

Nyhetsbulletin

nr. 2/ 2017 årgang 22



**Referansegruppen for
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser,
i samarbeid med NorModis**

www.sus.no/nkb



Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

Stavanger universitetssjukehus

Postboks 8100

4068 Stavanger

ISSN 1892-9699 (trykt utg.) ISSN 1891-8786 (online)



Miljømerket trykksak 241 749 – Erik Tanche Nilssen AS

Leder

I år er det 200 år siden Parkinsons sykdom ble beskrevet første gang. Dette jubileet har blitt behørig markert landet rundt. 2017 markerer også året da Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB) for første gang utgir Nyhetsbulletinen i samarbeid med Normodis - «Norsk forening for Parkinsons sykdom og bevegelsesforstyrrelser», som ble stiftet i 2014. Dette håper vi blir starten på et langsiktig samarbeid mellom NKB og Normodis, som begge ønsker å fremme kunnskap om og behandling av Parkinsons sykdom og andre bevegelsesforstyrrelser i Norge. Du kan lese mer om Normodis i dette nummeret av Nyhetsbulletinen.

De fleste opplever at bevegelsesfeltet er i rivende utvikling. Dette gjelder ikke minst teknologiske fremskritt innen genetikken som gir helt nye diagnostiske muligheter. Samtidig kan det være en utfordring å vite når genetisk testing bør utføres. I denne utgaven presenteres både anbefalinger vedrørende dette ved Parkinsons sykdom, og du kan lese en spennende historie om hvordan «nye genetiske metoder løser gamle mysterier».

Ellers har vi samlet innlegg som tar for seg ulike områder vedrørende Parkinsons sykdom, som MR-diagnostikk, nye behandlingsalgoritmer, kroppsvekt og glaukom. Avslutningsvis omtales «ParkinsonNet i Norge» - et spennende pilotprosjekt som skal øke kunnskap og bedre samhandling mellom ulike yrkesgrupper som behandler personer med Parkinsons sykdom.

Med dette takker jeg alle forfattere og andre bidragsyttere, og ønsker riktig god lesning!

Guido Alves

**Leder, Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser
Stavanger universitetssjukehus**

Nyhetsbulletin



nr. 2 / 2017 årgang 22

Innhold

Leder _____ 3

Oppdatering fra NorModis _____ 5

Når er det aktuelt med genetisk testing ved Parkinsons sykdom? _____ 8

Nye genetiske metoder løser gamle mysterier _____ 10

Strukturell billeddiagnostikk ved Parkinsons sykdom _____ 12

Nye behandlingsveiledninger for Parkinsons sykdom _____ 16

Kroppsvekt ved Parkinsons sykdom _____ 19

Parkinsons sykdom og glaukom _____ 21

Pilotprosjekt ParkinsonNet i Norge _____ 22

Oppdatering fra NorModis

På vegne av styret i NorModis,
Espen Dietrichs, leder



International Parkinson and Movement Disorder Society – MDS – er organisasjonen for alle som er interessert i bevegelsesforstyrrelser. Mange land har egne interesseorganisasjoner for bevegelsesforstyrrelser, slik som Sverige (SweModis) og Danmark (DanModis). I Norge dannet en liten gruppe bevegelsesinteresserte nevrologer på 1990-tallet «Interessegruppen for Parkinsons Sykdom i Norge». Det var denne interessegruppen som startet utgivelsene av Nyhetsbulletinen, og som sammen med de andre skandinaviske organisasjonene gikk sammen om å danne den felles Scandinavian Movement Disorder Society – ScandModis – som ble stiftet i 2008 (under et møte på Holmen i Asker), og som bl.a. arrangerer årlige skandinaviske kongresser.

For noen år siden besluttet «Interessegruppen for Parkinsons Sykdom i Norge» å legge ned seg selv og gå inn for opprettelsen av en åpen organisasjon for alle bevegelsesinteresserte leger og annet helsepersonell i Norge. Denne foreningen ble stiftet 11. mars 2014 under navnet «Norsk forening for Parkinsons sykdom og bevegelsesforstyrrelser» (NorModis), og med Mathias Toft som første leder.

Vi prøver å finne en hensiktsmessig arbeidsform og å definere NorModis fremtidige plass i norsk neurologi. Foreningen har som formål å fremme kunnskap om og behandling av Parkinsons sykdom og andre bevegelsesforstyrrelser, samt å stimulere til både behandlingsorientert og basalfaglig forskning innen alle helsefaglige områder. Vi vil samarbeide med den nasjonale kompetansetjenesten for bevegelsesforstyrrelser (NKB) om utgivelsen av Nyhetsbulletinen, og vi ønsker å arrangere kurs og seminarer (inkludert et fast fagmøte om bevegelsesforstyrrelser på tirsdag kveld under Nevrodagene hvert år), stimulere til forskning, samt å være en aktiv medspiller ved utviklingen av faglige anbefalinger og retningslinjer om diagnostikk og behandling av bevegelsesforstyrrelser. I tillegg ønsker vi å ha et elektronisk nettverk for medlemmene i NorModis, samt en mailingliste for å kunne spre informasjon blant alle som er interessert i bevegelsesforstyrrelser i Norge.

Interesserte som vil melde seg inn i NorModis eller høre mer om foreningen, kan få ytterligere informasjon på våre nettsider eller ta kontakt via e-post:

E-post: Normodis.org@gmail.com

Nettside: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-nevrologisk-forening/Faggrupper/NORMODIS/>

...the first of the ...

...the second of the ...

...the third of the ...

...the fourth of the ...

...the fifth of the ...

...the sixth of the ...

...the seventh of the ...

...the eighth of the ...

...the ninth of the ...

...the tenth of the ...

...the eleventh of the ...

...the twelfth of the ...

...the thirteenth of the ...

...the fourteenth of the ...

...the fifteenth of the ...

...the sixteenth of the ...

...the seventeenth of the ...

...the eighteenth of the ...



Nasjonal
kompetansetjeneste for
bevegelsesforstyrrelser

NORSK DYSTONINETTVERK

NETTVERKSMØTE 19. JANUAR 2018
Radisson Blu Airport Hotel Gardermoen

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB) ønsker i samarbeid med Normodis å invitere fagpersoner som arbeider med dystoni til møte i Norsk dystoninettverk 19. januar 2018, Gardermoen.

Nettverket har som formål å utveksle erfaringer, harmonisere og heve nivået for utredning og behandling av pasienter med dystonier og liknende tilstander i Norge, samt bidra til økt forskningsaktivitet.

Møtet arrangeres i samarbeid med Desitin, Allergan, Medtronic og Boston Scientific.

FOR PROGRAM OG PÅMELDING, SEND E-POST TIL NKB@SUS.NO



Når er det aktuelt med genetisk testing ved Parkinsons sykdom?

Ole-Bjørn Tysnes, avd. sjef, prof. dr.med,
Haukeland universitetssjukehus

Parkinsons sykdom (PS) forekommer med en årlig insidens på ca. 15/100000 [1]. Forekomsten av tilfeller med PS i nær familie er vel 2 ganger høyere hos PS pasienter enn hos kontroller [2]. Monogenetiske tilstander som årsak til PS er sjelden i uselekterte materialer. I ParkVest-studien fant vi ett tilfelle med kjent monogenetisk årsak blant til sammen 200 undersøkte pasienter [2]. Det er gjort flere studier på kumulert genetisk risiko, dvs. hvordan samlede parkinsongener øker risiko for sykdom. Data viser at påvisning av parkinsonrelaterte gener er knyttet til alder ved symptomdebut [3]. Generelt vil en likevel si at risikoen for arvelig sykdom er lav. Hvordan kan det da være aktuelt med genetisk testing?

Genetisk testing er relevant i diagnostisk øyemed for familiemedlemmer med risiko for sykdom, og kan være relevant for å uttale seg om prognose. Ny kunnskap om forhold som kan påvirke risiko for å utvikle sykdom [4-6] er av interesse for personer med PS i nær familie. Billediagnostikk og kliniske faktorer kan bidra til å identifisere personer med særlig risiko. Funn av genetiske risikofaktorer vil ytterligere kunne bidra til å informere om risiko for sykdom. Personer med risiko for sykdommen vil ønske å redusere risiko så mye som mulig.

