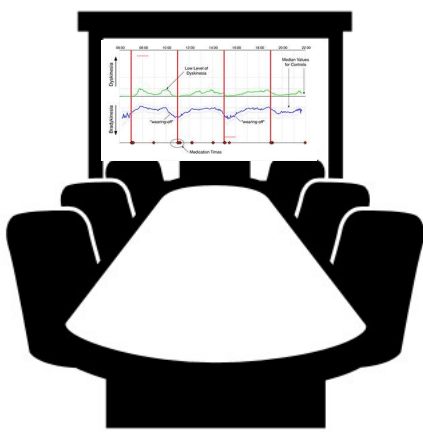








- 2017 opgericht
- 7 ziekenhuizen
- Parkinsonneurologen & -verpleegkundigen
- ieder kwartaal bespreking van patiënten



Apomorfine



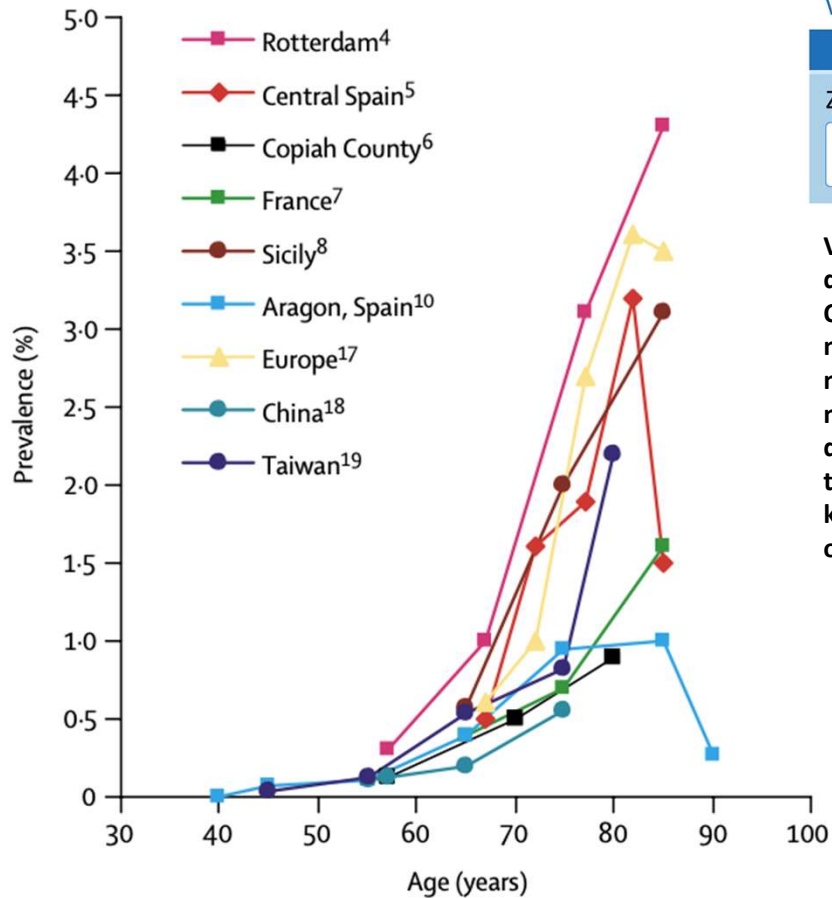
DBS



Duodopa



## Toekomstige situatie | Stijgende Zorgvraag



Volksgezondheidszorg.info

Home Onderwerpen Direct naar Verantwoording Over deze site Veelgestelde vragen English

### Ziekte van Parkinson

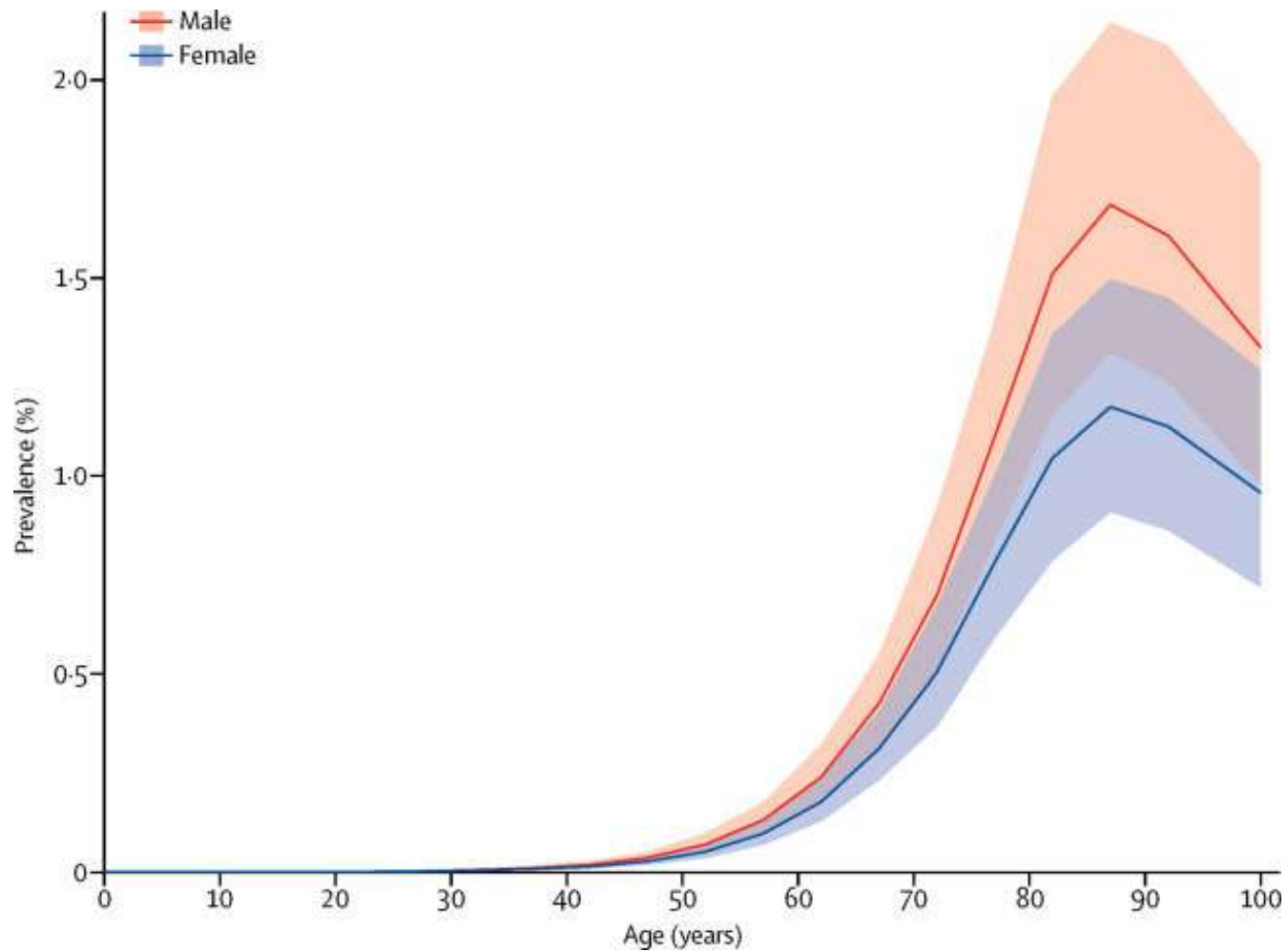
- Cijfers & Context**  
Meer mannen dan vrouwen met parkinsonisme
- Regionaal & Internationaal**  
Regionale verschillen sterfte ziekten zenuwstelsel
- Kosten**  
Uitgaven aan zorg 204 miljoen euro in 2017
- Preventie & Zorg**  
1.720 ziekenhuisopnamen voor parkinsonisme

