

# Nyhetsbulletin

nr. 2/ 2014 årgang 19

Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom

Referansegruppen for  
Nasjonal kompetansetjeneste  
for bevegelsesforstyrrelser

[www.sus.no/nkb](http://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

# Terapianbefaling

6. utgave - høsten 2014

Utgitt av Referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB):

Professor Jan Petter Larsen  
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser, Stavanger Universitetssjukehus

Professor Espen Dietrichs  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Seksjonsoverlege Antonie Beiske  
Akershus Universitetssykehus, MS-senteret i Hakkadal

Professor Ole-Bjørn Tysnes  
Haukeland universitetssykehus

Professor Jan Aasly  
St. Olavs Hospital

Professor Svein Ivar Bekkelund  
Universitetssykehuset i Nord-Norge

Takk til medforfattere:

Overlege, postdoc Michaela Dreetz Gjerstad  
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser og nevrologisk avdeling, Stavanger  
Universitetssjukehus

Fysioterapeut, stipendiat Ylva Hivand Hiorth  
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser, Stavanger Universitetssjukehus

Overlege, postdoc Kenn Freddy Pedersen  
Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser og nevrologisk avdeling, Stavanger  
Universitetssjukehus



# Innledning

**D**enne utgaven av Nyhetsbulletinen inneholder den femte revisjon av "Terapianbefaling ved Parkinsons sykdom". Anbefalingen er utarbeidet for norske forhold av referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB).

**R**eferansegruppen vil understreke betydningen av den ikke-medikamentelle behandling og at en optimal diagnostikk er viktig før man starter eventuell behandling. Det er også viktig å være klar over at ikke-motoriske problemer kan ha stor betydning for livskvalitet og funksjon både hos pasient og pårørende. Behandlingen av disse symptomer er i denne utgaven noe endret.

**D**et er fortsatt diskusjon og uenighet om såkalt sykdomsmodulerende behandling og om man skal begynne med en dopaminagonist eller levodopa som førstevalg i tidlig symptomatisk behandling. Forskjellige ekspertgrupper vil ofte gi ulike svar på disse spørsmålene. Indikasjon og kontraindikasjon for kirurgisk behandling synes etter hvert å være bedre etablert.

**R**eferansegruppen har gjennom flere møter diskutert hva som er den beste behandlingen og har kommet frem til anbefalinger som bygger på resultater fra kliniske studier, indirekte bevis, klinisk erfaring og tro. Vi mener fortsatt at det vi har kommet frem til er et godt utgangspunkt for en tilfredsstillende behandling av pasienter med Parkinsons sykdom. Anbefalingen skal imidlertid ikke oppfattes som et pålegg og det må være rom for individuelle variasjoner i behandlingen av den enkelte pasient.

**B**ehandlingsanbefalingen har to deler. I den første delen presenteres forslag til behandling i forskjellige faser av sykdomsutviklingen. Disse anbefalinger er presentert i figur 1. I den etterfølgende tekst er anbefalingen utdypet i mer detalj. I del 2 gis en oversikt over en rekke problemer som oppstår hos pasientene som har en mer komplisert Parkinsons sykdom (figur 2) og deres behandling.

**S**elv om Referansegruppen for NKB har utarbeidet denne behandlingsanbefaling i fellesskap, betyr det ikke at alle i gruppen nødvendigvis er enige i samtlige anbefalinger. Gruppens medlemmer er Espen Dietrichs, Antonie Giæver Beiske, Ole-Bjørn Tysnes, Jan Olav Aasly, Svein Ivar Bekkelund og undertegnede. Vi håper at det reviderte forslaget vil være til nytte i det daglige arbeid med pasienter med Parkinsons sykdom.

Leder Jan Petter Larsen

Nasjonal kompetansetjeneste for  
bevegelsesforstyrrelser,  
Stavanger Universitetssjukehus

Redaktør

# Nyhetsbulletin

## Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom

nr. 2 / 2014

### Innhold

Innledning \_\_\_\_\_ 5

I. VANLIGE PROBLEMER VED  
PARKINSONS SYKDOM \_\_\_\_\_ 7

Generelt \_\_\_\_\_ 7

Diagnostikk \_\_\_\_\_ 7

Supplerende undersøkelser \_\_\_\_\_ 7

Ikke-framakologiske tiltak \_\_\_\_\_ 11

Oppstart av symptomatisk behandling og hva som gjøres når behandlingseffekten er utilfredsstillende? \_ 12

Nevrokirurgisk behandling \_\_\_\_\_ 14

II. SPESIELLE PROBLEMER VED  
PARKINSONS SYKDOM \_\_\_\_\_ 18

Generelt \_\_\_\_\_ 18

Forutsigbare motoriske  
komplikasjoner \_\_\_\_\_ 19

Uforutsigbare motoriske  
komplikasjoner \_\_\_\_\_ 22

Autonome forstyrrelser \_\_\_\_\_ 22

Falltendens \_\_\_\_\_ 24

Forekomst og konsekvenser \_\_\_\_\_ 24

Årsaker til fall \_\_\_\_\_ 24

Søvnforstyrrelser \_\_\_\_\_ 26

Nevropsykiatriske problemer \_\_\_\_\_ 28

# I. Vanlige problemer ved Parkinsons sykdom

## Generelt

Figur 1 illustrerer Referansegruppens behandlingsanbefalinger for pasienter med Parkinsons sykdom. Figuren starter med å understreke behovet for en best mulig diagnostikk. Dersom den mest sannsynlige diagnose er Parkinsons sykdom, må behandlende lege vurdere både farmakologiske og ikke-farmakologiske tiltak. Om man velger farmakologisk behandling, anbefaler vi å starte med antatt sykdomsmodulerende behandling. Dersom pasienten ikke har funksjonssvikt, kan man vanligvis avvente oppstart med symptomatisk behandling. Etter at symptomatisk behandling er startet, kan det etter kortere eller lengre tid oppstå behov for justering og endring i behandlingsopplegget. Figuren antyder noen av de valg som kan være aktuelle. Mer detaljerte anbefalinger er beskrevet i den følgende tekst og under del 2, som omhandler komplisert Parkinsons sykdom.

