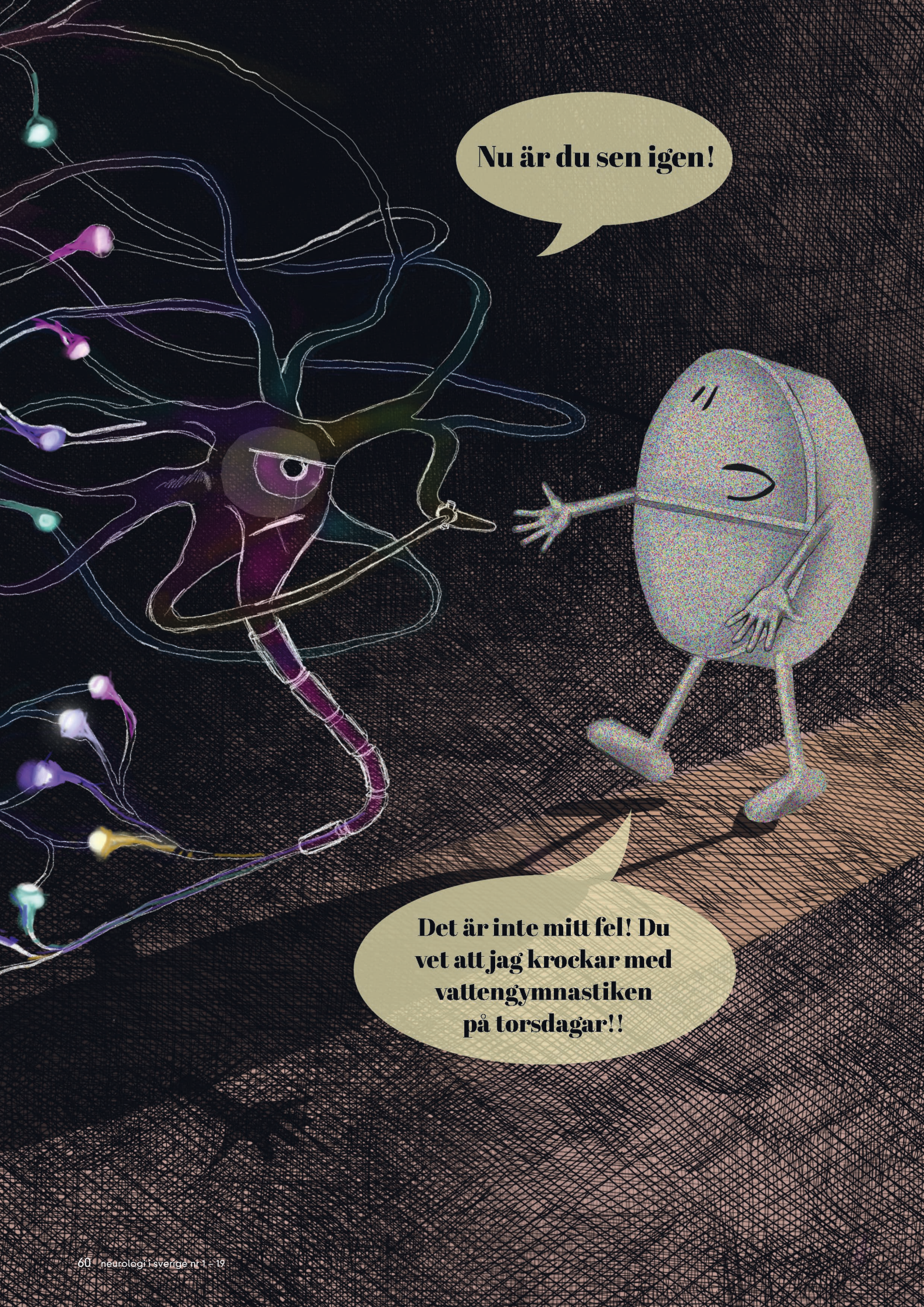




Nu är du sen igen!

**Det är inte mitt fel! Du
vet att jag krokar med
vattengymnastiken
på torsdagar!!**



Följsamhet till medicinering vid Parkinsons sjukdom

– Varför gör inte patienten som jag ordinerar?

Bristande följsamhet till medicinering är ett generellt problem, men är särskilt påtagligt vid läkemedelsbehandling av Parkinsons sjukdom. Detta kan leda till sämre effekt, sämre livskvalitet och ökande sjukvårdskostnader. Läs mer i denna artikel av **Johan Lökk**, professor och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Parkinsons sjukdom har funnits sedan biblisk tid men det var inte förrän på 1800-talets början som sjukdomen beskrevs av engelsmannen och kirurgen James Parkinson och benämndes "the shaking palsy". Franske läkaren Charcot bidrog 60 år senare med att addera fler symtom till sjukdomens karaktär och däri även autonoma symtom. Sjukdomen är inte ovanlig och drabbar ungefär 3 procent av personer över 65 år i befolkningen, vilket gör att det är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Orsaken är trots den långa historien ej känd, men man vet dock att en viss ärftlighet finns i vissa fall av sjukdomen. Man vet dock numera en hel del om sjukdomsprocessen, patogenesen, bland annat med en progressiv död av vissa delar av nervcellerna i basala ganglierna centralt i hjärnan innehållande dopamin-nervceller med signalsubstansen dopamin. Denna minskning av dopaminproduktionen leder till de typiska parkinsonsymtomen och även icke-motoriska symtom, samt så småningom i samband med behandling även komplikationer i form av överrörelser, fluktuationer, dosglapp och "on-off". Behandlingen av Parkinsons sjukdom handlar, som så ofta vid ett bristtillstånd med tillhörande symtom inom medicinska området, om att tillföra bristämnet, i detta fall dopamin, för att lindra symtomen.