### Verwachte stijging aantal mensen met ziekte van Parkinson door alleen demografie

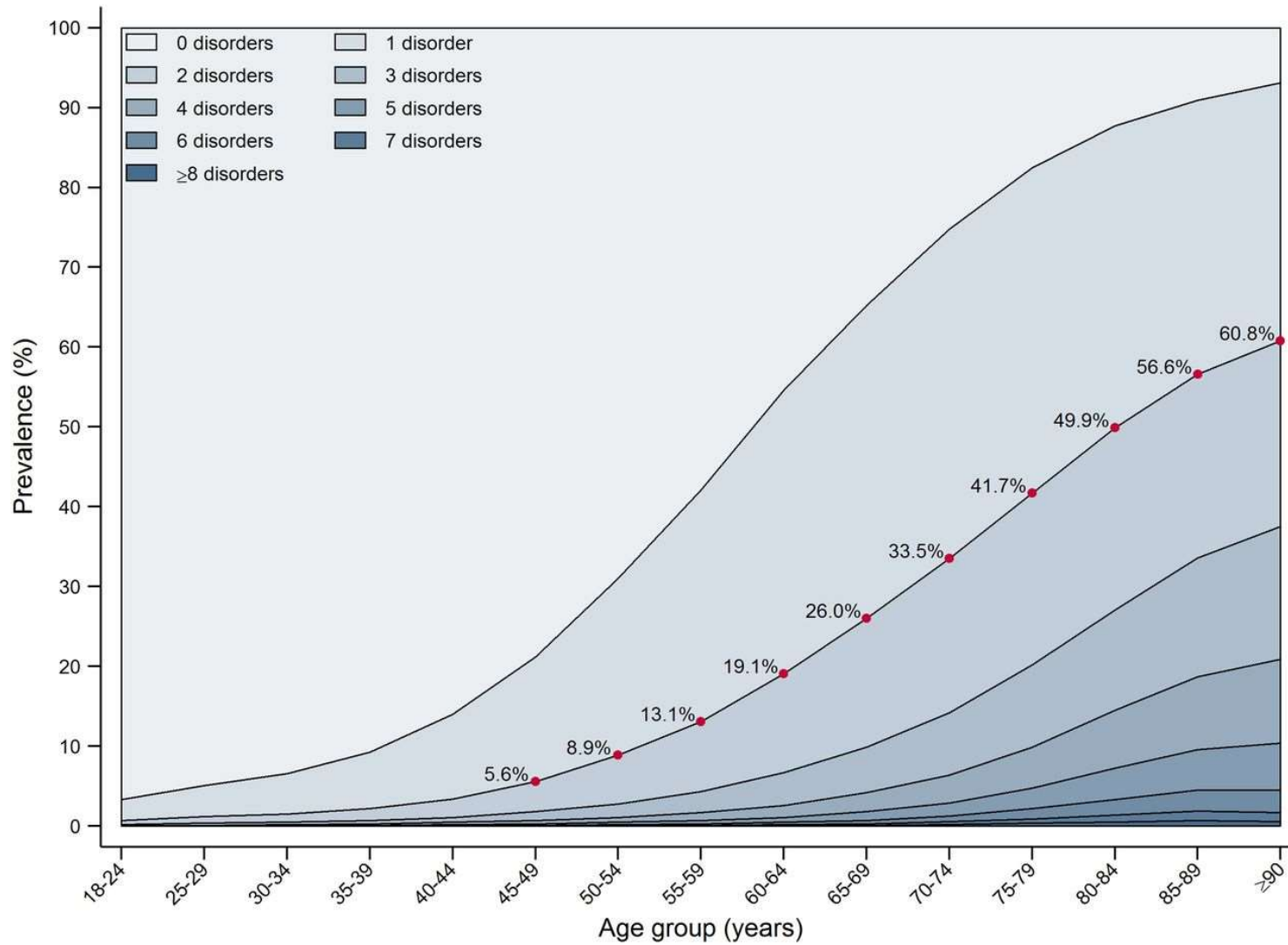
Op basis van uitsluitend demografische ontwikkelingen zal het absoluut aantal mensen met de ziekte van Parkinson (jaarprevalentie) in de periode 2018-2040 naar verwachting met 56% stijgen. De verwachte stijging bedraagt 60% voor mannen en 51% voor vrouwen. Omdat de ziekte van Parkinson een aandoening is die vooral bij ouderen voorkomt, leidt vergrijzing van de bevolking tot een toename van het aantal mensen met deze aandoening. De toename zal groter of kleiner kunnen zijn door andere (niet-demografische) ontwikkelingen die de kans op het vóórkomen van de ziekte van Parkinson beïnvloeden.