Det ble i 2013 utarbeidet europeiske retningslinjer for genetisk testing ved PS [7]. Anbefalingen er:

1. Alpha-Syn og LRRK2 kan testes i familier med betydelig opphopning av sykdom slik at autosomal dominant arv er sannsynlig
2. GBA skal bare testes for i populasjoner med opphopning av GBA-mutasjon
3. Parkin, PINK og DJ-1 kan testes for ved flere

tilfeller i familien med debut av PS før fylte 50 eller i enkelttilfeller ved debut før fylte 40

4. Øvrige gener er kun aktuelle ved svært tidlig sykdomsdebut og dersom andre undersøkelser er negative.

Veiledningen ble utarbeidet på et tidspunkt hvor det ikke var mulig å gjennomføre tiltak ved påvist økt risiko for PS. En må spørre seg om testing nå er mer aktuelt enn i 2013, selv om det ikke finnes noen akseptert måte å redusere risiko på.

Generelt kan en si at argumenter for genetisk testing vil være 1) å påvise sikker årsak til sykdommen, 2) muligheter for testing av familiemedlemmer 3) preimplantasjonsdiagnostikk og 4) starte behandlingstiltak så tidlig som mulig, dersom dette finnes. Argumenter mot genetisk testing vil være 1) usikkerhet i hvilken grad enkeltgener bidrar, 2) at genetiske markører gir usikker effekt på tidspunkt for sykdomsutbrudd og 3) retten til ikke å vite.

Ved PS vil en ved påvisning av mutasjon i de kjente genene kunne si at det er stor sannsynlighet for at dette er årsaken til PS, selv om det finnes genvarianter hvor det fortsatt er usikkerhet rundt hvilken grad de bidrar til sykdommen. Problemet er at det ved testing av friske vil foreligge stor usikkerhet vedrørende hva et genetisk funn vil bety. Det er vel kjent at det er inkomplett penetrans ved den vanligste arvelige PS-formen (LRRK2) [8]. Det er ikke engang sikkert at de som har mutasjoner knyttet til PS noensinne vil utvikle sykdommen. Når det foreligger slik usikkerhet faller mye av hensikten med presymptomatisk testing bort. Preimplantasjonsdiagnostikk er aktuelt. Personer som er bærere kan velge å teste om egne barn vil bli bærere av den aktuelle mutasjonen.

Bioteknologilovens § 2A-1 «Genetisk undersøkelse av befruktede egg» omhandler muligheten for preimplantasjonsdiagnostikk. Det er lov å gjennomføre metoden etter bestemte kriterier: «Preimplantasjonsdiagnostikk kan bare tilbys par der en eller begge er bærere av alvorlig monogen eller kromosomal arvelig sykdom». Alvorlige monogenetiske sykdommer er omtalte i underteksten, men det er usikkert om dette kan omfatte risiko for PS. Det er ukjent om metoden noensinne er benyttet ved risiko for PS. Retten til ikke å vite er viktig. Funn av mutasjoner som viser risiko for en sykdom som PS vil føre til bekymring. Dette er en aktuell problemstilling både for pasienter og for friske familiemedlemmer. Så lenge en pasient med PS bare har tilfeller med PS i familien, vil det fortsatt være usikkert om det er vesentlig økt risiko som ved autosomal dominant arv. Straks det foreligger et genetisk resultat, vil det være en visshet. Videre vil presymptomatisk testing være problematisk. En tester ikke bare seg selv, men også andre. Spesielt kan det være vanskelig dersom neste generasjon velger å teste seg. De vil da også automatisk teste tidligere generasjoner hvor det kan være personer som ikke ønsker å vite at de er bærere av den aktuelle mutasjon.

I et nylig publisert arbeid innen amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er det vist at de fleste nevrologer i dette fagfeltet nå vil tilby genetisk testing til ALS-pasienter fra familier med opptreden av sykdommen (nesten alltid autosomal dominant arvegang) [9]. Et flertall vil også etablere tilbud om testing av tilfeller med sporadisk ALS, selv om det da vil foreligge betydelig usikkerhet i hvilken grad testresultatet kan fortelle om risiko for familiemedlemmer. Min konklusjon er at dette er et felt hvor så vel de medisinske muligheter som våre holdninger er i rask utvikling.

Referanser:

1. Alves, G., et al., Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. 80(8): p. 851-7.
2. Gaare, J.J., et al., Familial aggregation of Parkinson's disease may affect progression of motor symptoms and dementia. *Mov Disord*, 2017. 32(2): p. 241-245.
3. Pihlstrom, L. and M. Toft, Cumulative genetic risk and age at onset in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015. 30(12): p. 1712-3.
4. Mittal, S., et al., beta2-Adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*, 2017. 357(6354): p. 891-898.
5. Brakedal, B., et al., Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2017.
6. Brakedal, B., K. Haugarvoll, and C. Tzoulis, Simvastatin is associated with decreased risk of Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2017. 81(2): p. 329-330.
7. Berardelli, A., et al., EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2013. 20(1): p. 16-34.
8. Buhat, D.M. and E.K. Tan, Genetic testing of LRRK2 in Parkinson's disease: is there a clinical role? *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. 20 Suppl 1: p. S54-6.
9. Vajda, A., et al., Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology*, 2017. 88(10): p. 991-999.

Nye genetiske metoder løser gamle mysterier – presis genetisk diagnose etter over førti års utredning

Siri Lynne Rydning, klinisk stipendiat, Institutt for Klinisk medisin, Universitetet i Oslo og lege, Nevrologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus HF, Ullevål.

I 1972 beskrev professorene Rolf Nyberg-Hansen og Sigvald B. Refsum to tvillinger med den sjeldne kombinasjonen av optikusatrofi og progredierende spastisk paraparese fra barneår [1]. I familien var også en annen av de totalt seks søsknene muligens i ferd med å utvikle en lignende sykdom. Etter som tiden har gått har dette søskenet utviklet optikusatrofi og polyneuropati, kun beskjedne pyramidale tegn, men en uttalt cerebellær ataksi, mens de to tvillingene nå har en alvorlig spastisk paraparese kombinert med tilnærmet blindhet og polyneuropati. Et spesielt funn er at de to tvillingene skårer langt over normalområdet på hukommelsestester [2].

Opp gjennom årene har man lett med alle tilgjengelige metoder for å finne årsaken til sykdommen i familien. Ut fra klinisk mistanke ble spesielt arvelig spastisk paraparese (HSP) av type SPG7, eller en mitokondriesykdom vurdert som særlig aktuelle diagnoser. Dette ble imidlertid utelukket. Utelukket ble også en rekke tilstander som Friedreichs ataksi, SPG1, SPG2, SPG3a, SPG4, SPG7, SPG8, SPG15, SPG31, SPG42, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, DRPLA, POLG-mutasjoner, OPA1-mutasjoner, MELAS, MERFF, Fragilt X syndrom, gangliosidose GM1/GM2, SOD1-mutasjoner, CMT1a, diverse metabolske sykdommer, ALD, vitamin E-mangel, karnitinmangel og thiaminmangel.

Da det ble mulig å gjøre heleksomsekvensering av familien ble to sammensatt heterozygote og predikert sykdomsgivende varianter i UCHL1-genet identifisert.

Proteinet UCHL1 er en del av ubiquitin-proteasom-systemet og har en viktig funksjon i reguleringen av nedbrytning av proteiner, særlig i hjernen.

Faktisk angis det at UCHL1 utgjør 5 % av nevronenes cytoplasmiske protein [3]. Dysfunksjon av UCHL1 er påvist både ved andre neurodegenerative sykdommer [4,5] og ved kreftsykdommer [6,7]. Det er beskrevet én familie med typisk Parkinsons sykdom og en variant i UCHL1-genet [8], men dette er ikke gjenfunnet nær 20 år senere og UCHL1 sin rolle i Parkinsons sykdom er fortsatt ikke avklart.

Imidlertid ble det i 2013 beskrevet en familie med homozygote mutasjoner i UCHL1 og et lignende sykdomsbilde som hos våre pasienter, med tidlig startende neurodegenerativ sykdom med optikusatrofi, mer dominert av ataksi enn spastisitet [9]. Etter publikasjon av beskrivelsen av den norske familien² har denne tilstanden fått HSP-benevnelsen SPG79 (OMIM 615491), foreløpig den siste HSP navngitt med SPG-nummer.