## Diagnostikk

Diagnosen Parkinsons sykdom bygger på en vurdering av differensialdiagnoser hos pasienter med påvist parkinsonisme (dvs. pasienter med minst 2 av følgende 4 kardinaltegn:

- hviletremor
- akinesi
- rigiditet
- postural ustabilitet/endret kroppsholdning).

### De viktigste årsaker til parkinsonisme er:

1. Idiopatisk Parkinsons sykdom
2. Symptomatisk parkinsonisme (medikamenter og toksiske stoffer)
3. Andre neurodegenerative sykdommer (multisystem atrofi (MSA), progressiv supranukleær parese (PSP),

demens med Lewy legemer (DLB) og andre)

4. Vaskulær parkinsonisme ("lower body parkinsonism")

Ved vurdering av årsak til parkinsonisme er det i tillegg til alder viktig å legge vekt på:

Forekomst av hviletremor, medikamenteffekt, påvisning av demens eller autonome forstyrrelser ved diagnostetidspunktet, vurdering av asymmetri av symptomer og eventuell påvisning av atypiske nevrologiske funn og symptomer. Ved Parkinsons sykdom sees oftest hviletremor, asymmetriske symptomer fra starten av, lite uttalte autonome symptomer og sjelden demens eller store balanseproblemer tidlig i forløpet, samt fravær av pyramidebaneutfall eller cerebellære symptomer.

## Supplerende undersøkelser

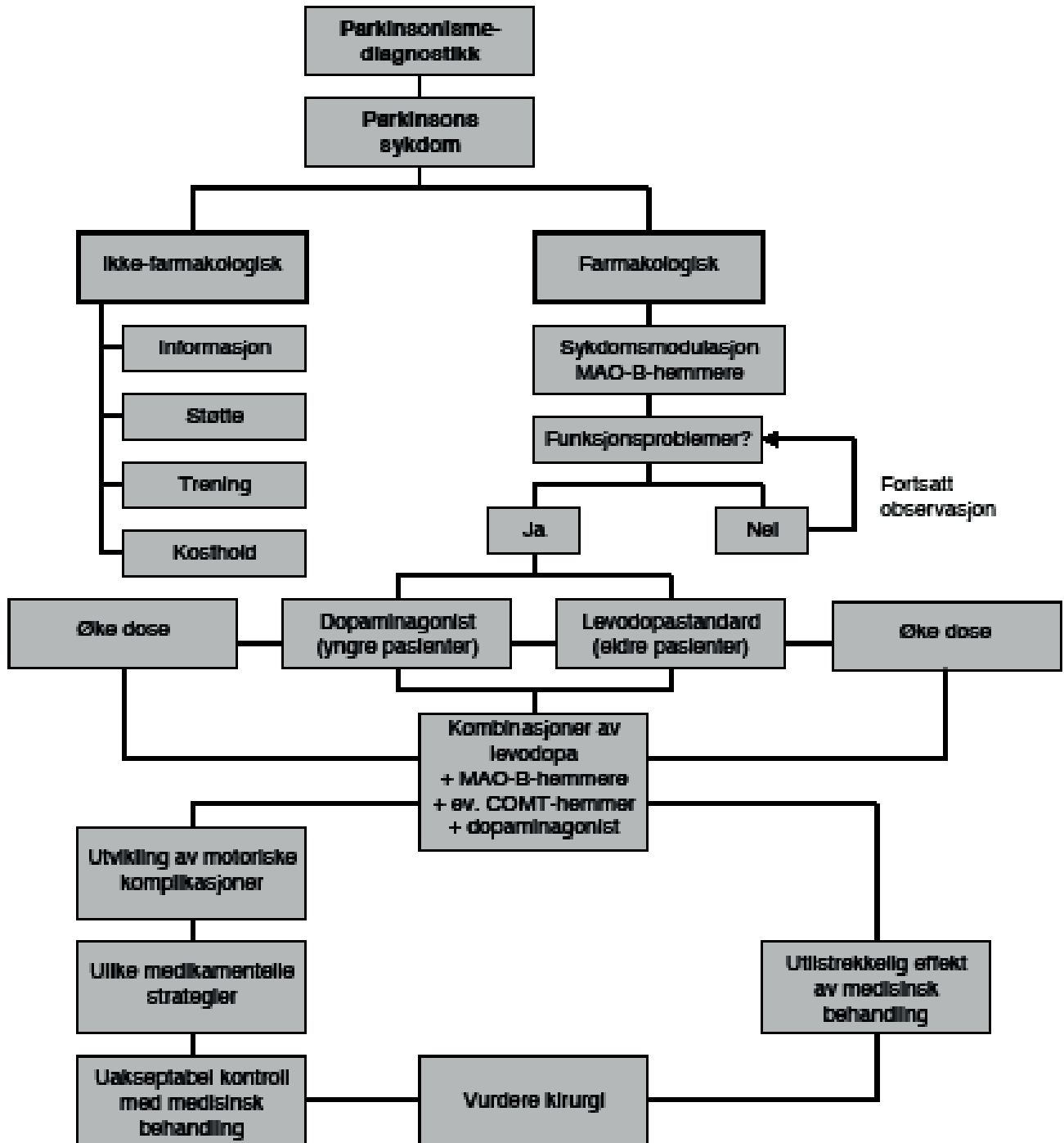
Hos pasienter med parkinsonisme må man vurdere om supplerende undersøkelser kan bedre den diagnostiske sikkerhet, bidra til å utelukke andre årsaker til pasientens problemer og evt. utelukke sykdommer/tilstander som gjør at man må utvise forsiktighet med oppstart av medikamentell behandling.