**Adherentiegebied  
LUMC/Alrijne**  
**In 2040: ~ 2.500 PD  
patiënten**

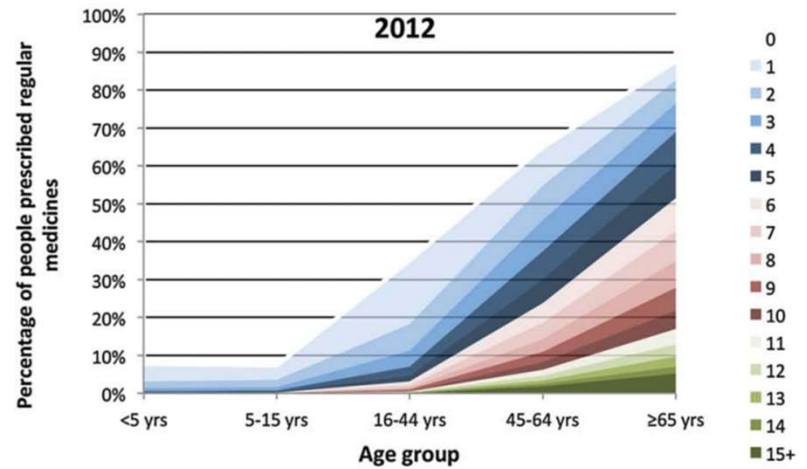
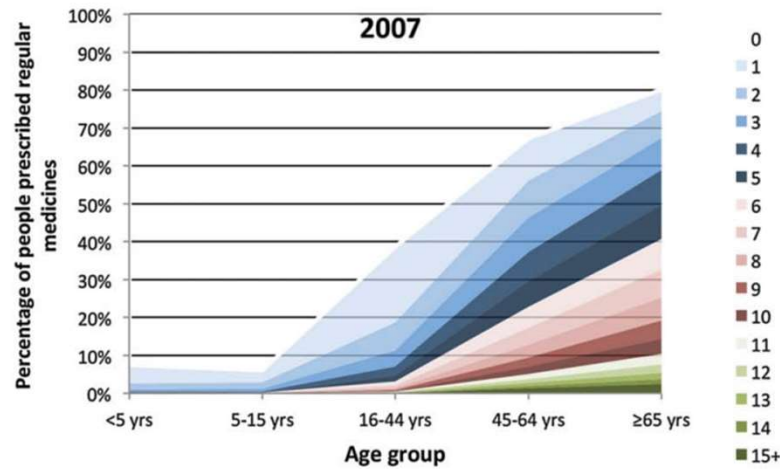
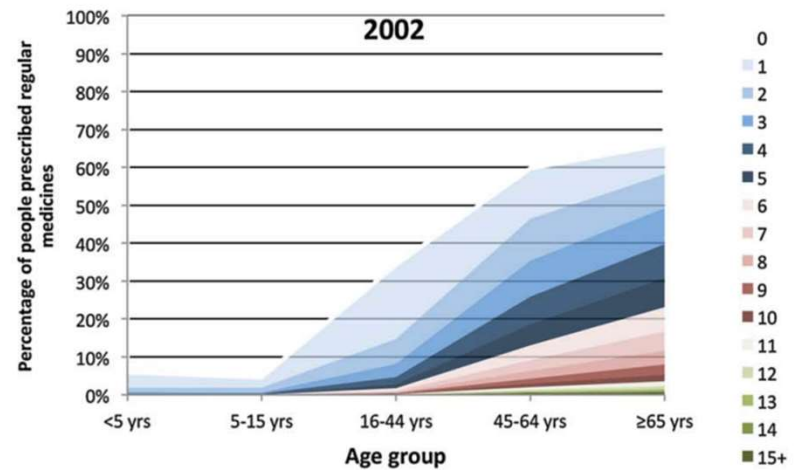
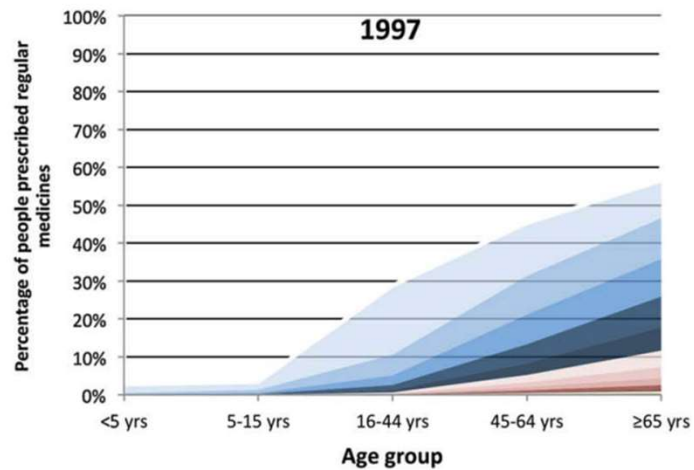