Utredningen av pasienter med arvelige bevegelses sykdommer kan være tidkrevende og omfattende. Nyere genetiske metoder i form av dypsekvensering og analyse av genpaneler og hele eksomet har de senere årene økt kunnskapen om genetisk bakgrunn for disse tilstandene betraktelig. Det er nå over 100 forskjellige sykdomsgener kjent for å kunne forårsake HSP og/eller arvelig ataksi [10]. Selv om det fortsatt er mange uløste mysterier blant personer med slike monogene tilstander, så øker andelen med presis diagnose, særlig ettersom analyse av genpaneler har blitt mer tilgjengelige [11,12]. For eksempel analyseres nå hele 240 gener ved genpanel for arvelige bevegelsesforstyrrelser ved Avdeling for Medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus.

I den omtalte familien tok det over 40 år med nitid leting før man omsider kom frem til presis diagnose.

Funnet av dysfunksjon av UCHL1 i denne familien er også et eksempel på hvordan man ved å studere sjeldne monogene former for bevegelsesforstyrrelser kan bidra med kunnskap som også bringer lys over sykdomsmekanismer ved hyppigere tilstander, slik som Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom.

Referanser

1. Nyberg-Hansen, R. & Refsum, S. Spastic paraparesis associated with optic atrophy in monozygotic twins. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 51, 261-263 (1972).
2. Rydning, S. L. et al. Novel UCHL1 mutations reveal new insights into ubiquitin processing. *Hum. Mol. Genet.* 26, 1031-1040, doi:10.1093/hmg/ddw391 (2017).
3. Day, I. N. & Thompson, R. J. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Prog. Neurobiol.* 90, 327-362, doi:10.1016/j.pneurobio.2009.10.020 (2010).
4. Tramutola, A., Di Domenico, F., Barone, E., Perluigi, M. & Butterfield, D. A. It Is All about (U)biqutin: Role of Altered Ubiquitin-Proteasome System and UCHL1 in Alzheimer Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 2756068, doi:10.1155/2016/2756068 (2016).
5. Zhang, M., Cai, F., Zhang, S., Zhang, S. & Song, W. Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCHL1) delays Alzheimer's progression in vivo. *Sci. Rep.* 4, 7298, doi:10.1038/srep07298 (2014).
6. Jara, J. H., Frank, D. D. & Ozdinler, P. H. Could dysregulation of UPS be a common underlying mechanism for cancer and neurodegeneration? Lessons from UCHL1. *Cell Biochem. Biophys.* 67, 45-53, doi:10.1007/s12013-013-9631-7 (2013).
7. Sanchez-Diaz, P. C. et al. Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (UCHL1) is associated with stem-like cancer cell functions in pediatric high-grade glioma. *PLoS One* 12, e0176879, doi:10.1371/journal.pone.0176879 (2017).
8. Leroy, E. et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 395, 451-452, doi:10.1038/26652 (1998).
9. Bilguvar, K. et al. Recessive loss of function of the neuronal ubiquitin hydrolase UCHL1 leads to early-onset progressive neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 3489-3494, doi:10.1073/pnas.1222732110 (2013).
10. Synofzik, M. & Schule, R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov. Disord.* 32, 332-345, doi:10.1002/mds.26944 (2017).
11. Iqbal, Z. et al. Targeted high throughput sequencing in hereditary ataxia and spastic paraplegia. *PLoS One* 12, e0174667, doi:10.1371/journal.pone.0174667 (2017).
12. Morais, S. et al. Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias. *Eur. J. Hum. Genet.*, doi:10.1038/ejhg.2017.124 (2017).

Strukturell billeddiagnostikk ved Parkinsons sykdom

Björg Johanne Warø, lege og stipendiat

St. Olavs Hospital og Institutt for nevromedisin, NTNU, Trondheim

Parkinsons sykdom (PS) er en klinisk diagnose som stilles på bakgrunn av kardinaltegnene bradykinesi samt rigiditet eller tremor, fravær av eksklusjonskriterier og tilstedeværelse av støttekriterier [1]. Viktige differensialdiagnoser til PS er sekundære årsaker til parkinsonisme samt de ulike tilstandene som går under samlebetegnelsen atypisk parkinsonisme. Atypisk parkinsonisme som multisystematrofi (MSA), kortikobasal degenerasjon (CBD) og progressiv supranukleær parese (PSP) diagnostiseres også på bakgrunn av klinikk. Tilstandene kan være utfordrende å skille fra hverandre og fra PS i de tidlige stadier. Tegn på atypisk parkinsonisme, som tidlige fall, symmetriske plager, manglende hviletremor og dårlig respons på levodopa, kan være fraværende i tidlige stadier. Feildiagnostisering forekommer derfor hyppig i startfasen.

Konvensjonell magnetresonanstomografi (MR) av hjernen er som regel ikke nyttig i diagnostiseringen av tidlig PS da undersøkelsen som regel er normal. Ved avansert PS kan man imidlertid finne forandringer i substantia nigra (SN) som volumtap, redusert T2-signal og uklare marginer [2]. Den primære bruken av MR i utredning av PS er imidlertid å utelukke strukturelle årsaker som kan etterligne PS som hjernetumor, normaltrykks-hydrocephalus, eller lakunære infarkter. MR av hjernen kan også være nyttig i tilfeller hvor man mistenker atypisk parkinsonisme. Hos pasienter med MSA-P er forandringene gjerne begrenset til putamen med atrofi, symmetrisk hypointensitet og en hyperintens lateral rand på T2 og T2*-vektede bilder ("putaminal rim sign") [2]. Pasienter med MSA-C har ofte selektiv atrofi av de nedre deler av basis pontis, medulla, de midtre cerebellare pedunkler og cerebellare hemisfærene. Disse endringene kan føre til en korsformet hyperintensitet i pons på aksiale T2-vektede bilder, populært kalt "hot cross

bun sign" [2]. Ved PSP kan man på midtsagittale T1-vektede MR-bilder se det såkalte kolibri/pingvin-tegnet som skyldes selektiv atrofi av tegmentum med relativt velbevart pons, mens på aksiale T1-sekvenser kan man se Mikke Mus-tegnet som igjen skyldes selektiv atrofi av mesencephalon [2]. Ved CBD finnes asymmetrisk parietal og/eller frontal kortikal atrofi, men i motsetning til MSA og PSP, har MR-studier ikke avdekket volum- eller signalforandringer i basalgangliene ved CBD [2]. Allerede i tidlige sykdomsstadier kan MR avdekke asymmetrisk kortikal atrofi ved CBD. Det er imidlertid en diagnostisk utfordring at MR-forandringene ved de øvrige tilstandene gjerne ikke forekommer før et stykke ut i sykdomsforløpet.

De siste årene er det gjort store teknologiske fremskritt med en rekke nye, avanserte MR-teknikker som MR-volumetri, diffusjons-MR, og "ultra-high resolution"-MR (7 Tesla). Ved tradisjonell MR-morfometri har man beregnet volum ved manuelt å tegne "regions of interest" (ROI) for så å kalkulere volumet. En nyere volumetrisk metode er voxel-basert morfometri (VBM) som er en analyseteknikk som foretar voxelvis sammenligning av grå substans mellom grupper. Prosedyren innebærer å "normalisere" MR bildene innen samme stereotaktiske område ved hjelp av automatiske algoritmer. De siste 15 årene er det gjort en rekke VBM-studier av pasienter med PS. Studiene har vist affeksjon av det limbiske system, frontal cortex, temporal cortex og cerebellum. Generaliserbarheten av disse resultatene er imidlertid noe usikker da VBM er utviklet for å analysere store grupper. Generelt har studiene som til nå er utført få studiedeltagere. I tillegg er god matching av studiedeltagere viktig på grunn av stor alders- og kjønnsavhengig variasjon i hjernemorfologi. Bruken av VBM for morfometriske analyser er derfor kontroversiell med muligens begrenset nytteverdi for å karakterisere forskjeller mellom grupper [3].

Diffusjonsvektet- (DWI) og diffusjon tensor- (DTI) MR er teknikker som gjør det mulig å evaluere mikrostrukturen i grå og hvit substans. Nevrontap og gliose i nevrodegenerative lidelser forandrer mikrostrukturen og fører til endret diffusjon og anisotropi målt ved «mean diffusivity» (MD) eller «apparent diffusion coefficients» (ADC) og «fractional anisotropy» (FA). Flere diffusjonsstudier har vist reduserte FA- verdier og økte MD/ADC-verdier i eller rundt SN hos PS-pasienter, men assosiasjon med sykdomsstadium er uklar [4]. Atypisk parkinsonisme, som gruppe, synes å ha økt diffusivitet i corpus callosum, putamen, mesencephalon og cerebellare pedunkler sammenlignet med PS [5].