## Bildedagnostikk

Bildedagnostikk kan være av differensialdiagnostisk betydning ved parkinsonisme. CT/MR kan påvise forandringer som indikerer at det foreligger symptomatisk parkinsonisme eller en parkinsonisme som ledd i annen neurodegenerativ sykdom som PSP eller MSA.

Figur 1

Behandlingsstrategi for motoriske problemer ved Parkinsons sykdom





Vanligvis vil man anbefale at det gjøres en cerebral CT for å avklare om det foreligger grovere strukturelle lesjoner i hjernen hos pasienten. Dersom det ved den kliniske undersøkelsen eller i sykehistorien gjøres funn som enten tyder på PSP eller MSA, så bør man gjøre MR-undersøkelse. Ved MR vil man ved høy-Tesla undersøkelse kunne observere svarte områder (manglende signal) i putamen som tyder på jernavleiring. Dette styrker mistanken om MSA. Likeledes vil et stripeformet høysignalområde langs laterale kant av putamen ved T2-vektet MR tyde på MSA. En avflating av pons vil styrke mistanken om PSP.

Er man usikker på om det foreligger parkinsonisme eller ikke, kan man gjøre en cerebral isotop-undersøkelse (SPECT) med "tracer" som binder seg til dopamin transporter protein (DAT-scan). Denne undersøkelsen gir informasjon om det foreligger tap av dopaminerge nerveterminaler i striatum, hvilket sannsynliggjør at pasienten har parkinsonisme. Denne undersøkelse skiller imidlertid ikke mellom de forskjellige årsaker til parkinsonisme.

## Andre undersøkelser

For å avklare om det foreligger kontraindikasjon eller behov for forsiktighet i forhold til oppstart av medikamenter bør det hos pasientens fastlege gjøres en blodprøvescreening med tanke på lever- og nyrefunksjon. Dessuten synes det nå etablert at levodopa påvirker serumnivået av homocystein og B-vitaminer. Selv om det er uklart hvilke konsekvenser dette har for langtidsbivirkninger, så anbefales det nå å undersøke disse verdiene før oppstart av behandling. I spesielle tilfeller må man vurdere om det skal gjøres EKG.

## Anbefaling

### Bilddiagnostikk

- Det bør gjøres cerebral CT av alle pasienter med mistanke om Parkinsons sykdom.
- Dette kan erstattes med MR-undersøkelse dersom det foreligger spesielle problemstillinger.
- DAT-scan kan brukes som hjelp til avklare om det foreligger en parkinsonisme eller ikke. Undersøkelsen avklarer ikke om det foreligger Parkinsons sykdom, MSA eller PSP.

### Andre supplerende undersøkelser

- Før oppstart av medikamentell behandling bør det gjøres en screening for lever- og nyrefunksjon og B-vitaminer og homocystein og evt. EKG-undersøkelse.



### Azilect Tiva

C

F

Azilect Tiva er et selektivt MAO-A-inhibitor, som virker på centralnervesystemet og har en effekt på den neurotransmittere serotonin og dopamin. Azilect Tiva er et selektivt MAO-A-inhibitor, som virker på centralnervesystemet og har en effekt på den neurotransmittere serotonin og dopamin. Azilect Tiva er et selektivt MAO-A-inhibitor, som virker på centralnervesystemet og har en effekt på den neurotransmittere serotonin og dopamin.

Mer ON  
Mindre OFF\*



\*Baseret på kliniske data fra fase III-studiet.

Azilect Tiva er et selektivt MAO-A-inhibitor, som virker på centralnervesystemet og har en effekt på den neurotransmittere serotonin og dopamin.

Azilect Tiva er et selektivt MAO-A-inhibitor, som virker på centralnervesystemet og har en effekt på den neurotransmittere serotonin og dopamin.

## Ikke-farmakologiske tiltak

Pasienter med Parkinsons sykdom må få informasjon om sykdommen og tilbys støttetiltak, øvelsesprogram og kostholdsrådgivning. Målsetningen er å gi pasienten og familien innsikt i sykdommens natur og derved gi pasienten en følelse av mestring. Dette kan redusere faren for irrasjonell angst knyttet til prognosen og det å leve med en kronisk sykdom.