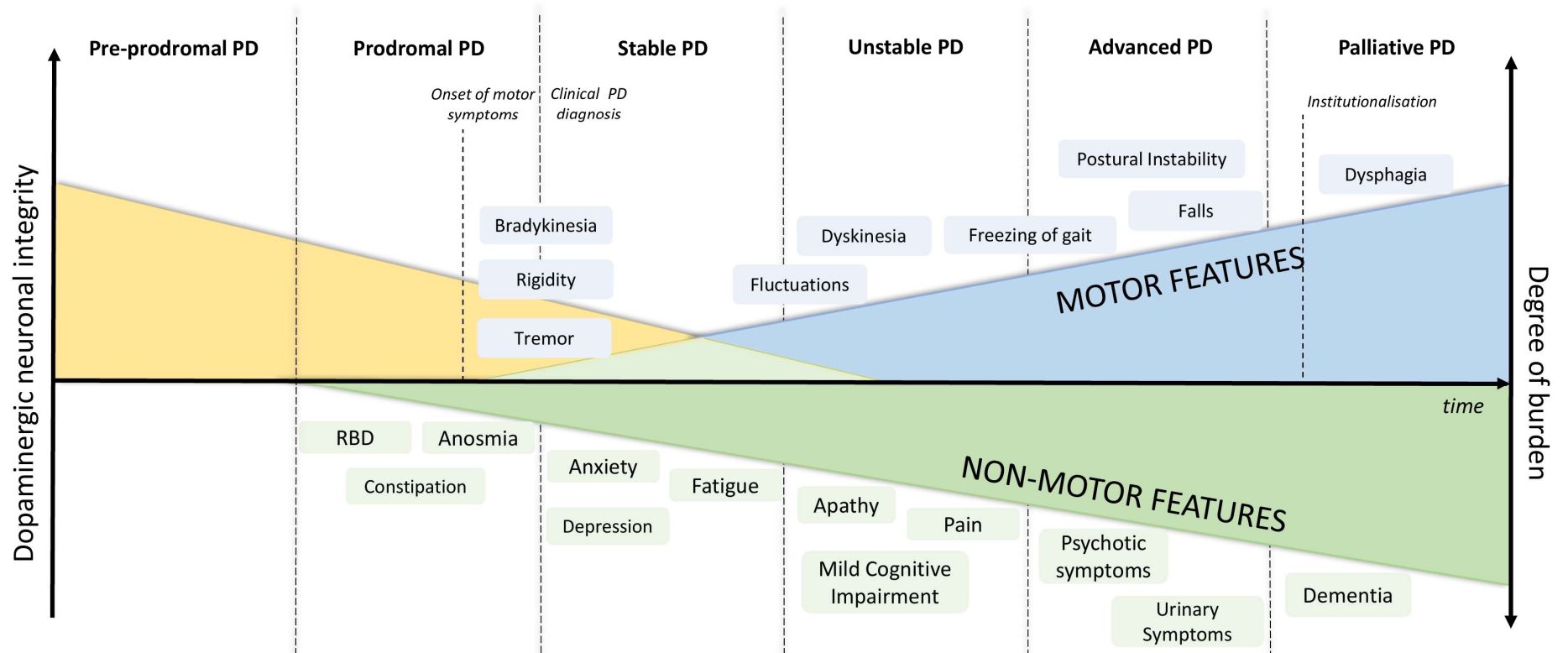
*Lancet Neurol 2018, Dorsey et al.*



*BMJ Open 2016, Lenzi et al.*

Percentage of eligible population by number of regular medicines for the years 1997-2021





## Revalidatie-afdeling voor Parkinson



- Sinds 2017 is tijdelijke opname mogelijk
- Doel van de opname is beter inzicht krijgen in de klachten, het effect van aanpassingen medicatie bekijken en paramedische revalidatie
- De opnameduur is tevoren niet vastgelegd (gem. enkele weken)
- In principe worden patiënten weer naar huis ontslagen



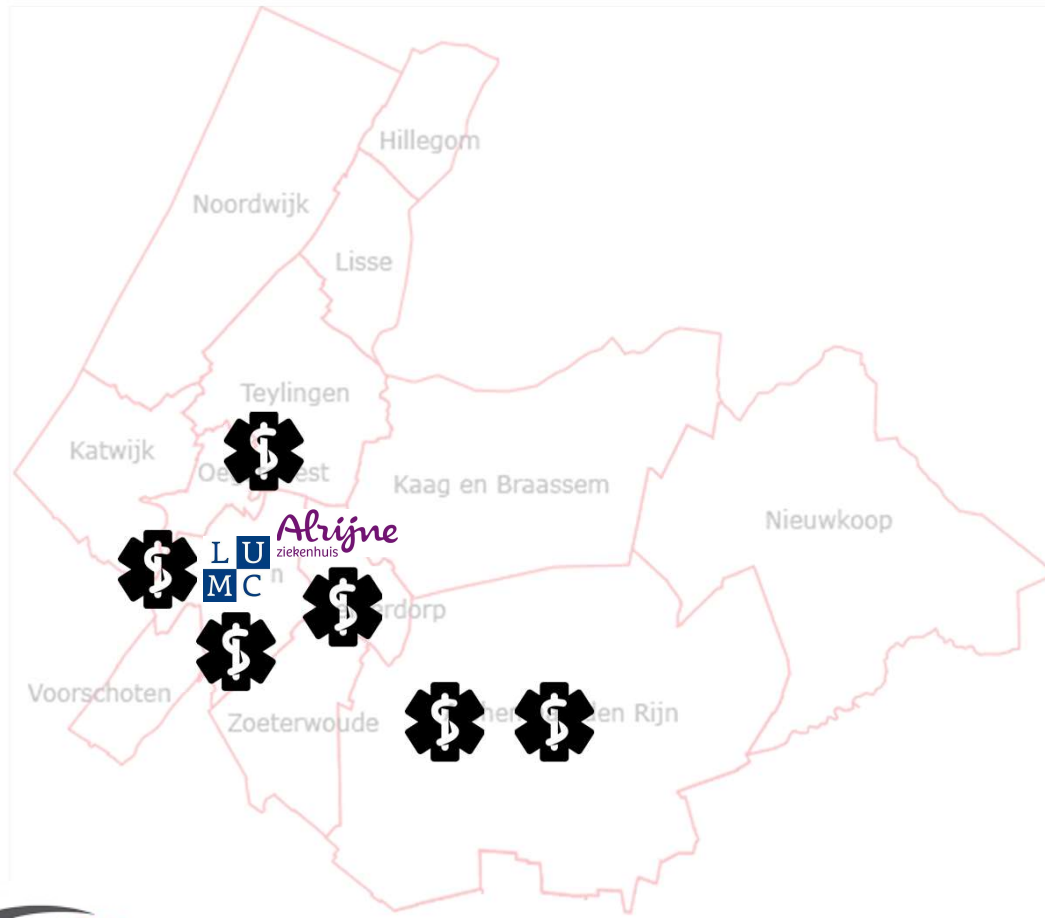
## Samenwerking met verpleeghuizen



Iedere maand is er een patientbespreking met specialisten ouderengeneeskunde uit de 5 regionale zorgorganisaties samen met 2 geriaters uit het Alrijne Ziekenhuis