De siste fem årene er det så smått kommet studier med "ultra-high resolution" MR (7 Tesla MR). De tre viktigste morfologiske forandringene i SN som er funnet hos PS- pasienter er tap av «nigrosome-1 hypersignal», unormale konturer og økt volum [6].

Avanserte MR-teknikker som diffusjons-MR og "ultra-high resolution"-MR er lovende metoder som kan bidra til høyere diagnostisk sikkerhet enn konvensjonell MR ved å avdekke billedmessige korrelat til PS og for å skille idiopatisk PS fra atypisk parkinsonisme. Nye studier er nødvendige for både å verifisere resultater og avklare nytteverdien av de nye teknikkene.

Referanser:

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591–601.
2. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, Morreale RF, Lowe VJ, Peller PJ. Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes. *RadioGraphics.* 2014 Sep;34(5):1273–92.
3. Davatzikos C. Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *NeuroImage.* 2004 Sep;23(1):17–20.
4. Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Neurology. American Academy of Neurology;* 2013 Feb 25;80(9):857–64.
5. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration. BioMed Central;* 2017;6.
6. Lehericy S, Bardin E, Poupon C, Vidailhet M, François C. 7 tesla magnetic resonance imaging: A closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2nd ed. 2014 Oct 12;29(13):1574–81.

Britaject[®] FERDIGFYLT
PENN
apomorfinhydroklorid

MER ON-TID VED PARKINSONS SYKDOM — BEHANDLING AV OFF-PERIODER OM MORGENEN¹

REDUSER FLUKTUASJONENE VED PARKINSON¹



- Det tar 4–12 minutter før den kliniske effekten av Britaject[®] FERDIGFYLT PENN inntreffer²
- 95% reduksjon i OFF-tid ved behandling med apomorfin vs 23% med placebo* ($p < 0.001$)¹
- Flerdose Britaject[®] FERDIGFYLT PENN klar til bruk — krever kun påsetting av kanyle²

Indikasjon: Britaject[®] FERDIGFYLT PENN: til behandling av motoriske fluktuasjoner («on-off»-fenomen) hos pasienter med Parkinsons sykdom som vedvarer til tross for individuelt titrert behandling med levodopa (med en perifer dekarboksylasehemmer) og/eller andre dopaminagonister.²

1. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Subcutaneously Injected Apomorphine for Parkinsonian Off-State Events. Arch Neurol. 2001; 58: 1385-1392

2. Britaject[®] FERDIGFYLT PEN SPC 14.10.2016

* Reduksjon i OFF-tid per pasient

Britaject Britannia Pharmaceuticals Ltd.

Antiparkinsonmiddel.

