

Behandling av motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom

KLINISK OVERSIKT

ESPEN DIETRICH

espen.dietrichs@medisin.uio.no

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: førsteutkastet til manuset, planlegging, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Espen Dietrichs er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege og professor. Han er representant for Helse Sør-Øst i referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra AbbVie og NordicInfucare.

GUIDO ALVES

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser

Stavanger universitetssykehus

og

Institutt for kjemi, biovitenskap og miljøteknologi

Universitetet i Stavanger

Forfatterbidrag: planlegging, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Guido Alves er ph.d., spesialist i nevrologi, leder av kompetansetjenesten og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ESPEN BENJAMINSEN

Nevrologisk avdeling

Nordlandssykehuset, Bodø

og

Det helsevitenskapelige fakultet

UiT – Norges arktiske universitet

Forfatterbidrag: planlegging, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Espen Benjaminsen er ph.d., spesialist i nevrologi, overlege og førsteamanuensis. Han er representant for Helse Nord i referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISZTINA KUNSZT JOHANSEN

Nevrologisk avdeling

Akershus universitetssykehus

Forfatterbidrag: planlegging, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Krisztina Kunszt Johansen er ph.d., spesialist i nevrologi og overlege. Hun er representant for Helse Sør-Øst i referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

OLE-BJØRN TYSNES

Nevrologisk avdeling og Neuro-SysMed

Haukeland universitetssjukehus

og

Det medisinske fakultet

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: planlegging, utarbeiding, revisjon og godkjenning av manus.

Ole-Bjørn Tysnes er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege og professor. Han er representant for

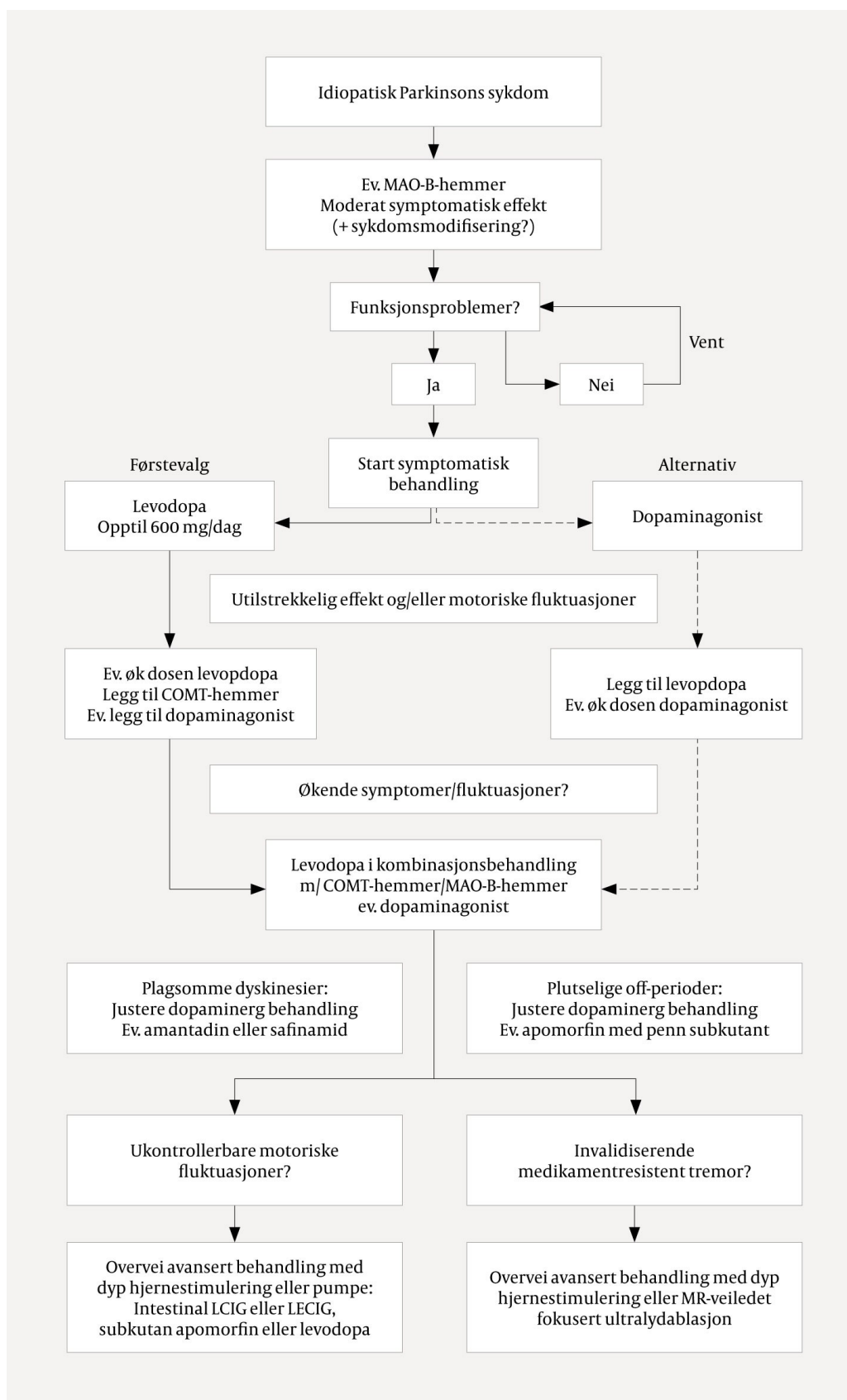
Helse Vest i referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Gjennom de siste årene har nye terapimuligheter og økt kunnskap om gamle metoder ført til endringer i vår behandling av Parkinsons sykdom. Likevel åpner alle tilgjengelige norske og utenlandske terapianbefalinger for ulike og ofte sidestilte alternativer. Basert på de evidensbaserte terapianbefalingene og på våre egne personlige erfaringer og oppfatninger presenterer vi i denne kliniske oversikten et forslag til fremgangsmåte for medisinsk behandling av motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom.