## Samenwerking met apothekers



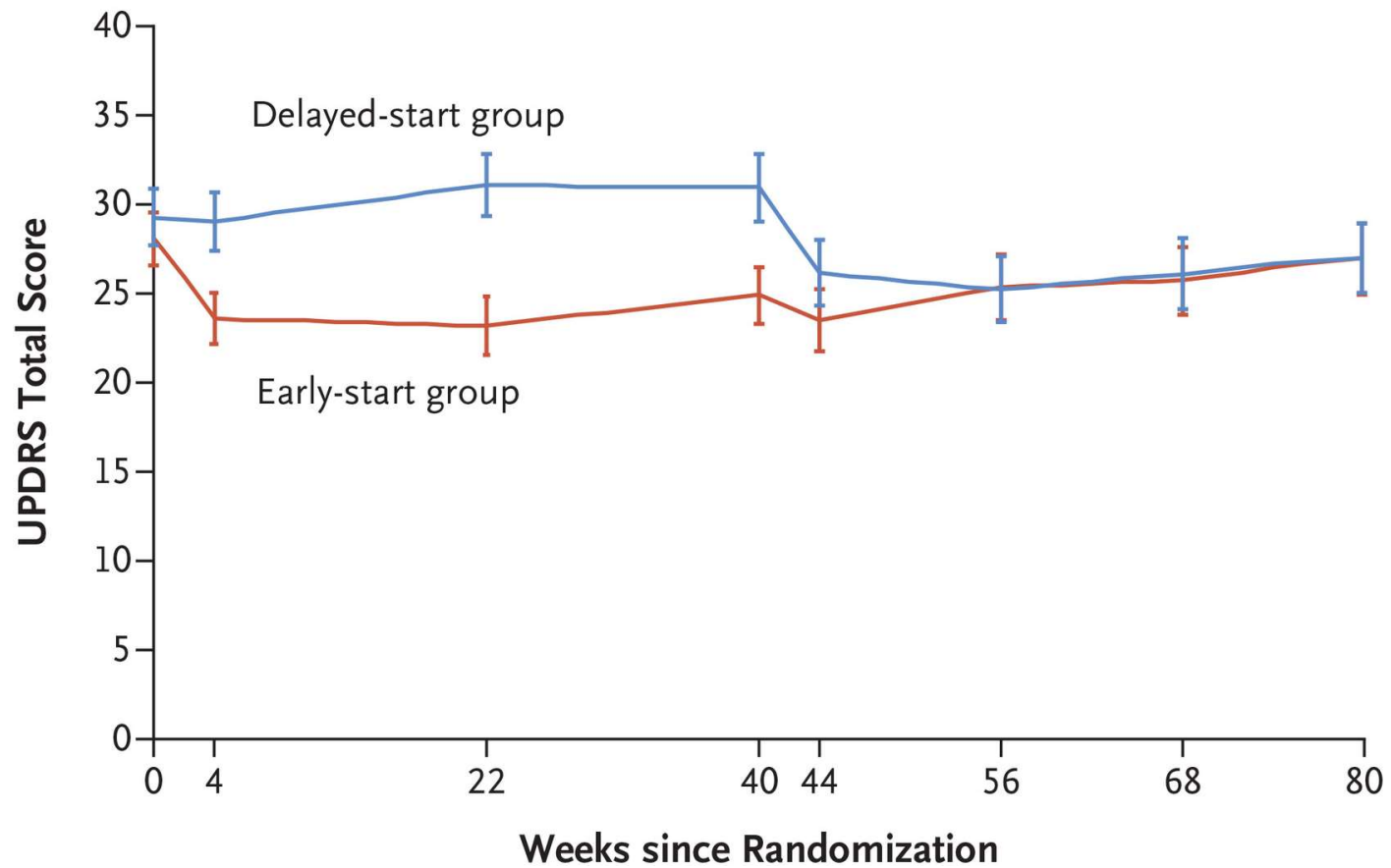
- Er is een nauwe samenwerking met Parkinsonnet zorgverleners
- Inmiddels ook 8 apothekers verbonden aan 5 apotheken
- In 2020 is afgesproken ook met de apothekers patiëntenbesprekingen te houden