ATC-nr.: N04B C07

INFUSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 5 mg/ml: 1 ml inneholder: Apomorfinhydroklorid 5 mg, natriummetabisulfitt (E 223), saltsyre (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 10 mg/ml: 1 ml inneholder: Apomorfinhydroklorid 10 mg, natriumbisulfitt (E 222), saltsyre (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: *Infusjonsvæske 5 mg/ml:* Behandling av motoriske fluktasjoner («on-off»-fenomen) hos pasienter med Parkinsons sykdom som ikke blir tilstrekkelig kontrollert av orale antiparkinsonmidler. *Injektionsvæske 10 mg/ml:* Behandling av motoriske fluktasjoner («on-off»-fenomen) hos pasienter med Parkinsons sykdom som vedvarer til tross for individuell titrert behandling med levodopa (med en perifer dekarboksylasehemmer) og/eller andre dopaminagonister. **Dosering:** Utvelgelse av pasienter egnet til injeksjoner eller infusjoner med Britaject. Pasienten skal kunne gjenkjenne hvordan «off»-symptomene debuterer. Vedkommende må være i stand til å injisere legemidlet selv eller ha tilgang til en ansvarlig omsorgsperson som kan injisere pasienten ved behov. Pasienten må vanligvis begynne med domperidon minst 2 dager før behandlingsstart. Domperidon-dosen skal titreres til laveste effektive dose og seponeres så fort som mulig. Før det tas en beslutning om å starte behandling med domperidon og apomorfin skal risikofaktorene for forlengelse av QT-intervallet vurderes nøye. Oppstart av apomorfinbehandling bør foregå i kontrollerte omgivelser ved spesialisert sykehusavdeling. Pasienten bør overvåkes av lege med erfaring i behandling av Parkinsons sykdom (f.eks. nevrolog). Levodopabehandling av pasienten (med eller uten dopaminagonister), bør være optimalisert før igangsetting av behandling med apomorfin. **Infusjonsvæske 5 mg/ml i ferdigfylt sprøyte, til voksne:** Er ment til bruk, uten fortykning, som en kontinuerlig s.c. infusjon vha. en minipumpe og/eller sprøytepumpe. Er ikke ment brukt til intermitterende injeksjoner. **Kontinuerlig infusjon:** Pasienter som har vist god respons i «on»-periodene under den innledende apomorfinbehandling, men som har utilfredsstillende total kontroll ved bruk av intermitterende injeksjoner eller som krever mange og hyppige injeksjoner (>10 pr. dag), kan igangsettes eller overføres til kontinuerlig s.c. infusjon vha. en minipumpe og/eller sprøytepumpe på følgende måte: Beslutningen om hvilken minipumpe og/eller sprøytepumpe som skal brukes og nødvendig dosering avgjøres av lege i overensstemmelse med pasientens særlige behov. **Terskelosen for kontinuerlig infusjon:** Kontinuerlig infusjon startes opp med en hastighet på 1 mg apomorfin (0,2 ml) pr. time og økes deretter daglig i overensstemmelse med individuell respons. Økninger i infusjonshastigheten bør ikke overstige 0,5 mg i intervaller på minst 4 timer. Infusjonsraten pr. time kan variere fra 1-4 mg (0,2-0,8 ml), tilsv. 14-60 µg/kg/time. Infusjonen bør gis i våken tilstand. 24-timers infusjon anbefales ikke, med mindre pasienten opplever alvorlige problemer om natten. Toleranseutvikling synes ikke å forekomme så lenge man har en behandlingsfri periode i minst 4 timer pr. døgn. Infusjonssted skal skiftes hver 12. time. Pasienten må kunne supplere sin kontinuerlige infusjon med intermitterende bolusinfusjoner etter anvisning fra lege. Dosereduksjon av andre dopaminagonister bør vurderes ved kontinuerlig infusjon. **Etablering av behandling:** Doseendringer foretas i overensstemmelse med pasientens respons. Optimal dose er individuell, men når først etablert, fortsetter den å være relativt konstant for hver enkelt pasient. **Forsiktighetsregler ved behandling:** Daglig dose varierer mye fra person til person, vanligvis i området mellom 3-30 mg. Anbefalt total daglig dose bør ikke overstige 100 mg. I kliniske studier har det vanligvis vært mulig å redusere levodopadosen. Effekten varierer betraktelig fra pasient til pasient, og en ev. dosereduksjon skal derfor håndteres med stor nøyaktighet av erfaren lege. Når behandlingen er etablert kan domperidonbehandling gradvis reduseres hos noen pasienter, men vellykket eliminasjon med fravær av oppkast eller hypotensjon sees bare hos noen få. **Injektionsvæske 10 mg/ml i ferdigfylt penn, til voksne:** Er ment til s.c. bruk med regelmessige bolusinjeksjoner. Bestemmelse av terskelose: Hensiktsmessig dose for hver pasient etableres ved trinnsvis dosejusteringer. Følgende skjema foreslås: 1 mg apomorfin (0,1 ml) (tilsv. ca. 15-20 µg/kg) injiseres s.c. under en hypokinetisk periode eller «off»-periode. Pasienten observeres deretter i 30 minutter for motorisk respons. Dersom responsen uteblir eller er utilstrekkelig, kan en ytterligere dose på 2 mg apomorfin (0,2 ml) injiseres s.c. Pasienten observeres deretter for adekvat respons i ytterligere 30 minutter. Dersom motorisk respons fremdeles uteblir eller er utilstrekkelig, kan dosen økes ved trinnsvis injeksjoner (som beskrevet over) med minst 40 minutters mellomrom, inntil tilfredsstillende respons er oppnådd. **Etablering av behandling:** Når hensiktsmessig dose er bestemt, kan det gis 1 enkelt s.c. injeksjon i nedre del av abdomen eller på utsiden av låret, ved første tegn på en «off»-episode. Varierende absorpsjon fra forskjellige injeksjonssteder hos en og samme person kan ikke utelukkes. Følgelig bør pasienten observeres i den påfølgende timen etter injeksjon, for å vurdere kvaliteten på behandlingsresponsen. Doseendringer gjøres i overensstemmelse med pasientens respons. Optimal dose er individuell, men når først etablert, fortsetter den å være relativt konstant for hver enkelt pasient. **Forsiktighetsregler ved behandling:** Daglig dose varierer mye fra person til person, vanligvis i området mellom 3-30 mg. Anbefalt total daglig dose bør ikke overstige 100 mg, og de enkeltvis bolusinjeksjonene bør ikke overstige 10 mg. I kliniske studier har det vanligvis vært mulig å redusere levodopadosen. Effekten varierer betraktelig fra pasient til pasient, og en ev. dosereduksjon skal derfor håndteres med stor nøyaktighet av erfaren lege. Når behandlingen er etablert kan domperidonbehandling gradvis reduseres hos noen pasienter, men vellykket eliminasjon med fravær av oppkast eller hypotensjon sees bare hos noen få. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Kontraindisert. **Nedsatt nyrefunksjon:** Tilsvarer anbefalingene for voksne og eldre. **Barn og ungdom <18 år:** Kontraindisert. **Eldre:** Ekstra forsiktighet anbefales under igangsetting av behandling pga. risiko for postural hypotensjon. **Tilberedning/håndtering:** Se pakningsvedlegget. Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Skal ikke brukes hvis oppløsningen er blitt grønn. Kan klar, fargeløs og partikkelfri oppløsning skal brukes. **Administrering:** Skal ikke administreres i.v. **Infusjonsvæske 5 mg/ml:** Ment til bruk, uten fortykning, som en kontinuerlig s.c. infusjon vha. en minipumpe og/eller sprøytepumpe. Er ikke ment brukt til intermitterende injeksjoner. **Injektionsvæske 10 mg/ml:** Til s.c. bruk med regelmessige bolusinjeksjoner. **Kontraindikasjoner:** Pasienter med respiratorisk depresjon, demens, psykotiske sykdommer eller nedsatt leverfunksjon. Skal ikke gis til pasienter som har en «on»-respons på levodopa og som er preget av alvorlig dyskinesi eller dystoni. Overfølsomhet for innholdstoffene. Barn og ungdom <18 år. **Forsiktighetsregler:** Bør gis med forsiktighet ved renal, pulmonal eller kardiovaskulær sykdom og til personer plaget av kvalme og oppkast. Ekstra forsiktighet anbefales ved behandlingsoppstart hos eldre og/eller svekkede pasienter. Kan gi hypotensjon, og selv etter forbehandling med domperidon, bør forsiktighet utvises ved eksisterende hjertesykdom eller hos pasienter som tar vasoaktive legemidler (f.eks. antihypertensiver), særlig ved eksisterende postural hypotensjon. Siden apomorfin, særlig i høye doser, potensielt kan forlenge QT, skal det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med torsades de pointes. Ved bruk i kombinasjon med domperidon skal risikofaktorene vurderes nøye hos den enkelte pasient. Dette skal gjøres for behandlingsstart samt i løpet av behandlingen. Viktige risikofaktorer er bl.a. alvorlige underliggende hjertelidelser som f.eks. kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt leverfunksjon eller betydelig forstyrrelse i elektrolyttbalansen. Legemidler som muligens påvirker elektrolyttbalansen, CYP3A4-metabolismen eller QT-intervallet bør også vurderes. Det anbefales å kontrollere ev. effekt på QT-intervallet. Det bør tas EKG før behandling med domperidon, i løpet av behandlingens oppstartfase og deretter ved klinisk behov. Pasienten skal få beskjed om å melde fra om mulige hjertesymptomer, som palpitasjoner, synkope eller nesten-synkope. Pasienten skal også melde fra om kliniske endringer som kan gi hypokalemi, som gastroenteritt eller oppstart av diuretisk behandling. Risikofaktorene skal vurderes på nytt ved hver legetime. Apomorfin er forbundet med lokal s.c. påvirkning. Dette kan enkelte ganger reduseres ved å bytte injeksjonssted eller ved bruk av ultralyd på områder med knuter og indurasjon. Anemi og trombocytopeni er rapportert. Det bør tas regelmessige hematologiske prøver, som med levodopa, når det gis samtidig med apomorfin. Forsiktighet bør utvises når apomorfin kombineres med andre legemidler, særlig legemidler med smal terapeutisk bredde. Neuropsykiatriske forstyrrelser kan forverres hos enkelte pasienter, det skal utvises særlig forsiktighet når apomorfin brukes til disse. **Impulskontrollforstyrrelser:** Pasienten bør regelmessig sjekkes for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasient og omsorgsperson bør gøres oppmerksom på at atferdsymptomer ved impulskontrollforstyrrelser, som patologisk spillavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk og kjøpegalskap, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes ved slike symptomer. **Dopamin-dysreguleringsyndrom (DDS):** DDS er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av apomorfin. Pasient og omsorgsperson bør advares mot risikoen for å utvikle DDS før behandlingsstart. **Hjelpestoffer:** Preparatet inneholder natriumbisulfitt/natriummetabisulfitt, som i sjeldne tilfeller kan gi alvorlige allergiske reaksjoner og bronkospasme. **Biljøring og bruk av maskiner:** Apomorfin er forbundet med søvnighet og episoder av plutselig innsovning, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Pasienten skal informeres om dette og oppfordres til å utvise forsiktighet ved biljøring eller bruk av maskiner. Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller en episode av plutselig innsovning skal avstå fra biljøring eller bruk av maskiner. Dosereduksjon eller avslutning av behandling bør vurderes. **Interaksjoner:** Pasienter som utvelges til apomorfinbehandling, behandles sannsynligvis også med andre legemidler. I de innledende fasene av apomorfinbehandling bør pasienten overvåkes for uvanlige bivirkninger eller tegn på potensering av effekt. Neuroleptiske legemidler kan ha antagonisk effekt ved samtidig bruk. Det foreligger også en potensiell interaksjon mellom klozapin og apomorfin, klozapin kan imidlertid også brukes for å redusere symptomer på neuropsykiatriske komplikasjoner. Effekten av apomorfin på plasmakonsentrasjonen av andre legemidler er ikke studert, og forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon med andre legemidler, særlig legemidler med smal terapeutisk bredde. Regelmessige hematologiske prøver bør tas ved samtidig bruk av levodopa. Apomorfin kan potensere antihypertensiv effekt av antihypertensiver og legemidler som påvirker hjertet, selv ved samtidig bruk av domperidon. Det anbefales å unngå administrering av apomorfin sammen med andre legemidler som er kjent for å gi forlenget QT-intervall. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen erfaring med bruk hos gravide. Reproduksjonsstudier på dyr indikerer ingen teratogene effekter, men toksiske doser gitt til drektige rotter kan føre til respirasjonssvikt hos nyfødte. Potensiell risiko for menneske er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet med mindre strengt nødvendig. **Amning:** Ukjent om apomorfin utskilles i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med apomorfin skal avsluttes/avstås fra. **Bivirkninger:** **Svært vanlige (≥1/10):** Hud: Reaksjoner på injeksjonsstedet, særlig ved kontinuerlig bruk, og omfatte s.c. noder, indurasjon, erytem, ømhet og pannikulitt. Andre lokale reaksjoner som irritasjon, kløe, blåmerker og smerter. Psykiske: Hallusinasjoner. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Kvalme og oppkast, særlig ved behandlingsoppstart. Skyldes vanligvis unnlattelse av domperidonbehandling. Luftveier: Gjesping. Neurologiske: Forbigående sedasjon ved hver apomorfin dose ved behandlingsoppstart. Går vanligvis over i løpet av de første ukene. Søvnighet. Svimmelhet/ørhet. Psykiske: Neuropsykiatriske forstyrrelser (inkl. mild forbigående forvirring og visuelle hallusinasjoner). **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymf: Anemi og trombocytopeni. **Hjerte/kar:** Postural hypotensjon, vanligvis forbigående. Hud: Lokalt og mer generelt utslett. Nekrose og ulcerasjoner på injeksjonsstedet. Luftveier: Pustevansker. Neurologiske: Dyskinesier kan induseres under «on»-perioder, alvorlig i noen tilfeller. Forbundet med episoder av plutselig innsovning. **Undersøkelser:** Positiv Coombs prøve. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Blod/lymf: Eosinofili. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner (inkl. anafylaksi og bronkospasme) kan forekomme pga. innholdet av natriumbisulfitt. Ukjent frekvens: Neurologiske: Synkope. Psykiske: Patologisk spillavhengighet, økt libido og hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk og kjøpegalskap, overspising og tvangsmessig spising. Aggresjon, agitasjon. Øvrige: Perifer ødem. **Overdosering/Forgiftning:** Lite klinisk erfaring med apomorfinoverdosering ved s.c. injeksjon og infusjon. **Behandling:** Symptomer på overdosering kan behandles empirisk. Utstrakt oppkast kan behandles med domperidon. Respirasjonsdepresjon kan behandles med nalokson. Hensiktsmessige tiltak som f.eks. heving av fotenden på sengen ved hypotensjon. Bradykardi kan behandles med atropin. **Overdosering/Forgiftning: Egen-skaper:** **Virkningsmekanisme:** Stimulerer D1- og D2-dopaminreseptorer. Hos friske forsøksdyr undertrykkes avfyringshastigheten i nigrostriale celler og ved lave doser reduseres lokomotorisk aktivitet (trolig pga. presynaptisk hemming av endogen dopaminfrisettning). Det antas at motorisk svekkelse ved Parkinsons sykdom medieres via postsynaptiske reseptorer. Denne bifasiske effekten sees også hos mennesker. **Absorpsjon:** Hurtig og fullstendig fra s.c. vev, og korrelerer med den hurtig innsettende kliniske effekten etter 4-12 minutter. **Halveringstid:** Distribusjons t1/2 ca. 5 minutter, eliminerings t1/2 ca. 33 minutter. Den korte varigheten av klinisk virkning (ca. 1 time) forklares ved dets hurtige clearance. **Metabolisme:** Ved glukuronidering og sulfonering av minst 10% av total dose. **Utskillelse:** Via urin.