Støttetiltak omfatter vurdering og tiltak i forhold til emosjonelle behov, informasjon om støttegrupper som den lokale parkinsonforening og juridisk eller finansiell rådgivning i forhold til hvilke rettigheter man har som følge av sykdommen. Fysisk trening i form av egentrening, trening i grupper eller hos

fysioterapeut kan være gunstig spesielt for pasienter som har hatt sykdommen en stund. Enkelte pasienter med Parkinsons sykdom går ned i vekt. God ernæring er viktig for generell trivsel. Dessuten kan det hos noen pasienter med motoriske fluktasjoner være aktuelt å redistribuere proteininntaket (mindre protein på dagtid, mer på kvelden) for å oppnå best mulig medikamenteffekt. Levodopa er en aminosyre og høyt proteininntak øker serum konsentrasjonen av andre aminosyrer, som hemmer transporten av levodopa gjennom blod-hjerne barrieren.

## Sykdomsmodulering

Parkinsons sykdom skyldes en kombinasjon av genetiske faktorer og miljøfaktorer. Den patologiske prosessen, som fører til celledød blant annet i substantia nigra, skjer sannsynligvis ved apoptose. Det antas at flere mulige prosesser kan føre til tap av dopaminerge nevroner. Disse inkluderer oksidativt stress, mitokondriedysfunksjon, eksitotoksisitet med økt dannelse av nitrogen-monoksyd, gliaproliferasjon og inflammatoriske prosesser. Ulike tilnærminger har vært prøvd for å bremse den progredierende sykdomsutviklingen. Begrepet sykdomsmodulering brukes ofte i dag i stedet for neuroproteksjon for å beskrive en potensiell bremsing i sykdommens utvikling. Dette da man ikke vet om evt. mer gunstig sykdomsutvikling representerer nevrosparende effekter eller bare skyldes andre plastiske forandringer i hjernen. Ingen medikamenter er hittil med sikkerhet vist å ha en slik effekt, men de

kjemisk nær beslektede MAO-B-hemmerne selegilin (eldepryl, selegilin) og rasagilin (Azilect) har vist seg å ha en nevrosparende effekt in vitro. Prekliniske studier har vist at substansene motvirker apoptose. Placebokontrollerte langtidsstudier med forskjellig design viser at selegilin 10 mg daglig og rasagilin 1 mg daglig i tidlig behandling av Parkinsons sykdom synes å minske progresjonen av sykdommen, en sykdomsmodulerende effekt. Dessuten synes pasientene å ha en redusert risiko for å utvikle motoriske fluktasjoner. Selegilin og rasagilin skiller seg i hovedsak ved at selegilin danner amfetamin-metabolitter ved nedbrytning, hvilket potensielt kan føre til en oppkvikkende effekt på dagtid, men også søvnløshet på nattetid. Tidlig behandling med dopaminagonister synes også å ha en sykdomsmodulerende effekt i kliniske studier hvor sykdomsprogresjon er vurdert ved PET og SPECT.

### Anbefaling

- Pasienter med Parkinsons sykdom kan behandles med selegilin 10 mg daglig eller rasagalin 1 mg daglig fra diagnostidspunkt. Dopaminagonister kan vurderes fra behandlingsstart. Behandling med tanke på sykdomsmodulerende effekt er mindre aktuelt hos eldre pasienter (for eksempel over 75 år) pga. kortere forventet levetid og fare for bivirkninger.

## Oppstart av symptomatisk behandling og hva gjøres når behandlingseffekten er utilfredsstillende?

Ved medikamentell behandling av Parkinsons sykdom (PS) vil pasienten vanligvis kunne opprettholde normal funksjon i 6-10 år. Denne fasen betegnes gjerne som "the honeymoon". Ved tidlig debut utvikler sykdommen seg langsommere enn ved sen debut.

Ved andre parkinsonismer, også sammenfattet som Parkinson pluss, opplever pasienten ofte en initial behandlingseffekt som gjerne avtar etter få år. Dette gjenspeiles i "Brain Bank criteria" for diagnostisering av sikker PS. Seks år med effekt av dopaminergika forutsettes.

Når behandlingseffekten til tross for justeringer og kombinasjoner er mager eller usikker, vurder om tilleggssymptomer er tilkommet (obs multisystem atrofi, MSA, progredierende supranukleær parese, PSP og Levy legeme sykdom, LBD) og husk at ved MSA er høye doser levodopa nødvendig og tolereres godt.

Ved PS justeres dosene og flere medikamenter benyttes samtidig. Tegn til sviktende behandlingseffekt melder seg som "wearing off" før neste tablettinntak evt. som "off" og gjerne med uttalte symptomer før tablettinntak på morgenen.

Ved behov for symptomreducerende behandling gis i tillegg til sykdomsmodulerende behandling dopaminagonist (Rotigotin plaster (Neupro), ropinirol, (Requip) eller pramipexol (Sifrol)) hos yngre, helst som depot for jevnere effekt og med kun ett daglig inntak. Ved mer uttalte symptomer og ønske om rask effekt foretrekkes levodopa med dekarboxylasehemmer (Madopar eller Sinemet) initialt før eventuelt en dopaminagonist forskrives for å holde levodopadosen lavest mulig. Ofte gis tillegg av dopaminagonist allerede ved en døgndose levodopa på 300 mg.