***“Kan de ziekte op dit moment geremd worden?”***

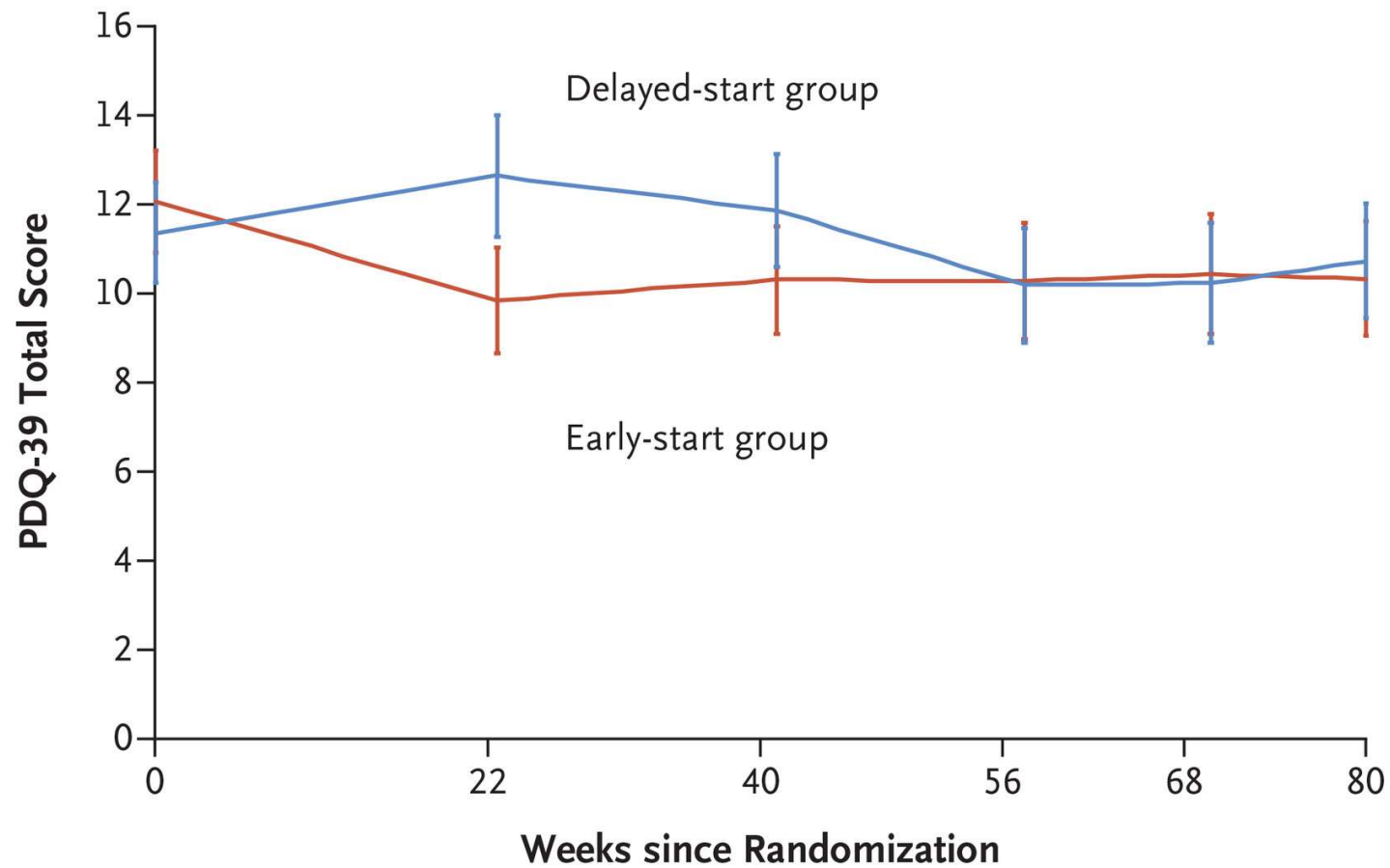
# LEAP

LEVODOPA IN EARLY PARKINSON'S DISEASE



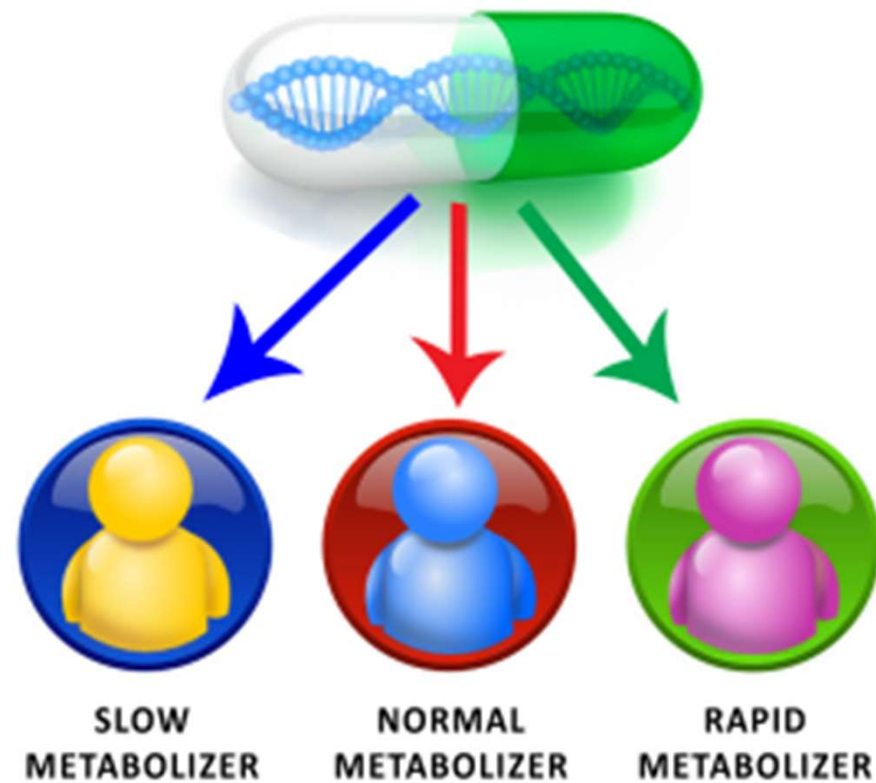
# LEAP

LEVODOPA IN EARLY PARKINSON'S DISEASE