Sist endret: 08.08.2017 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Basert på SPC godkjent av SLV:

Infusjonsvæske 5 mg/ml: 12.01.2017

Injektionsvæske 10 mg/ml: 14.10.2016

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Britannia Pharmaceuticals Limited; 200 Longwater Avenue; Green Park

Reading, Berkshire; RG2 6GP; Storbritannia

Representant: Grünenthal Norway AS, C.J. Hambros Plass 2 C, 0164 Oslo

SPC kan fås gratis på Grünenthal Norway AS, C.J. Hambros Plass 2 C, 0164 Oslo. Telefon 22 99 60 54

Oppdatert 31. august 2017. Kode: 2017-1-APOGO-0027

Britaject, INFUSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ Byttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
5 mg/ml	5 × 10 ml (ferdigfylt sprøyte) 160657	- -	1005,90	C

Britaject, INFUSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ Byttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
10 mg/ml	5 × 3 ml (ferdigfylt penn) 142977	- -	1562,80	C

¹ Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO.

² Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utsalgspris kan derfor ikke angis.

³ Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.

Britaject[®] FERDIGFYLT PENN
apomorfinhydroklorid

15

2017-9-APOGO-0087

GRÜNENTHAL

Nye behandlingsveiledninger for Parkinsons sykdom

Espen Dietrichs, avdelingssjef, professor dr.med. Neurologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

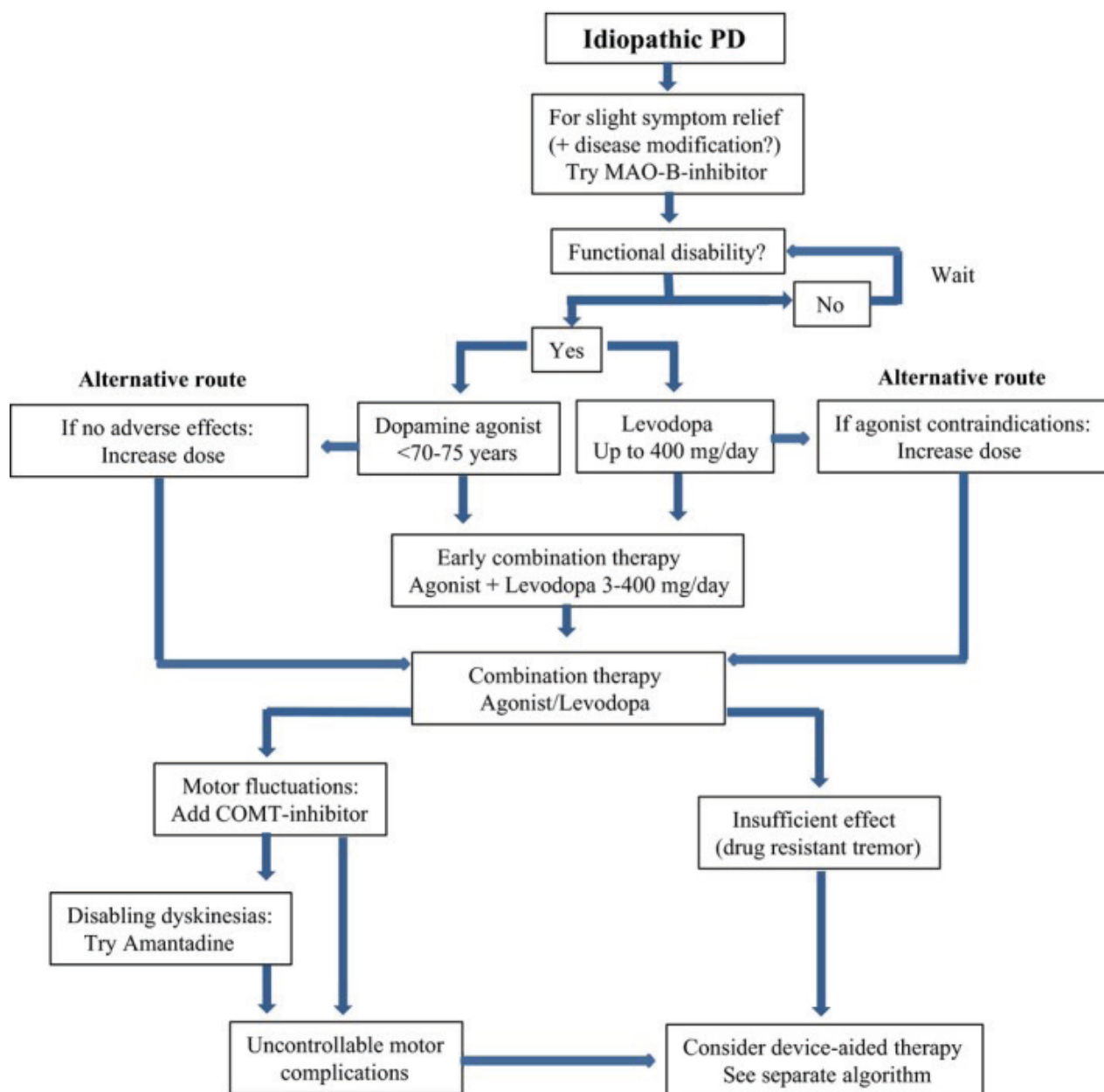
Mange land har publisert behandlingsveiledninger for Parkinsons sykdom. Noen land har gjort systematisk gjennomgang av all tilgjengelig litteratur og laget evidensbaserte veiledninger, men de fleste veiledninger er laget av større eller mindre ekspertpaneler og bygger på konsensus innen disse respektive grupper. Den norske terapianbefalingen er et eksempel på det siste, og nyeste utgave ble publisert i Nyhetsbulletinen i 2014 [1]. Flere andre land utga nye behandlingsanbefalinger mot slutten av 2016, og blant disse er de omfattende, evidensbaserte nasjonale retningslinjene fra Tyskland og Sverige [2, 3].