Det må understrekes at poenget med å utsette levodopabehandlingen er å forsinke levodopainduserte langtidskomplikasjoner, dyskinesier. Men levodopa gir bedre effekt på rigiditet og akinesi

enn dopaminagonistene som kan være bedre for å dempe tremor. Likevel er bivirkningene alt i alt lettere å tolerere ved levodopa. Når så "wearing off" melder seg og hyppigere (gjernede fjerde) medikamentinntak blir nødvendig kan COMT- hemmer legges til enten som entacapone (Comtess) ved hvert levodopainntak (200mg), eller som tolcapone (Tasmar, kun på registreringsfritak). Ved å benytte Stalevo (en kombinasjon av Sinemet og Comtess) kan dosen lettere titreres og justeres siden Stalevo har hele seks styrker levodopa, mens entacaponeinnholdet er det samme, 200 mg, i hver tablett. Ved å gi tillegg av COMT-hemmer kan antall inntak gjerne holdes lavere enn uten denne tilleggsmedikasjonen. Men Comthemmere har sine bivirkninger hvor diaré er den som hyppigst medfører seponering.

Når dopaminagonist i maksimal dosering eller pga. bivirkninger ikke kan økes ytterligere og effekten ikke er tilfredsstillende, legg til levodopa (Madopar eller Sinemet). Start med for eksempel 12.5/50 x 3 og vurder effekten etter noen uker. Er effekten fortsatt mager økes gjerne dosen til 25/100 x 3. De fleste vil kunne stå i et par år på denne dosen før ytterligere økning er nødvendig. Ved å kombinere dopaminagonist med levodopa, kan levodopadosen holdes lavere enn ved monoterapi.

Dopaminagonistene kan forskrives som depotformulering som er spesielt gunstige for pasienter som blir underdosert i løpet av natten og i morgentimene og sliter med stivhet, dårlig søvnkvalitet eller "early morning dystonia".

For dosering av dopaminagonistene vises det til Felleskatalogens anbefalinger. Ved å gi tillegg av en dopaminagonist i stedet for å øke levodopa ytterligere, forventes de motoriske komplikasjoner som langtidsbehandling med levodopa kan føre til, å bli mindre uttalte. Dersom man ønsker å seponere levodopa bør denne trappes ned gradvis over tre dager for å redusere risikoen for utvikling av malignt nevroleptika-lignende syndrom.

Dopaminagonister er mindre potente enn levodopa, men gir mindre risiko for motoriske komplikasjoner. Når symptomatisk behandling starter med dopaminagonist og levodopa senere blir lagt til, er risikoen for dyskinesier mindre enn når behandlingen starter med levodopa. Dopaminagonistene har imidlertid også sine egne bivirkninger. Ingen av medisinene hjelper på "freezing", de fleste former for ustøhet, autonome forstyrrelser (dysfagi kan være et unntak) eller demens. Dopaminagonister forsterker også psykotiske symptomer mer enn levodopa.

Ved langt fremskreden PS er det terapeutiske vinduet trangt. Effekten av hvert levodopainntak varer kanskje bare 1-2 timer, og til tross for medisinerings

hver annen time svinger pasienten fra "off" med nærmest ubevegelighet til "on" med uttalte ufrivillige vridninger av hode, overkropp og armer, i sittende stilling ofte også grove bevegelser av underekstremiteter. Amantadin (Symmetrel, avregistrert) kan dempe dyskinesiene, men påvirker ikke svingningene mellom "on" og "off".

Når optimal behandling, justering av doser, kombinasjoner av levodopa, dopaminagonister og enzymhemmere (COMT og MAO-B) ikke lengre gir pasienten en tålelig effekt, bør kirurgisk behandling overveies (STN-stimulering eller medisineringspumpe via PEG, Duodopa).

## Anbefalinger

### 1. Hvis man har brukt dopaminagonist som monoterapi

Øk dosen av dopaminagonist til høyeste anbefalte nivå så lenge det gir gevinst uten bivirkninger av betydning. Depotformuleringer gjør at inntak en gang i døgnet er tilstrekkelig (rotigotin plaster, Neupro, ropinirol, Requip eller pramipexol, Sifrol). Er ikke dette tilstrekkelig gis tillegg av levodopa og dosen bygges gradvis opp til optimalt nivå. Som tilleggsmedikasjon til dopaminagonist kan levodopadosen holdes lavere enn ved monoterapi.

### 2. Ved tidligere behandling med levodopa (Madopar eller Sinemet) som monoterapi.

Øk døgndosen av levodopa først til 300 mg. Ved god effekt av levodopa, men tendens til "wearing-off", gi tillegg av COMT hemmer (entakapon, Comtess eller som Stalevo i kombinasjonstablett av entakapon og levodopa). Ved ytterligere behov for optimalisering: gi tillegg av dopaminagonist. Det kan da bli aktuelt å redusere levodopadosen pga. dyskinesier.

### 3. Hvis man fra behandlingsstart har brukt levodopa (Madopar eller Sinemet) med tillegg av dopaminagonist.

Øk dosen av dopaminagonist optimalt før ytterligere økning av levodopa foretas og gi tillegg av COMT-hemmer eller MAO-B-hemmer (Azilect, ved "wearing off" eller "on/off"). Se ovenfor .

## Nevrokirurgisk behandling

Hvis medikamentell behandling ikke har tilstrekkelig effekt på de motoriske plagene, kan nevrokirurgi være aktuelt. Risiko for komplikasjoner gjør at kirurgisk behandling bare er et alternativ for pasienter med besværlige symptomer som ikke lar seg kontrollere tilfredsstillende med medikamenter.