Efter det att sjukdomen för 200 år sedan hade karaktiserats fanns egentligen ingen adekvat behandling. Efter ett par decennier introducerades dock behandling med antikolinerga läkemedel som dock har en annan verkningsmekanism än de senare framtagna dopaminerga läkemedlen. Dessa kom för cirka 50 år sedan bland annat genom förtjänstfulla arbeten av den svenska senare Nobelpristagaren Arvid Carlsson. Man insåg då att man måste ge en variant av dopamin – levodopa – som kan passera in i hjärnan till skillnad från rent dopamin som ej passerar blod-hjärn-barriären. Under de därpå följande decennierna togs det fram andra mediciner för att öka produktionen av dopamin (levodopa), minska dess nedbrytning (enzymhämmare) eller imitera dopamin (dopamin-agonister). Allt med syftet att höja dopaminnivåerna i hjärnan och försöka efterlikna det normala toniska flödet av dopamin.

De flesta mediciner mot Parkinsons sjukdom intas som tabletter eller kapslar och innebär ofta administrationstillfällen flera gånger dagligen och dessutom med olika mediciner som gör behandlingen komplex och individuell. De flesta dopaminerga tabletter intas 3–4 gånger/dag men vid progredierande och avancerad sjukdom 6–8 gånger/dag. Det leder ofta till att patienten ibland eller ofta glömmar ta sina mediciner eller tar medicinen på fel tid; följsamheten – adherence – till ordinerad medicinering blir ej bra. Det har då visats att dålig följsamhet, så kallad non-adherence, till medicinering leder till sämre effekt av terapin, sämre livskvalitet och även ökade sjukvårdskostnader. Problem med non-adherence gäller generellt vid behandling av sjukdomar men är särskilt påtaglig vid farmakologisk terapi av Parkinsons sjukdom då sjukdomen är kronisk och progressiv med livsvarig medicinering, som ofta kräver intag av flera preparat, individuellt doserade och tidsatta.

Adherence brukar definieras som den utsträckning som en patient tar mediciner i enlighet med den ordinerade dosen

och intervallerna som sjukvården har förskrivit. Motsatsen – non-adherence – definieras därför som en avvikelse från det rekommenderade intaget i medicinregimen. Detta kan utgöras av både under- och överdosering och till och med missbruk, samt ändring av tidpunkter för intag. Orsakerna till att en patient inte följer eller inte lyckas följa en medicinering kan variera och inkluderar både glömska, bristande effekt, biverkningar, felaktiga förväntningar, bristande information, nedsatt kognition, depression, dåligt socialt stöd, kostnader, samtida andra sjukdomar men också rent fysiska problem såsom stora tabletter, sväljningssvårigheter och polyfarmaci med komplexa medicinscheman av både tider och doser. Deprimerade patienter uppvisar tre gånger lägre adherence, vilket i sin tur kan försämma depressionen. Därför är identifiering av depression viktig särskilt vid Parkinsons sjukdom, som har en hög prevalens av depression. Generellt anses att en suboptimal adherence är kliniskt signifikant om detta sker i mindre än 80 procent av de förskrivna medicineringarna. Konsekvensen för den enskilda patienten vid non-adherence med underdosering medför såväl sämre effekt/mobilitet, nedstämdhet och sämre livskvalitet. Och slutar patienten abrupt ta sina mediciner kan utsättningssyndrom tillstå, så kallad hyperpyrexia, som kan vara potentiellt mycket farligt. Omvänt kan en överdosering innebära att patienten istället kan få överrörelser och neuropsykiatriska komplikationer i form av hallucinos och psykos. Att mäta adherence är en viktig strategi för att kunna bedöma effektivitet av terapi och att det finns olika sätt att göra detta:

METOD	FÖRDELAR	NACKDELAR
Frågeformulär	Egen bedömning	Missad dos rapporteras ej
Biologiska tester	Direkt bedömning av med. i blod/urin	Dyrt, ovanligt
Recepträkning	Ekonomisk beräkning	Bara expedierade med., ej intagna
Medicinräkning	Objektiv, indirekt	Mäter ej missad tidpunkt
Elektronisk mätning	God ref. i kliniska försök	Låg tillgänglighet, dyr