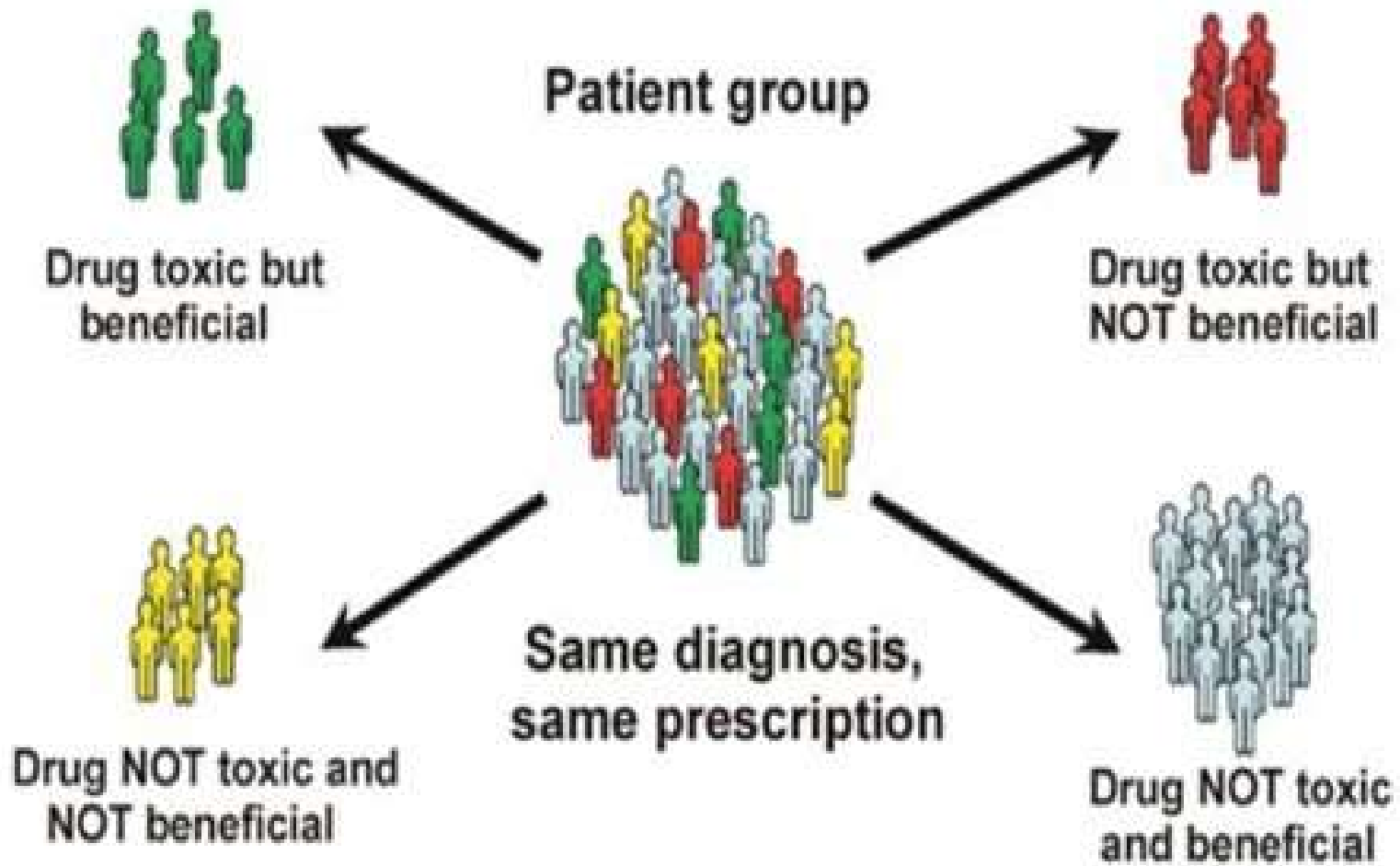


# *Pharmacogenomics*





## *Pharmacogenomics*





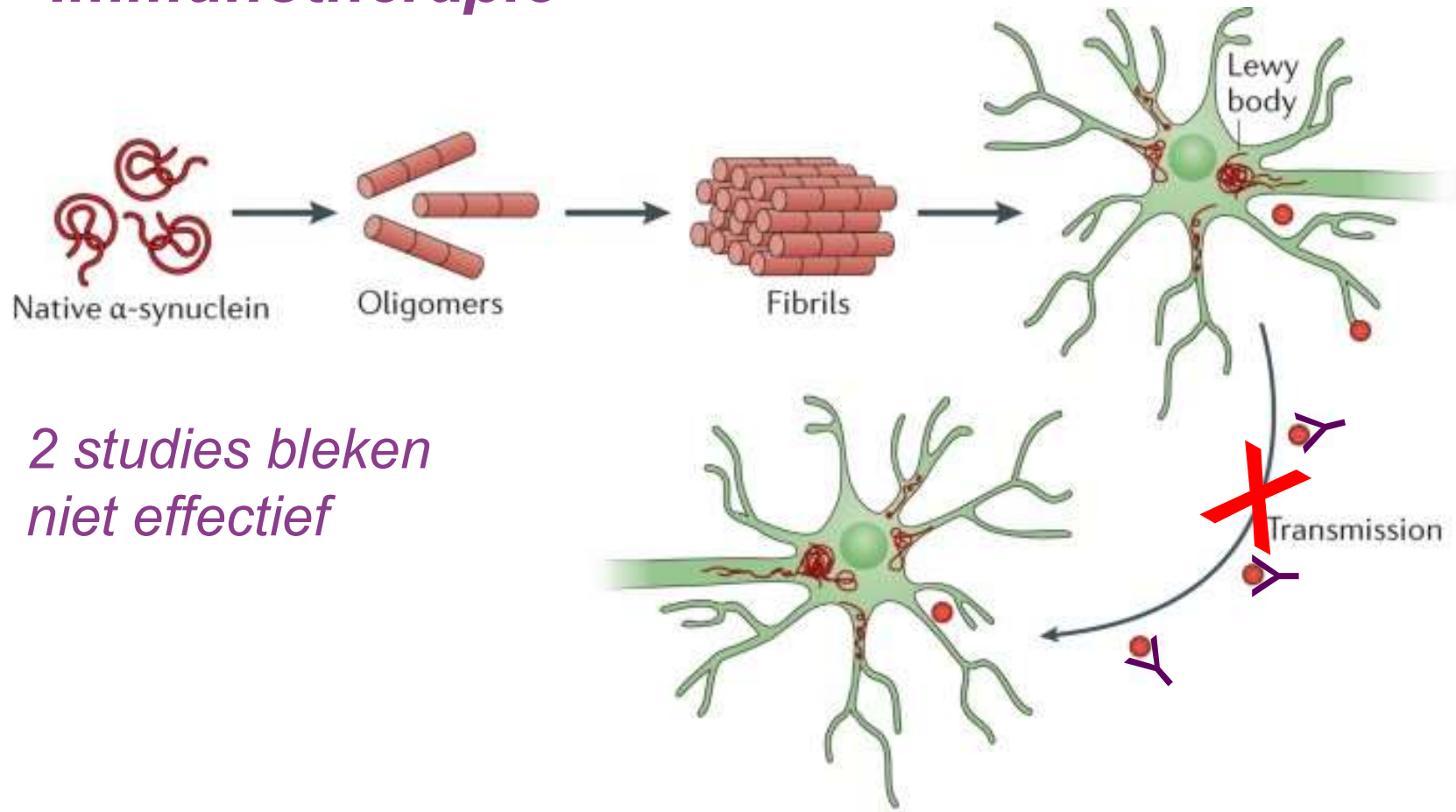
# Highlights from 2021: Looking Toward 2022