Behandling av Parkinsons sykdom kan være komplisert. Det finnes mange forskjellige alternativer, og det kan være vanskelig å velge hvordan man skal behandle hver enkelt pasient. Referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser har publisert en norsk terapianbefaling, men denne ble sist oppdatert i 2014 (1). I løpet av de siste årene har det kommet mange nye preparater og behandlingsmetoder, og kunnskapen om positive og negative effekter av både nye og gamle behandlinger har økt.

Nye evidensbaserte terapianbefalinger for Parkinsons sykdom er i løpet av de siste årene blitt utarbeidet blant annet i Tyskland, Sverige og Storbritannia (2–4). I disse redegjør man grundig for de forskjellige behandlingsmulighetene og deres vitenskapelige dokumentasjon, men samtidig åpner man for en rekke ulike og ofte sidestilte alternativer – også der vi mener at det på klinisk grunnlag er gode grunner for å velge ett alternativ fremfor et annet. Mange aktuelle behandlinger har en godt dokumentert effekt sammenlignet med placebo, men det finnes få gode studier der man sammenligner ulike behandlingsalternativer. Dette er problemstillinger som per i dag ikke kan løses gjennom evidensbaserte anbefalinger, men som kan drøftes i konsensusbaserte arbeider. Basert på de evidensbaserte terapianbefalingene og på våre egne kliniske erfaringer, presenterer vi her en ny konsensusbasert veiledning for valg av behandling av motoriske symptomer gjennom ulike stadier av Parkinsons sykdom (figur 1).



Figur 1 Vårt forslag til behandling av motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom. COMT = katekol-O-metyltransferase, LCIG = levodopa/karbidopa-intestinalgel, LECIG = levodopa/entakapon/karbidopa-intestinalgel, MAO-B = monoaminoksidase B. Off-periode er en periode med dårlig medikamenteffekt og økende parkinsonistiske symptomer/uttalt tilstivning.

Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en nevrodegenerativ sykdom med motoriske symptomer i form av hypokinesi/bradykinesi sammen med rigiditet og/eller hviletremor (5). Mange pasienter har også ulike ikke-motoriske symptomer, slik som søvnproblemer, autonome forstyrrelser, utmattelse/fatigue, smerte, depresjon, kognitiv affeksjon og andre (6). Tap av dopaminerge hjerneceller i substantia nigra er vesentlig for utviklingen av motoriske symptomer. Dopaminerge preparater står derfor sentralt i behandlingen av motoriske symptomer, og de kan i en viss grad også hjelpe på ikke-motoriske plager.