Dyp hjernestimulering ("deep brain stimulation" – DBS) er i dag eneste aktuelle nevrokirurgiske behandling ved parkinsonisme. Tynne stimuleringsringselektroder legges inn i hjernen og kobles til en pacemaker som legges subkutan på brystet. Det er ikke helt avklart hvordan dyp hjernestimulering virker, men det er vanlig å anta at høyfrekvent elektrisk stimulering hemmer økt eller unormal impulsaktivitet i målområdet og dermed skaper en "funksjonell lesjon" så lenge strømmen står på. Tidligere var det vanlig å lage permanente lesjoner i thalamus (thalamotomi) eller i indre segment av globus pallidus (pallidotomi), men disse operasjonene brukes ikke lenger i vestlige land fordi risikoen for intracerebral blødning og varige komplikasjoner er vesentlig større enn ved dyp hjernestimulering.

Dyp hjernestimulering hos parkinsonpasienter er først og fremst aktuelt ved to indikasjoner: invaliderende medikamentresistent tremor og alvorlige motoriske fluktuasjoner. I begge tilfeller er nucleus subthalamicus (STN) som regel det foretrukne målområdet for stimuleringen. STN-stimulering har effekt både på de tre kardinalsymptomene tremor, rigiditet og akinesi og på motoriske fluktuasjoner. Selv om symptomene dominerer fra én side av kroppen, tilsier erfaring at det er best å legge inn elektroder bilateralt i samme inngrep for å unngå en forverring av symptomene fra den minst affiserte siden, og for å redusere den kirurgiske komplikasjonsrisikoen.

Dyp hjernestimulering i STN har best effekt hos parkinsonpasienter som har en god levodoparespons. Hos pasienter med fluktuerende symptomer kan man ved operasjonen redusere de motoriske svingningene betydelig, men pasientene vil sjelden kunne få bedre motorisk

funksjonsnivå enn tilsvarende sin beste levodoparespons preoperativt. Dessuten er det viktig å være oppmerksom på at dyp hjernestimulering ikke bedrer mange av de ikke-motoriske symptomene ved parkinsonisme. Hos pasienter der autonome forstyrrelser, depresjon, asteni og fatigue representerer et vel så stort problem som selve den motoriske forstyrrelsen, vil dyp hjernestimulering ikke være til vesentlig hjelp. Tvert imot vil en del pasienter oppleve slike symptomer enda sterkere i månedene etter inngrepet, siden mengden av dopaminerge medikamenter reduseres etter operasjonen og pasientene derfor får mindre dopaminerg psykostimulering. En del opererte pasienter opplever etter hvert også økte talevansker. Dette kan dels være en bivirkning til hjernestimuleringen, dels et resultat av progredierende sykdom.

Operasjonene er vanligvis forbundet med få komplikasjoner, men det er en liten risiko for blødning i hjernevevet, og det vil alltid være en liten infeksjonsrisiko ved innleggelse av implantater i hjernen. Komplikasjonsrisikoen øker betydelig med alder, samtidig som nytteverdien av inngrepet synes å bli mindre. Pasientene bør derfor ikke være vesentlig over 70 år hvis de skal vurderes for innleggelse av STN-stimulator. Redusert kognitiv funksjon eller alvorlige psykiatriske problemer øker også komplikasjonsrisikoen og regnes av de fleste som kontraindikasjoner mot dyp hjernestimulering. Muligens kan dyp hjernestimulering i indre segment av globus pallidus være mer skånsomt i slike tilfeller, men dette er ennå ikke endelig avklart. Dessuten er stimulering i globus pallidus sannsynligvis mindre effektiv mot parkinsonsymptomer enn STN-stimulering. Pasienter som opplever økt hjelpebehov i "off", men er selvhjulpne i "on"-fasen, vil ofte ha god nytte av stimulering i STN dersom kriteriene for kirurgi ellers er tilstede.

Hos pasienter der tremor er det helt dominerende symptom, er dyp hjernestimulering i thalamus et alternativ. Fordelen med dette inngrepet er at det er kortere, enklere og mindre belastende for pasienten, og det kan derfor være aktuelt også hos eldre pasienter.

Imidlertid har dyp hjernestimulering her kun beskjedne effekt på de andre parkinsonistiske symptomene, og STN-stimulator vil derfor normalt foretrekkes også hos parkinsonpasienter med tremor som hovedsymptom.

Strømstyrke, frekvens og impulsbredde kan reguleres på en hjernestimulator. Samtidig fortsetter pasientene med vanlige parkinsonmedisiner, dog i lavere dose enn tidligere. Pacemakeren med batteriet må normalt skiftes ut med fire-fem års mellomrom, men det finnes også oppladbare pacemakere som ved ukentlig oppladning kan vare i ti år.

Transplantasjon av føtale hjerneceller til basalgangliene ble i en periode forsøkt i flere land, men to kontrollerte vitenskapelige undersøkelser har vist at slike inngrep har liten nytteverdi og er

forbundet med komplikasjoner. Metoden er derfor ikke i vanlig bruk, selv om det igjen er startet et europeisk forskningsprosjekt for å se om slike transplantasjoner kan ha noen effekt. Det drives utstrakt eksperimentell forskning med tanke på transplantasjon av stamceller eller genmodifiserte celler fra forskjellige kilder, men disse dyreforsøkene har foreløpig ikke gitt gode nok resultater, og det er derfor lenge til slik behandling eventuelt vil kunne bli et aktuelt behandlingsalternativ. Private aktører i enkelte land har allerede etablert "stamcelleklinikker", men det finnes ingen dokumentasjon på metodene, og det er heller ingen ting som tyder på at metodene som brukes på disse klinikkene kan ha noen virkning utover placeboeffekt.

