



Vad göra när tabletterna inte ger tillräcklig effekt?

SWEMODIS PARKINSONMÖTE 13–14 OKTOBER

Den 13–14 oktober anordnades det tredje årliga utbildningsmötet under rubriken "Behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas", som fokuserar på möjliga åtgärder då tablettbehandling inte längre är tillräcklig. Under mötet samlades neurologer, geriatriker och parkinsonsjuksköterskor för inhämtning av ny kunskap och utbyte av erfarenheter. Här sammanfattas några av de många intressanta föredragen.

Professor Alexander Storch, psykiater och forskare vid universitetet i Dresden, Tyskland, talade om icke-motoriska symtom som fluktuerar mellan motoriska ON- och OFF-perioder. Icke-motoriska symtom som är vanligare eller svårare i OFF är bland annat ångest, trötthet, depression och smärta, medan eufori, mental hyperaktivitet och hallucinationer är vanligare i ON. Man räknar med att omkring var tredje parkinsonspatient drabbas av icke-motoriska fluktuationer.

– Allvarlighetsgraden hos de icke-motoriska symtom som uppträder i OFF varierar; ibland är symtomen svåra, ibland lätta. Det gör det svårt för den drabbade att planera sin dag, och livskvaliteten för dessa patienter är därför ofta sämre än för dem som inte lider av icke-motoriska fluktuationer, förklarade Alexander Storch.

Man har nyligen kunnat visa att icke-motoriska fluktuationer är vanligare bland kvinnor än bland män.¹

Alexander Storch, Dresden universitet





“Icke-motoriska symtom som är vanligare eller svårare i OFF är bland annat ångest, trötthet, depression och smärta, medan eufori, mental hyperaktivitet och hallucinationer är vanligare i ON.”

De icke-motoriska fluktuationerna bedöms alltid i förhållande till de motoriska, men i en studie har professor Storchs forskargrupp undersökt om icke-motoriska fluktuationer även förekommer oberoende av motoriska dito.² I studien användes dagböcker som patienterna fick fylla i varje timme under fem dagar. Resultaten visade att icke-motoriskt OFF förekom under motoriskt ON vid vissa tidpunkter under dagen, och att övergången mellan motoriskt och icke-motoriskt ON respektive OFF inte alltid ägde rum samtidigt. Samtidig övergång skedde för kognitiva symtom som koncentrationsförmåga, minne och inläring, liksom för humörförändringar, medan symtom som trötthet och yrsel verkade vara oberoende av de motoriska fluktuationerna.

I dagsläget vet man mycket lite om sambandet mellan icke-motoriska fluktuationer och fysiologiska förändringar, men åtminstone när det gäller flertalet psykiatriska symtom och humörförändringar verkar de dopaminerga och levodopaberöende mekanismerna (dvs noradrenerga och serotonerga mekanismer) vara likartade dem vid motoriska fluktuationer.

Kunskapen är också mycket begränsad när det gäller behandlingen av icke-motoriska fluktuationer. Den enda placebokontrollerade studie som har genomförts, RECOVER-studien, undersökte effekterna av dopaminagonisten rotigotin på OFF-symtom på morgonen jämfört med placebo.³ Resultaten bekräftar att de dopaminerga mekanismerna är inblandade; rotigotin förbättrade OFF-symtomen, med bäst effekt på psykiatriska symtom.



Sven Pålhagen, Karolinska Universitetssjukhuset

NATIONELLA RIKTLINJER

Sven Pålhagen, neurolog vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, berättade om det svenska Parkinsonregistret. Registret är under uppbyggnad som en del av det svenska Neuroregistret och har utvecklats tillsammans med MS-registret. Arbetet är ett regeringsuppdrag som består av flera olika delar.

En del av uppdraget är att ta fram nationella riktlinjer för Parkinsons sjukdom. I detta arbete har inte bara läkare deltagit utan även sjuksköterskor, sjukgymnaster, hälsoekonomer och representanter för patientföreningar. Det övergri-

pande målet med riktlinjerna är att stärka människors möjlighet att få jämlik och god vård och omsorg.