Olika studier visar olika siffror på non-adherence och det beror på hur man definierar begreppet och siffrorna varierar mellan 20–70 procent. Mediciner som intas en gång/dag har visat sig ha 40 procent bättre adherence än intag två gånger/dag. I en studie med elektroniska kalenderkontroller av dosintag på parkinsonpatienter visades att den dagliga adherence var 86 procent, medan adherence till tiderna för dostillfällena, tids-adherence, enbart var 24 procent. Därtill tycks det som att såväl yngre som äldre parkinsonpatienter är mer benägna att uppvisa non-adherence än patienter i medelåldern. I en enkätstudie på 219 parkinsonpatienter angav 52 procent god daglig adherence, med bäst adherence hos dem med endosregim. Det har visat sig att ju fler dostillfällen per dag patienten är ordinerad, desto större är risken att man missar dosen och uppvisar non-adherence. Och generellt är tids-adherence sämre än den dagliga adherence. En helt utebliven dosering är också mer vanlig än intag av extradoser.



”Då levodopa har en relativt kort duration av sin effekt bör levodopa intas flera gånger per dag för att erhålla en jämn nivå.”

Regelbundenheten av medicineringen är viktig i enlighet med tesen om den kontinuerliga dopaminerga stimuleringen som är det normala, fysiologiska förloppet i det område i hjärnan som är engagerat vid Parkinsons sjukdom. Detta medför att en oregelbunden eller utebliven medicinering är helt i strid med konceptet kontinuerlig dopaminerg stimulering eftersom en pulsativ dopaminerg stimulering av de basala ganglierna sannolikt är en av orsakerna till uppkomsten av motorfluktuationer. Kontinuerlig dopaminerg stimulering kan göras på fler sätt med levodopa, som är något av en standardterapi vid Parkinsons sjukdom. Då levodopa har en relativt kort duration av sin effekt bör levodopa intas flera gånger per dag för att erhålla en jämn nivå. I början av sjukdomen kan dock hjärnans nervceller kompensera och buffra för den korta durationen varför intag 3–4 gånger/dagligen räcker. Med tilltagande progression och duration av sjukdomen behövs därför tätare dosstillfällen – superfraktionering – för att erhålla en jämn nivå så att inte fluktuationer i den kliniska bilden uppstår. Individuell profilering både av dos och tidpunkt av levodopa blir viktigare med tilltagande sjukdomsduration. Den nuvarande lägsta tablettstorleken av levodopa om 50 mg kan stundtals ha nytta av de nyligen etablerade mikrotabletter av levodopa om 5 mg. Dessa doseras genom en särskild elektronisk dosa för enkel hantering med ökad möjlighet till finjustering och individualisering av doseringen av levodopa. Depåformuleringar av levodopa med längre duration kan också användas även om inte alltid den teoretiska farmakokinetiken och farmakodynamiken fungerar fullt ut i det kliniska svaret.

Andra, mer långverkande parkinsonspreparat än levodopa, såsom dopaminagonister i form av tabletter eller plåster, eller enzymhämmare som ger förlängd dopaminerg effekt, kan också användas för att minska antalet dosstillfällen och därmed öka adherence. Vid avancerad sjukdom kan man efter noggrann genomgång i vissa fall få möjlighet till avancerad behandling med kontinuerlig dopaminerg stimulering genom kontinuerligt tillförd levodopa via en pump och ett operativt ingrepp. Alternativt kan även kontinuerlig dopaminerg stimulering erhållas genom avancerad pumpbehandling av dopaminagonist via kontinuerlig tillförsel i huden. Den avancerade patienten kan ibland bedömas vara lämplig för operation med elektrostimulering av specifika strukturer i hjärnan, så kallad DBS (deep brain stimulation), för att ge effekt på vissa symtom. Dessa tre avancerade terapier ger alla på olika sätt kontinuerlig dopaminerg stimulering och i de flesta fall en god klinisk effekt.

Trots dessa möjligheter till ett flertal mer eller mindre komplicerade och avancerade terapier vid Parkinsons sjukdom, är det viktigt med de basala åtgärderna för att förbättra adherence även om de enskilt inte alltid medför den efter sökta ökningen av adherence som man förväntar sig.

1. Individualisera och förenkla medicineringen.

2. Förklara betydelsen av medicineringen både för patient och anhöriga.

3. Använd olika hjälpmedel i form av kalendrar, dispenseringsystem, dosetter.

4. Försök att synkronisera medicineringen med eventuella andra mediciner för att minska antalet dispenseringsstillfällen.

5. Om patienten har svårigheter att svälja försök att använda alternativa behandlingar.

6. Utbilda även anhöriga.

7. Använd olika former av tekniska möjligheter för påminnelser.

Med dessa ofta rätt enkla åtgärder torde kanske den inledande frågan ”Varför gör inte patienten som jag ordinerar?” omformuleras till ”Varför ordinerar inte läkaren så att jag kan vara följsam?”



JOHAN LÖKK

Professor, överläkare, Tema Neurologi; Tema Åldrande, Karolinska Universitetssjukhuset/NVS-institutionen, Karolinska Institutet
johan.lokk@sll.se

Illustration: HEDDA GUMPERT