## Anbefaling

- Pasienter med ukontrollerbare fluktusjoner, og pasienter med invalidiserende tremor og utilfredsstillende effekt av medikamentell behandling, bør vurderes med tanke på dyp hjernestimulering. Det er svært viktig med en grundig gjennomgang av mulige kontraindikasjoner. Bilateral STN-stimulering bør foretrekkes i de fleste tilfeller.



Når peroral levodopa ikke lenger  
gir tilfredstillende resultater

# endre måten levodopa administreres<sup>1</sup>

**Duodopa**<sup>®</sup>  
LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL



*Kontinuerlig  
administrasjon av  
levodopa bidrar til  
reduksjon i motoriske  
fluktuasjoner<sup>2</sup>*

## Indikasjon

Behandling av fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesi når andre tilgjengelige kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.



## Developed with Veeva

Version 1.0

Page 1 of 1

[REDACTED]

## II. Spesielle problemer ved Parkinsons sykdom

### Generelt

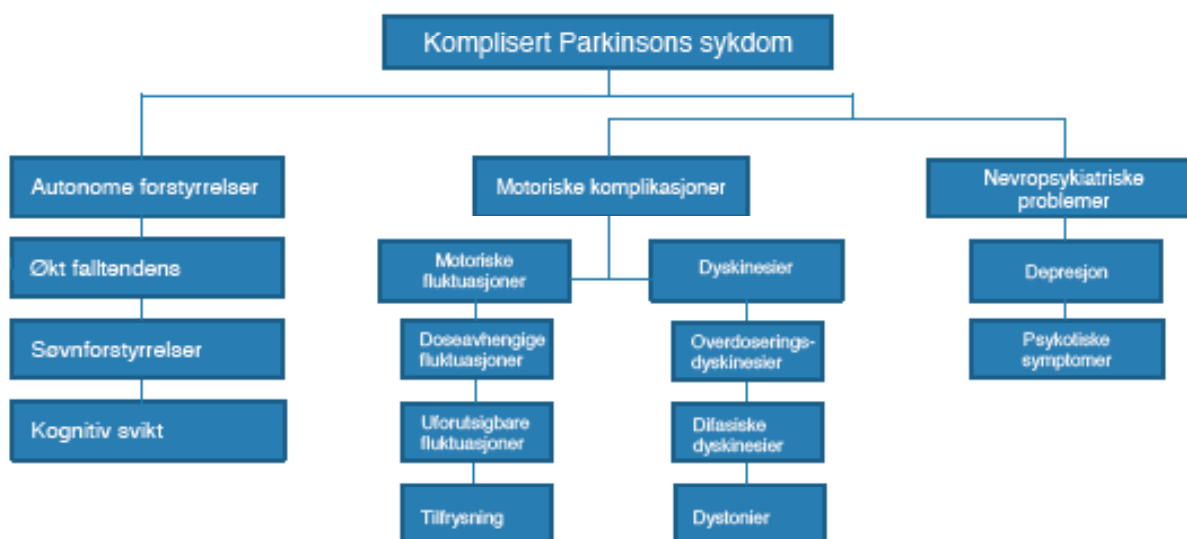
Del 2 av behandlingsanbefalingen omtaler problemer som kan oppstå hos pasienter med mer komplisert Parkinsons sykdom (se figur 2). Selv om de motoriske komplikasjoner vies størst oppmerksomhet, skal man være klar over at Parkinsons sykdom er en neurodegenerativ sykdom som også rammer ikke-motoriske systemer i hjernen. Dette kan medføre en rekke problemer som det er viktig å ta hensyn til i den totale behandling og i omsorgen for pasienter med Parkinsons sykdom. Søvnproblemer og depresjon er to av de faktorene som i størst grad forringer parkinsonspasientenes livskvalitet.

Motoriske komplikasjoner defineres som motoriske fluktuasjoner og/eller ufrivillige bevegelser (dyskinesier). Når det foreligger svingninger i motorisk funksjonsnivå i løpet av dagen, brukes

begrepet motoriske fluktuasjoner. Når den totale dopaminerge stimulering (summen av dopamin og eventuelle tilførte dopaminerge medikamenter) ligger innenfor eller over det terapeutiske vinduet, er pasienten bevegelig ("on"). Når stimuleringen er utilstrekkelig og under det terapeutiske vinduet, vil parkinsonistiske symptomer dominere (pasienten er "off"). Dyskinesier kan oppstå både når dopaminerg stimulering er høyere og lavere enn det terapeutiske vinduet.

Mange pasienter utvikler etter hvert motoriske fluktuasjoner og dyskinesier. Disse synes særlig å være forårsaket av behandling med levodopa, men noen typer motoriske fluktuasjoner kan også forekomme hos pasienter som ikke har fått levodopa.

Figur 2



Levodopa er avhengig av intakte nigrostriatale nerveterminaler for å omdannes til dopamin og lagres. Lagringskapasiteten blir dårligere etter hvert som antallet nigrostriatale nerveterminaler blir redusert, men evnen til å omdanne levodopa til dopamin forblir intakt. Mengden av dopamin som frigjøres vil da bli stadig mer avhengig av konsentrasjonen av levodopa i hjernen. Dermed blir det terapeutiske vinduet smalere, og virketiden av

hver levodopadose blir kortere. Disse forandringene har sannsynligvis stor betydning for de fleste typer motoriske komplikasjoner, selv om flere andre mekanismer også kan bidra.