Mange av de tilgjengelige behandlingsmetodene har god dokumentasjon, men det er svært få studier som har sammenlignet forskjellige behandlingsalternativer. Dette gjelder både for behandlingsstrategi tidlig i sykdomsforløpet og for valg av avansert behandling ved langt kommet Parkinsons sykdom. Sammen med Per Odin som arbeider i Bremerhaven og Lund, har jeg gått gjennom de nye retningslinjene. Med utgangspunkt i de nye tyske og svenske evidensbaserte [2, 3] og de norske og danske [1, 4] konsensusbaserte behandlingsanbefalingene har vi utarbeidet to nye algoritmer for tidlig behandling av motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom, og for valg av avansert behandling for pasienter med motoriske fluktuasjoner. Det er disse to algoritmene som er gjengitt her. Den første algoritmen bygger på den gamle norske algoritmen som tidligere er publisert i Nyhetsbulletinen [1], men er modifisert i henhold til nyere forskningsresultater og oppfatninger. Den andre algoritmen bygger på egne erfaringer og på konsensus i en internasjonal ekspertgruppe der vi begge har vært med. De nye algoritmene er publisert i *Acta Neurologica Scandinavica* [5]. Siden det ikke finnes god dokumentasjon som kan skille mellom

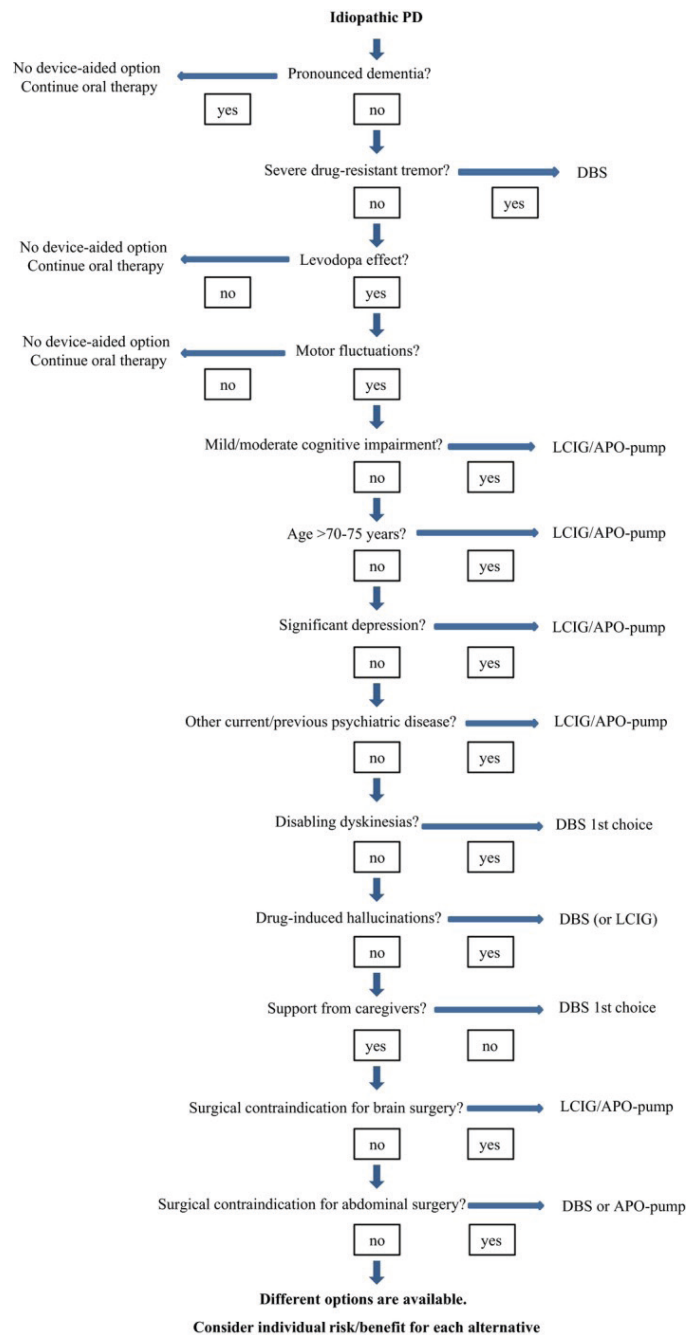
de forskjellige behandlingsalternativene, er også anbefalingene i disse algoritmene basert på våre personlige synspunkter. Så selv om algoritmene bygger på evidensbaserte retningslinjer, har vi foretatt subjektive valg av hvilke behandlinger som blir foretrukket der det finnes flere alternativer [5].

Referanser

1. Referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser. Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom. 6. utgave, 2014. <https://helse-stavanger.no/seksjon/NKB/Documents/Nyhetsbulletin/Nyhetsbulletin%202014%20-%20nr.%202.pdf>
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2016. www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_ips_2016.pdf
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom. Stöd för styrning och ledning. Stockholm, 2016. <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20392/2016-12-1.pdf>
4. DANMODIS. Parkinsons sygdom. Klinisk vejledning. 2nd Edition, 2011. http://neuro.dk/wordpress/wp-content/uploads/2012/09/Parkinsons_sygdom_Klinisk_Vejledning_2011.pdf
5. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neuro Scand.* 2017;136(5):378-385.



Fra Dietrichs & Odin
Acta Neurologica Scandinavica
2017;136(5):378-385



Fra Dietrichs & Odin
 Acta Neurologica Scandinavica
 2017;136(5):378-385

Kroppsvekt ved Parkinson sykdom

Krisztina Kunszt Johansen, overlege, ph.d., Nevrologisk avdeling, Akershus Universitetssykehus

De aller fleste pasienter med Parkinson sykdom (PS) er slanke. Det er uklart om lav kroppsmasseindeks (body mass index, BMI) er en risikofaktor for PS, eller om det er en sekundær forandring ved sykdommen. Når man følger parkinsonpasienter over lengre tid får man klart inntrykk av at vekttap ofte følger sykdomsutviklingen. Flere longitudinelle studier rapporterer liknende observasjoner, og ved langt kommet sykdom er det beskrevet utvikling av såkalt «sarkopent fedme» (når fettvevet dominerer i den slanke kroppsmassen). Det er imidlertid en betydelig variasjon både når det gjelder hvem som rammes, og når vektendringer utvikler seg. Enkelte forteller om vekttap lenge før diagnose-tidspunkt, mens mange merker dette senere, når de har hatt sykdommen en god stund.

Vektøkning ses derimot kun hos relativt få pasienter og er ofte forårsaket av medikament-bivirkning, spesielt ved bruk av dopaminagonister. D₃-reseptor stimulering kan føre til kompulsiv adferd med overspising. Pasienter som har gjennomgått inngrep for dyp hjernestimulering går ofte opp i vekt etter operasjon. Om det skyldes bedring av dyskinesier eller redusert medikamentinntak, er uavklart.

En rekke ulike faktorer kan bidra til tap av kroppsvekt ved PS. Redusert luktesans er et kjent, tidlig symptom ved PS og har vist seg å ha sammenheng med vektreduksjon [1]. Mange har stilt spørsmål om skjelvinger og spesielt ufrivillige bevegelser i senere fase kan føre til vekttap. Tygge- og svelgevansker er en annen opplagt årsak til vekttap og ble beskrevet allerede i 1817 av James Parkinson: «The power of conveying the food to the mouth is at length so much impeded that the patient is obliged to consent to be fed by others.food is with difficulty retained in the mouth until masticated and then difficulty swallowed».

Sykdommens alvorlighetsgrad ser ut til å ha innvirkning på kroppsvekten, i det lavere BMI er funnet hos pasienter med mer alvorlige motoriske symptomer, målt ved UPDRS og Hoehn and Yahr skåre [2]. Lee et al. undersøkte DAT-aktivitet i basalgangliene og fant lavere opptak hos pasienter med lav BMI, noe som antydte høyere dopaminergt celletap i denne gruppen [3]. En annen studie har beskrevet en klar sammenheng mellom lav kroppsvekt og utvikling av dyskinesier, men man har også sett at pasientene med dyskinesier hadde høyere levodopadose per kroppsvekt enn de som ikke hadde ufrivillige bevegelser [4]. Enkelte studier finner forskjell mellom kvinner og menn og antyder at vekttap forekommer oftere hos kvinner og ved høyere alder. Andre faktorer som gastrointestinale symptomer med kvalme, redusert tarmmotilitet og obstipasjon kan ofte bidra til vekttap. Enkelte medikamenter, for eksempel levodopa, cabergolin og pergolid, har blitt beskrevet å kunne føre til vekttap, men siden levodopa fører til dyskinesier er man i tvil om årsakssammenhengen. Effekten av levodopa kan påvirkes av proteinholdig mat, slik at noen pasienter går over til en annen diett, noe som i seg selv også kan føre til vektendringer. Vekttap er assosiert med andre ikke-motoriske symptomer, som økende fatigue, raskere utvikling av kognitiv svikt, og ortostatisme. Hvorvidt disse symptomene representerer et mer avansert sykdomsstadie eller om det er direkte sammenheng mellom kroppsvekt og ernæring er ikke lett å si.