## Immunotherapie



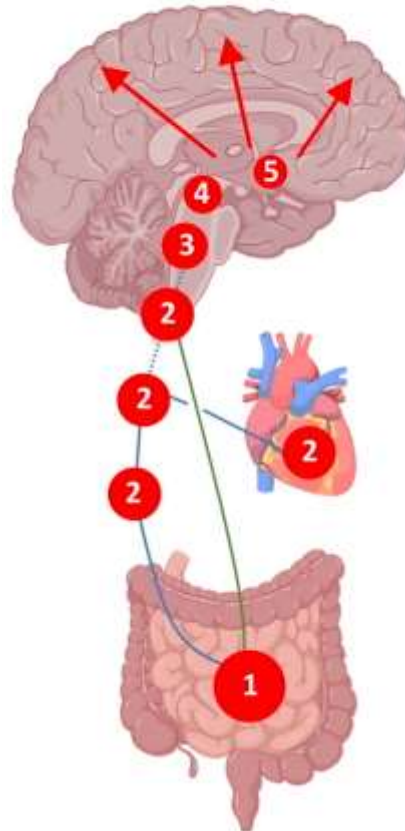
*2 studies bleken  
niet effectief*



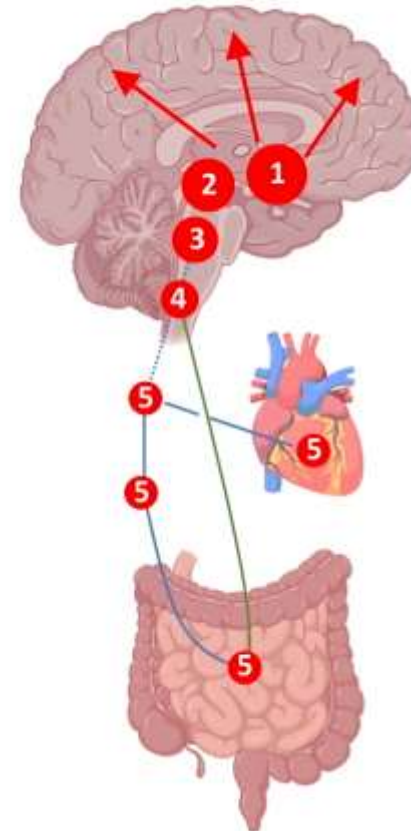
## *Grote verschillen tussen patiënten*



**BODY-FIRST PD**

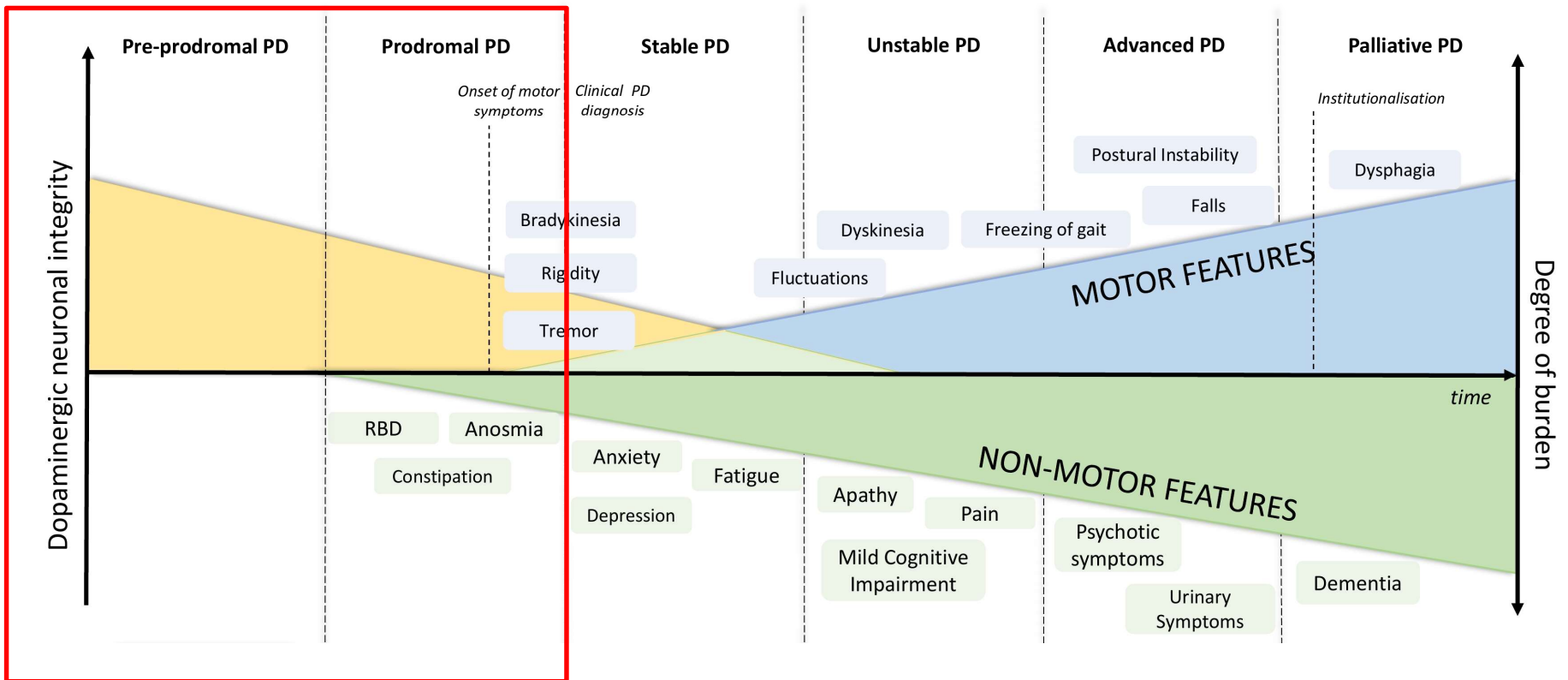


**BRAIN-FIRST PD**



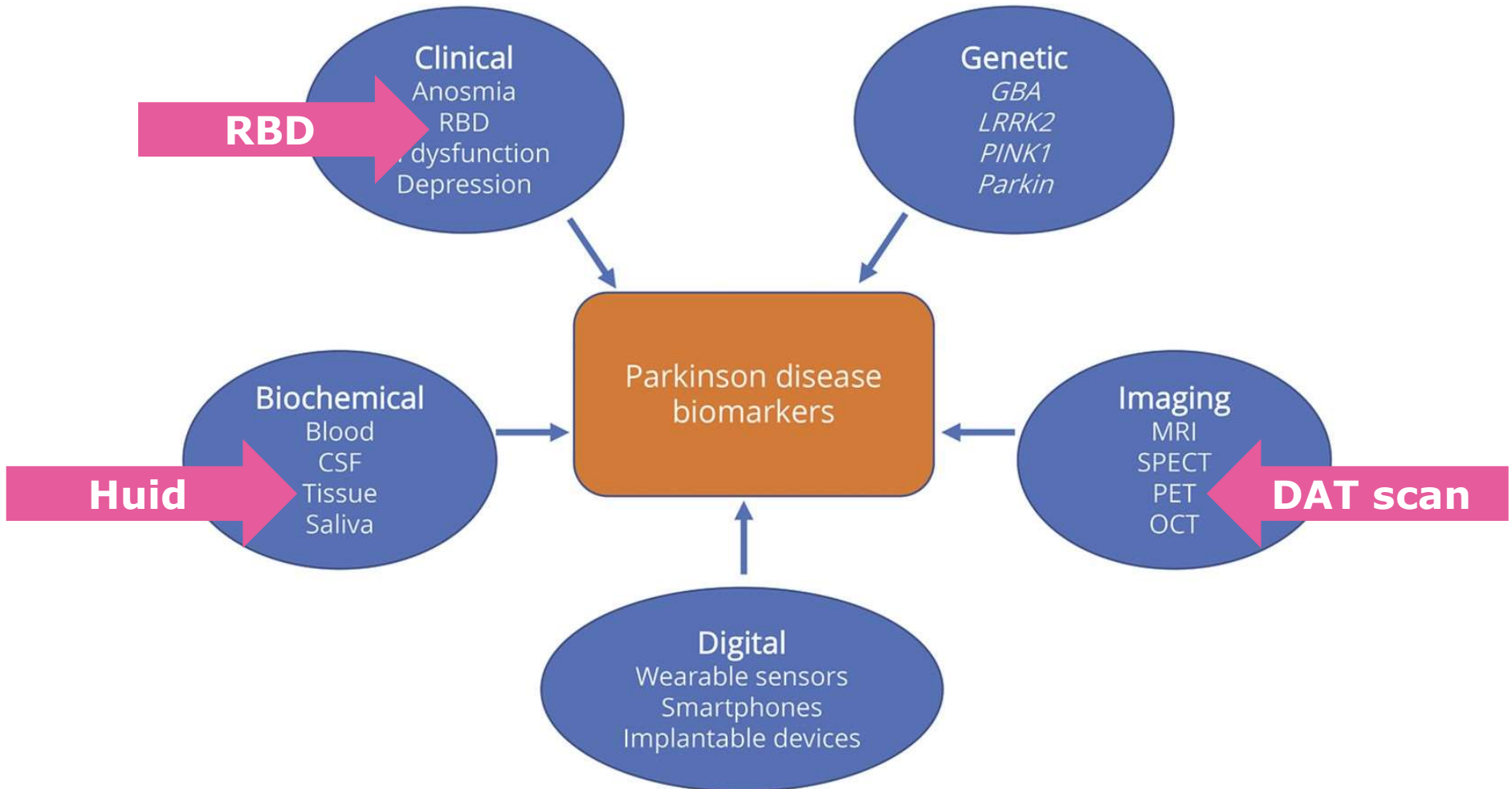


## Fase voor de symptomen





## Fase voor de symptomen





**Bezoek  
1**

**Bezoek  
2**

*obstipatie*

*depressie*

Patient X

*obstipatie*

*depressie*



centrale • databank

# Dank voor uw aandacht