Vårt behandlingsforslag gjelder for idiopatisk Parkinsons sykdom. Dette er den klart vanligste formen for parkinsonisme, og som regel kan diagnosen stilles med ganske stor sikkerhet (5). I noen tilfeller kan det være vanskelig å skille Parkinsons sykdom fra andre, sjeldnere former for nevrodegenerativ parkinsonisme (7). Et symmetrisk sykdomsbilde uten tremor samt tidlig oppstått falltendens, kognitiv svikt og uttalte autonome forstyrrelser er «røde flagg» der man kan mistenke atypisk parkinsonisme.

Ved disse tilstandene er effekten av dopaminerg behandling vanligvis langt dårligere enn ved idiopatisk Parkinsons sykdom. Responsen på dopaminerge legemidler vil derfor gi viktig tilleggsinformasjon til selve diagnostikken, og det kan da være nødvendig allerede på et tidlig tidspunkt å trappe opp behandling med levodopa til høyere doser enn det som er beskrevet i algoritmen for idiopatisk Parkinsons sykdom. I tvilstilfeller kan det være behov for å behandle med døgndoser av levodopa på 600–800 mg i flere måneder for å teste medikamentrespons.

Initial behandling

Vi har ingen behandling som med sikkerhet kan bremse sykdomsutviklingen. En dobbeltblindet norsk-dansk undersøkelse (8) og enkelte andre studier har gitt holdepunkter for at monoaminoksidase B-hemmere (MAO-B-hemmere) har en viss sykdomsmodifiserende effekt, men tolkningen av resultatene er omstridt. MAO-B-hemmere har imidlertid en symptomlindrende effekt, siden de hemmer nedbrytningen av dopamin i hjernen og således øker tilgjengelig dopamin i synapsespalten. Selv om effekten er beskjedent, er MAO-B-hemmere (selegilin eller rasagilin) foreslått i alle de evidensbaserte behandlingsanbefalingene som ett av flere sidestilte alternativer hos nydiagnostiserte uten store funksjonsutfall (2–4).

Symptomatisk behandling

Dopaminerge legemidler (levodopa og dopaminagonister) utgjør den mest effektive symptomatiske behandlingen. Vi har ingen holdepunkter for at det er gunstig å utsette behandling, men det har vært knyttet usikkerhet til valget av preparat. Levodopa er utvilsomt den mest potente perorale behandlingen, men de fleste pasienter utvikler motoriske fluktuasjoner over tid (9,10). Flere studier har vist at slike fluktuasjoner opptrer senere hos pasienter som først starter med dopaminagonister og deretter får tillegg av levodopa når effekten av dopaminagonistene alene ikke lenger er tilstrekkelig, sammenlignet med dem som allerede fra starten får levodopa som monoterapi i gradvis økende dose (11). Det har derfor vært vanlig å anbefale dopaminagonister som førstevalg hos yngre pasienter, ettersom det er økt risiko for å utvikle motoriske fluktuasjoner over tid (1,12).

Nå foreslår vi i all hovedsak levodopa som førstevalg ved start av symptomatisk behandling – uansett alder. At vi har endret syn, er det flere grunner til. Levodopa gir raskere og bedre symptomatisk effekt. Hos yngre pasienter er det særlig viktig, for eksempel med tanke på livskvalitet og arbeidsliv. Det er godt dokumentert at risikoen for motoriske fluktuasjoner er svært liten ved døgndoser av levodopa under 600 mg (9).

Bruk av dopaminagonister gir økt risiko for ikke-motoriske bivirkninger som visuelle hallusinasjoner, søvnanfall og impulskontrollforstyrrelser (spillegalskap, handlemani, spiseforstyrrelse, hyperseksualitet). Norske tall viser at oddsratio for å ha impulskontrollforstyrrelse var 7,4 hos parkinsonpasienter som bare brukte dopaminagonister, 4,6 hos dem som brukte levodopa og dopaminagonister i kombinasjonsterapi, og 1,2 hos dem som brukte levodopa i monoterapi (13). Dette gjør at dopaminagonister må brukes med forsiktighet. Pasienter må orienteres om risikoen for impulskontrollforstyrrelse før man starter behandling med en dopaminagonist, og under behandlingen er det viktig å følge opp både pasienter og pårørende med tanke på å avsløre en eventuell reduksjon i impulskontrollen.