Riktlinjerna är uppbyggda kring så kallade tillstånds- och åtgärdspar, vilket innebär att man identifierar tillstånd eller problem där det finns behov av vägledning och kopplar dessa till olika åtgärder. Själva riktlinjerna består av rekommendationer som rangordnats på en skala 1–10, där 1–3 ungefärligen motsvarar sådant som ska göras, 4–7 sådant som oftast ska göras men inte är helt nödvändigt och 8–10 är av mer frivillig karaktär. De nationella riktlinjerna publicerades den 1 december i år och finns att ladda ner på Socialstyrelsens hemsida.⁴

Till de viktigaste rekommendationerna i de nya riktlinjerna hör att patienten ska erbjudas återkommande kontrollundersökningar hos läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom minst två gånger per år (prioritet 2), tillgång till parkinsonsjuksköterska (prioritet 2) och omhändertagande av ett multidisciplinärt team (prioritet 3).

Inför eventuellt beslut om avancerad behandling ska patienten erbjudas en behandlingskonferens med deltagare som har kunskap om och erfarenhet av avancerad behandling (prioritet 2). De tre behandlingsalternativ som finns att tillgå är apomorfinpump, Duodopa (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump, kallas även LCIG) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS).

Ett praktiskt problem för vården är att mer än 20 olika indikatorer från riktlinjerna ska läggas in i registret för varje patient, något som tar mycket tid.

– Här måste huvudmannen sätta av resurser för att det ska fungera, sa Sven Pålhagen. Över huvud taget kommer det förbättrade omhändertagandet att bli dyrare på kort sikt, men eftersom kostnaderna för den kommunala omsorgen samtidigt kommer att minska så jämnar det snart ut sig och blir kostnadsneutralt.

I Parkinsonregistret finns ännu så länge 3 217 av landets 17–18 000 patienter registrerade.

”Det övergripande målet med riktlinjerna är att stärka människors möjlighet att få jämlik och god vård och omsorg.”

RÄTT BEHANDLING FÖR RÄTT PATIENT

Dag Nyholm, docent i neurologi vid Uppsala universitet, beskrev vilken typ av avancerad behandling som kan passa för olika grupper av patienter. Han konstaterade att svår demens och frånvaro av fluktuationer (ON-OFF-symtom) är två egenskaper som gör att de avancerade behandlingsalternativen inte kan komma ifråga.

– Den viktigaste indikationen för de två pumpbehandlingarna och DBS är just motoriska fluktuationer med svåra



Dag Nyholm, Uppsala universitet

OFF-perioder under minst 1–2 timmar per dag trots optimerad tablettbehandling. Dessa patienter bör remitteras för bedömning hos en specialist med erfarenhet av alla tre behandlingsalternativen, konstaterade Dag Nyholm.

Till detta kommer en rad olika egenskaper och symtom som behöver beaktas inför valet av behandlingsmetod, exempelvis hur pass invasiva de olika metoderna är. Apomorfinpumpen är minst invasiv och enklast att testa, medan DBS innebär att elektroder opereras in i hjärnan och Duodopa insättning av en sond i tarmen. Vidare påverkas valet av patientens och de närståendes erfarenheter av och förväntningar på behandlingen, och detsamma gäller läkaren och parkinsonsjuksköterskan.⁵ Även ekonomiska faktorer kan påverka valet,⁶ liksom kön – en svensk studie visar till exempel att kvinnor DBS-opereras betydligt mer sällan än män.⁷

När behandlingen bör sättas in är en avvägningsfråga.

– Man bör inte vänta alltför länge med att sätta in avancerad behandling, men man bör heller inte ha för bråttom. Rätt tid för kirurgi är då behovet och de förväntade behandlingstvinsterna överstiger riskerna, sammanfattade Dag Nyholm.