Lav kroppsvekt og vekttap kan påvirke livskvaliteten og føre til underernæring med økt risiko for infeksjoner, sykehusinnleggelse og død. Ut fra disse resultatene ser det ut til at det er sammenheng mellom vekttap og alvorlighetsgrad av sykdommen. I en klinisk hverdag er det viktig å vurdere medikamentjustering ved vekttap for å unngå unødige bivirkninger.

Referanser

1. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2003;53(5):676-9.
2. Wills AM, Perez A, Wang J, Su X, Morgan J, Rajan SS, et al. Association Between Change in Body Mass Index, Unified Parkinson's Disease Rating Scale Scores, and Survival Among Persons With Parkinson Disease: Secondary Analysis of Longitudinal Data From NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease Long-term Study 1. *JAMA neurology*. 2016;73(3):321-8.
3. Lee JJ, Oh JS, Ham JH, Lee DH, Lee I, Sohn YH, et al. Association of body mass index and the depletion of nigrostriatal dopamine in Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2016;38:197-204.
4. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M, Ross I. Cascade of levodopa dose and weight-related dyskinesia in Parkinson's disease (LD-WD-PD cascade). *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(8):499-505.

Parkinsons sykdom og glaukom

Espen Benjaminsen, overlege, Nevrologisk avdeling,
Nordlandssykehuset Bodø

Glaukom er en øyesykdom der synsnerven atroferer. Tradisjonelt er dette forbundet med høyt trykk i øyet, der dette økte trykket skader synsnerven. Man skiller da mellom trangvinkelglaukom og glaukom med åpen vinkel, og i begge tilfellene tenker man at avløpshinder gjør at det blir økt mengde væske, og dermed økt trykk, i øyet. Man kan imidlertid også ha glaukom med normalt okulært trykk. I disse tilfellene er det nærliggende å se atrofien av synsnerven som en form av degenerativ sykdom. Vi skal her undersøke forholdet mellom glaukom med åpen kammervinkel, og andre neurodegenerative sykdommer.

Det er funnet en høy forekomst av glaukom blant personer med Alzheimers sykdom. Av 112 pasienter med mulig Alzheimer, ble det funnet glaukom hos 25,9 %, mot 5,2 % i kontrollgruppen.

I en retrospektiv studie ble det funnet holdepunkter for glaukom hos 24,5 % av 49 Alzheimer-pasienter, men også hos 23,7 % av 38 Parkinson-pasienter. En svakhet ved denne studien er den relativt beskjedne studiepopulasjonen.

En større studie basert på data fra Taiwan National Health Insurance Research Database ble 3979 personer over 60 år med glaukom med åpen kammervinkel sammenlignet med 15916 kontroller over en oppfølgingstid på 8 år. Insidensraten for å utvikle Alzheimer var 2,85 per 1000 personår i gruppen med glaukom og 1,97 per 1000 personår i gruppen uten glaukom. For å utvikle Parkinsons sykdom var insidensraten 4,36 per 1000 personår i gruppen med glaukom, og faktisk ganske lik, 4,37 per 1000 personår blant dem uten glaukom. Man kunne dermed konkludere med at glaukom var en signifikant prediktor for utvikling av Alzheimers sykdom, men ikke for utvikling av Parkinsons sykdom.

Selv om Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom begge er neurodegenerative tilstander, er det ulike mekanismer og patofysiologi for de to sykdommene. Ut fra litteraturen jeg har hatt tilgang til ser det ut til at glaukom er assosiert med Alzheimers sykdom, mens en sammenheng med Parkinsons sykdom er mer usikker.

Litteratur

Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 2002;47(3):165-8.

Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jan;133(1):135-7.

Lin IC, Wang YH, Wang TJ, Wang IJ, Shen YD, Chi NF, Chien LN. Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year population-based follow-up study. *PLoS One.* 2014 Oct 2;9(9):e108938.

Pilotprosjekt ParkinsonNet i Norge

Guido Alves og Michaela D. Gjerstad, Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser, Stavanger universitetssjukehus,
Thomas Rannstad Haugen, prosjektleder «ParkinsonNet», Helsedirektoratet,
Magne Wang Fredriksen, generalsekretær, Norges Parkinsonforbund

Parkinsons sykdom (PS) anses primært som en bevegelsesforstyrrelse, men kan gi en rekke ikke-motoriske plager. Symptombildet og sykdomsforløpet varierer veldig fra person til person. Behandlingstilbudet ved PS krever derfor en individuell og ikke minst tverrfaglig tilnærming tilpasset den enkeltes behov og livssituasjon.

ParkinsonNet er utviklet i Nederland som et nasjonalt tilbud til pasienter med PS. Modellen startet opprinnelig med 20 engasjerte fysioterapeuter i Nijmegen. Nå samler den mer enn 3000 fagpersoner, 69 regionale nettverk og 12 ulike fagprofesjoner. Den nederlandske ParkinsonNet-modellen har følgende nøkkelementer:

- Systematisk utdanning og opplæring av aktuelle fagprofesjoner blant annet ved bruk av relevante faglige retningslinjer.
- God informasjon til pasienter og pårørende for eksempel gjennom lærings-/mestringskurs, brosjyrer og web-basert informasjon.
- Etablering av effektiv kommunikasjon mellom behandlere i spesialisthelsetjenesten og kommunen, pasienter imellom og eventuelt også mellom pasienter og behandlere.
- Monitorering og publisering av relevante data om behandlingstilbudet, effekt av tiltak og intervensjoner

Denne tilnærmingen har i Nederland vist seg å bidra til økt selvstendighet og livskvalitet for brukerne, samtidig som bistandsbehov og fallskader senkes (parkinsonnet.org).

På denne bakgrunn ønsker Helse- og omsorgsdepartementet å prøve ut ParkinsonNet-modellen i Norge. Helsedirektoratet har det faglige og administrative ansvaret for pilotprosjektet. Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB) bistår Helsedirektoratet i den faglige prosessledelsen, og Norges Parkinsonforbund bidrar med systematisk brukerkompetanse i prosjektet. Utviklerne av modellen ved Radboud Universitet Nijmegen i Nederland er tilknyttet som konsulenter gjennom hele prosjektperioden.

Hovedformålet med pilotprosjektet i Norge er etablering av faglige nettverk for fysioterapeuter, for ergoterapeuter og for logopeder. Nettverkene skal samhandle med hverandre, samt med yrkesutøvere i både spesialisthelsetjenesten og den kommunale helse- og omsorgstjenesten. Pilotprosjektet skal vurdere hvordan denne arbeidsformen fungerer i norsk sammenheng.

Pilotprosjektet ble offisielt startet av helseminister Bent Høie under lanseringsmøte den 20. april i år. Ut fra en helhetsvurdering er Rogaland og Oslo utpekt som regioner der pilotprosjektet skal gjennomføres. Invitasjon til deltakelse i pilotprosjektet er sendt ut til regionens kommuner og direkte til relevante yrkesutøvere via deres yrkesorganisasjoner. Et tre-dagers grunnkurs for disse yrkesgruppene er nylig gjennomført i Rogaland, samtidig med et 2-dagers kurs for sykepleiere i helse- og omsorgstjenestene i regionen. Tilbakemeldingene var her overveldende positive og det ble understreket fra deltakerne at de hadde et stort behov for oppdatert kunnskap om håndtering av Parkinsons sykdom. Et lignende kurs vil bli avholdt for disse yrkesgruppene i januar 2018 i Oslo.



Fornøyde deltakere under første regionale ParkinsonNet-samling i Rogaland.

Etter dette vil deltakerne i regionene samles med jevne mellomrom frem til slutten av prosjektperioden i mars 2019. De vil også delta i webinarer med, og mottar veiledning fra, utviklerne i Nijmegen. Arbeidsformen vil bli evaluert gjennom hele prosjektperioden ved bruk av skjemaer og intervjuer med deltakerne i prosjektet.

Fagpersoner og kommuner som blir en del av pilotprosjektet vil få en unik mulighet til kompetanseheving på parkinsonfeltet.

De vil i tillegg få muligheten til å teste ut nye arbeidsmåter og modeller som innebærer systematisk kunnskapsoppdatering og tverrfaglig samarbeid med mål om å kunne tilby best mulig og tilpasset behandling og oppfølging til personer med kroniske and sammensatte lidelser som PS.



Nasjonal
kompetansetjeneste for
bevegelsesforstyrrelser



Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

Stavanger universitetssjukehus

Postboks 8100

4068 Stavanger

ISSN 1892-9699 (trykt utg.) ISSN 1891-8786 (online)