Hvis levodopa gir utilstrekkelig symptomatisk effekt, er det ofte nødvendig å øke både totaldosen og antallet daglige tablettinntak. Ved begynnende fluktuasjoner som krever dosering hyppigere enn tre ganger i døgnet, kan det være hensiktsmessig å legge til en katekol-O-metyltransferasehemmer (COMT-hemmer), som entakapon og opikapon, for å øke biotilgjengeligheten av levodopa. Kombinasjonsbehandling med levodopa og dopaminagonister kan være hensiktsmessig for å holde dosen av levodopa lav og motvirke motoriske fluktuasjoner, men igjen er det viktig å være oppmerksom på impulskontrollforstyrrelser og andre ikke-motoriske bivirkninger.

Motoriske fluktuasjoner

Etter en del års behandling med levodopa får mange pasienter motoriske fluktuasjoner i form av doseavhengig forverring (*wearing off*) og dyskinesier. Første tiltak er vanligvis å justere dosen og hyppigheten på dopaminerge medikamenter, eventuelt introdusere kombinasjonsbehandling hvis denne ikke allerede er startet. Ved plagsomme dyskinesier kan noen pasienter ha nytte av amantadin eller safinamid (MAO-B-hemmer, eventuell annen MAO-B-hemmer må derfor seponeres).

Hos noen pasienter kan motoriske fluktuasjoner bli svært plagsomme, for eksempel med raskt inntredende og besværlige tilstivningsperioder (off-perioder). Subkutane injeksjoner med dopaminagonisten apomorfin i en penn virker raskt og kan være et nyttig alternativ. Apomorfin har en litt annen reseptorprofil enn andre dopaminagonister, og risikoen for impulskontrollforstyrrelse er mindre.

Avansert behandling

Etter hvert som Parkinsons sykdom utvikler seg, blir lagringskapasiteten for dopamin i hjernen gradvis dårligere. Det gjør det terapeutiske vinduet for levodopa stadig smalere og øker risikoen for motoriske fluktuasjoner. Hvis disse blir invalidiserende og ikke lenger kan kontrolleres med vanlige parkinsonmedikamenter, bør man vurdere avansert behandling ved hjelp av medisinskteknisk utstyr. Alternativene her er kontinuerlig infusjon av dopaminerge preparater gjennom medikamentpumpe eller nevrokirurgisk behandling med implantasjon av elektroder for dyp hjernestimulering (12).

Fordelen med pumpebehandling er at medikamentet kan tilføres i en helt jevn hastighet, slik at man i stor grad kan unngå svingninger i serumkonsentrasjon og påfølgende motoriske fluktuasjoner. Dopaminagonisten apomorfin kan infunderes subkutan og trenger således ikke noe operativt inngrep. Levodopa kan tilføres kontinuerlig til tynntarmen gjennom en perkutan endoskopisk jejunum-sonde (PEJ-sonde), enten som en intestinalgel med levodopa og dekarboksylasehemmeren karbidopa (LCIG) eller en intestinalgel som i tillegg til levodopa og karbidopa også er tilsatt COMT-hemmeren entakapon (LECIG).

Flere firmaer tester nå også ut levodopa til subkutan infusjon, og slike preparater vil sannsynligvis bli tilgjengelige i Norge i løpet av kort tid (14).

Dyp hjernestimulering er den mest invasive av de avanserte behandlingene, idet elektroder må implanteres i hjernen – vanligvis i nucleus subthalamicus i mesencefalon – og kobles til en impulsgenerator som plasseres subkutant, enten på brystet eller buken. Også denne behandlingen er effektiv mot motoriske fluktuasjoner, og de fleste pasientene kan redusere sin dopaminerge medikasjon postoperativt (15).

Alle formene for avansert behandling virker mot motoriske fluktuasjoner og har således overlappende indikasjon. På grunn av ulik risikoprofil er ikke alle alternativene like aktuelle for alle pasienter. Det finnes egne algoritmer for å vurdere hvilke avanserte behandlinger som egner seg best for hver pasient (12). Der det foreligger flere aktuelle alternativer, er det til slutt pasienten som må velge foretrukket behandlingsmetode.

Sannsynligvis burde flere pasienter få tilbud om avansert behandling enn det som er tilfellet i dag. Men ikke alle pasienter er kandidater for avansert behandling. Både fysisk og psykisk komorbiditet kan medføre kontraindikasjoner, med økt risiko og redusert nytteverdi. For langtkomne pasienter med komplikasjoner og bivirkninger av ulike preparater vil ofte levodopa som monoterapi være det beste alternativet.