Ett effektivt sätt att mäta graden av motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom är Parkinson Kinetigraph (PKG). Med PKG registreras rörelser via en mätenhet som bärs runt handleden medan man lever sitt liv som vanligt.⁸

NAVIGATE PD – BESLUTSSTÖD FÖR AVANCERAD BEHANDLING

Avslutningsvis diskuterade professor Per Odin från Lunds universitet hur man som läkare fattar beslut om när avancerad behandling bör sättas in och hur man väljer rätt behand-



Per Odin, Lunds universitet

lingsalternativ. Han konstaterade att flera studier har visat att man inte bör vänta alltför länge. EARLYSTIM-studien visade till exempel goda resultat av DBS på patienter med en genomsnittlig ålder på 52 år som haft motoriska fluktuationer i högst tre år,⁹ och en analys av GLORIA-studien visade bättre resultat av behandling med Duodopa för patienter under 60 års ålder med mindre än tio års sjukdomsduration jämfört med äldre patienter som haft sjukdomen under längre tid.¹⁰ Däremot saknas ännu kunskap om effekterna av tidigt insatt behandling hos äldre patienter.

NAVIGATE PD är ett beslutsstöd för läkare i valet av avancerad behandling, när den bör sättas in och hur den ska hanteras.¹¹ Det är ett konsensusdokument där 103 experter från 13 länder deltagit i arbetet med rekommendationerna. Här konstateras att de patienter som kan komma ifråga för avancerad behandling är de som trots bästa möjliga tablettbehandling har mer än 1–2 timmars OFF-tid dagligen eller besvärande dyskinesier. Dessa patienter bör remitteras till en specialist på rörelsesjukdomar med erfarenhet av samtliga tre avancerade behandlingsalternativ.

Experterna har även enats om att information om möjligheten till avancerad behandling bör ges relativt tidigt i sjukdomsskedet, inte minst eftersom det är ett stort beslut som patienten kan behöva tid på sig för att fatta. Informationen behöver också ges i flera steg och på olika sätt, där ett av de mest effektiva och uppskattade är att få träffa andra patienter med erfarenheter av de olika behandlingsalternativen. Det är också viktigt att patienterna har realistiska förväntningar: behandlingen påverkar inte sjukdomsutvecklingen utan bara symtomen, den tar inte bort alla symtom, och inte minst pumparna kräver en del arbete.

När det gäller vilken typ av behandling som kan bli aktuell är det framför allt ålder och kognition som styr valet. Hög ålder talar till förmån för pumpbehandling och kognitiva svårigheter (t.ex. demens) talar emot DBS. Likaså innebär svårare depression att man bör vara försiktig med DBS. Till detta kommer en rad olika symtom och andra faktorer som kan påverka valet, exempelvis förekomst av hallucinationer, impulskontrollstörning och sömnproblem.

– Det finns mycket kvar att göra på det här området. Olika studier har uppskattat att avancerad behandling endast ges till 10–35 procent av de patienter som skulle kunna ha nytta av den, konstaterade Per Odin.

Mötet arrangerades av SWEMODIS och sponsrades av AbbVie, GlobalKinetics, NordicInfu Care, PharmSwed, Sensidose, UCB och Zambon Nigaard Pharma.



HELENA NORDLUND
Text och foto

1. Picillo M et al. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27:89–92.
2. Ossig C et al. Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2016; 6: 597–607.
3. Trenkwalder C et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26:90–99.
4. www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermsochparkinsons-sjukdom.
5. Nijhuis FA et al. Choosing an Advanced Therapy in Parkinson's Disease; is it an Evidence-Based Decision in Current Practice? *J Parkinsons Dis* 2016; 6:533–543.
6. Reddy P et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 205–207.
7. Hamberg K, Hariz GM. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. *BMC Neurol*. 2014; 14:89.
8. Griffiths RI et al. Automated assessment of bradykinesia and dyskinesia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2012; 2:47–55.
9. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–622.
10. Antonini A et al. Efficacy and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with less than 10 years of Parkinson's disease – Interim results from the GLORIA long-term registry. *MDS Congress 2015, Poster 175*.
11. Odin P et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21:1133–1144.