Utilstrekkelig tremorsuppresjon

Hos noen pasienter med tremordominant Parkinsons sykdom kan det være vanskelig å oppnå tilstrekkelig tremorsuppresjon med medikamenter. I spesielle tilfeller med invalidiserende tremor kan det være indisert med nevrokirurgisk behandling, som regel dyp hjernestimulering. Elektroder implantert i nucleus subthalamicus kan ha god effekt også på tremor (15). Et alternativ er implantasjon av elektroder til enten ventralis intermedius-kjernen (VIM-kjernen) i thalamus eller til bakre subthalamiske område. Sistnevnte område foretrekkes ofte når indikasjonen for operasjonen er skjelving (16), men stimulering i dette målområdet gir ikke effekt på de andre motoriske symptomene ved Parkinsons sykdom.

MR-veiledet fokusert ultralydablasjon kan lage en permanent lesjon i hjernen for å dempe skjelving (17). Metoden er mest aktuell der det er kontraindikasjoner mot dyp hjernestimulering. Utstyret finnes foreløpig ikke i Norge, og aktuelle pasienter må henvises til utlandet.

Diskusjon

Denne artikkelen representerer vårt forslag til fremgangsmåte for behandling av de motoriske plagene ved Parkinsons sykdom. Men det er viktig å huske at symptomene kan variere betydelig fra pasient til pasient. Derfor er det aller viktigste å behandle hver pasient individuelt, med fokus på hvilke symptomer – motoriske så vel som ikke-motoriske – som gir de største problemene for pasienten selv.

Både på grunn av sykdommens komplekse natur og på grunn av de mange behandlingsmulighetene anbefaler vi at diagnostikk og behandling primært skjer i regi av spesialisthelsetjenesten, men i nært samarbeid med fastlege og andre eventuelle behandlere i primærhelsetjenesten. Det er viktig å huske at det rent medisinske bare er én del av behandlingen. Informasjon, ulike former for sosial og praktisk støtte, trening og en rekke andre tverrfaglige aktiviteter og tiltak er helt sentrale.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser. Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom. <https://helse-stavanger.no/seksjon/NKB/Documents/Nyhetsbulletin/Nyhetsbulletin%202014%20-%20nr.%202.pdf> Lest 12.2.2023.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://dnvp9c1u02095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2013/01/030010_LL_kurzfassung_ips_2016.pdf Lest 12.2.2023.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen, 2016.
4. UK NICE Guideline. Parkinson's disease in adults. www.nice.org.uk/guidance/ng71 Lest 12.2.2023.
5. Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–601. [PubMed][CrossRef]
6. Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T et al. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord* 2011; 26: 65–72. [PubMed][CrossRef]
7. Tysnes OB, Vilming ST. Atypisk parkinsonisme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 2077–80. [PubMed]
8. Larsen JP, Boas J, Erdal JE. Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. *Eur J Neurol* 1999; 6: 539–47. [PubMed][CrossRef]
9. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–508. [PubMed][CrossRef]
10. Bjørnstad A, Forsaa EB, Pedersen KF et al. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: 48–53. [PubMed][CrossRef]
11. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–91. [PubMed][CrossRef]
12. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 378–85. [PubMed][CrossRef]
13. Erga AH, Alves G, Larsen JP et al. Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease: The Norwegian ParkWest Study. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: 183–91. [PubMed][CrossRef]
14. Giladi N, Gurevich T, Djaldetti R et al. NDO612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in patients with Parkinson's disease and motor response fluctuations: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; 91: 139–45. [PubMed][CrossRef]
15. Bjerknes S, Toft M, Brandt R et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: 5-year extension study of a randomized trial. *Mov Disord Clin Pract (Hoboken)* 2021; 9: 48–59. [PubMed][CrossRef]
16. Kvernmo N, Konglund AE, Reich MM et al. Deep brain stimulation for arm tremor. *Ann Neurol* 2022; 91: 585–601. [PubMed][CrossRef]
17. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ et al. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34: 1243–51. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 4. mai 2023. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0804

Mottatt 18.12.2022, første revisjon innsendt 11.1.2023, godkjent 27.2.2023.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. august 2023.