Motoriske komplikasjoner kan være forutsigbare (dvs. relatert til medikamentdosering) eller uforutsigbare.

## Forutsigbare motoriske komplikasjoner

Definisjon av forutsigbare (doseavhengige) motoriske komplikasjoner:

Doseavhengig forverring (end-of-dose deterioration eller wearing off): Økende parkinsonistiske symptomer oppstår når virkningen av en levodopadose forsvinner.

Overdoseringsdyskinesier (peak dose dyskinesia): Hyperkinesier ved serumkonsentrasjon over terapeutisk område.

Morgendystoni (early-morning dystonia): Smertefulle, dystone vridninger tidlig på morgenen, oftest i føttene. Forekommer når levodopakonsentrasjonen er på det laveste. Liknende dystonier kan også sees hos ubehandlede pasienter.

Difasiske dystonier eller dyskinesier: Dystonier eller dyskinesier som forekommer to ganger pr. doseringsintervall, på stigende og på fallende serumkonsentrasjon.

## Behandling av forutsigbare motoriske komplikasjoner

Det finnes ingen enkel og meget effektiv behandling av motoriske komplikasjoner (motoriske fluktuasjoner og hyperkinesier). Når de er relatert til medikamentinntak, prøver man å justere medikamentdosene for å oppnå en mest mulig stabil dopaminerg stimulering gjennom dagen. Mange pasienter vil allerede fra starten av behandlingen ha fått medikamenter med tanke på en jevnest mulig dopaminerg stimulering, og nye tiltak vil da i stor grad måtte skreddersys til hver enkelt pasient, avhengig av allerede pågående behandling.

Hvis pasienten ikke allerede bruker dopaminagonist, vil det være rimelig å legge til dette. Dopaminagonister virker uavhengig av antallet nigrostriatale terminaler og har lengre virketid enn levodopa. Derfor vil agonisten gi en jevnere stimulering av dopaminreseptorene og således motvirke fluktuasjoner. En annen mulighet er å bedre den perifere farmakokinetikken ved å prøve å oppnå en jevnere serumkonsentrasjon av levodopa, og derigjennom en jevnere dopaminfrigjøring i striatum. Dette kan oppnås ved å dosere levodopa hyppigere og i mindre doser, eller å gi en COMT-hemmer eller MAO-B-hemmer sammen med levodopa (se s.13 for preparatnavn). Disse nedbrytingshemmerne øker biotilgjengeligheten av levodopa og forlenger virketiden av hver dose, uten at maksimalkonsentrasjonen av levodopa i plasma øker nevneverdig. Levodopadosen må likevel ofte reduseres noe (inntil 30 %) på grunn av den økte biotilgjengeligheten av levodopa. Mange pasienter vil allerede fra tidlig i sykdomsforløpet benytte en MAO-B-hemmer, da medikamenter av denne type

kan ha en viss sykdomsmodulerende effekt. I så fall er tillegg av COMT-hemmer aktuelt.

Depotformuleringer av levodopa skal teoretisk også gi en jevnere frigjøring av medikament over tid, men i praksis har disse vist seg å gi et relativt lite bidrag til å stabilisere serumkonsentrasjonen, og de er derfor mindre brukt. Depotpreparatene har dårligere biotilgjengelighet enn standardformuleringene av levodopa, og bruk av et slikt preparat vil derfor normalt kreve en noe høyere døgndose.

Nevrokirurgisk behandling (se eget kapittel), apomorfin gitt som subkutan infusjon og duodenal infusjon av levodopa kan være aktuelle ved denne type forutsigbare fluktuasjoner. Vanligvis kommer en imidlertid til målet med per oral medikamentell behandling, slik at apomorfinpumpe eller duodenal infusjon er mer aktuelt som behandling av uforutsigbare motoriske fluktuasjoner (se senere).

Hver type motorisk komplikasjon må vurderes separat, slik at medikamentell justering blir mest mulig optimal. Man må unngå overdosering. En god behandling forutsetter kjennskap til pasientens tilstand gjennom hele døgnet. Det er nyttig at pasienten fyller ut bevegelseskjema i minst 3-4 dager, slik at man får best mulig kunnskap om pasientens problemer. Vi foreslår derfor følgende strategi, i prioritert rekkefølge, for å behandle pasienter med forutsigbare motoriske komplikasjoner.

### Anbefaling

- a. COMT-hemmer eller MAO-B-hemmer
- b. Dopaminagonist
- c. Dyp hjernestimulering, apomorfinpumpe eller duodenal levodopainfusjon

Hos pasienter der det på grunn av alder og/eller helsetilstand er lite ønskelig å bruke mange forskjellige medikamenter, kan det være hensiktsmessig bare å øke antallet doseringer av levodopa,

uten at døgndosen blir vesentlig økt. Ytterligere økning av enkeltdosene fører sjelden frem, men det er likevel viktig at hver enkelt dose er stor nok til at pasientene kommer i sikker "on".

Ved noen forutsigbare motoriske komplikasjoner vil anbefalingen avvike noe:

## Difasiske dystonier og dyskinesier

Dette betegner sammensatte dystonier og dyskinesier hos pasienter med avansert sykdom. Se tidligere, under definisjoner.

### Anbefaling

- Ta store nok enkeltdoser til at pasienten kommer i sikker on-fase. Forsøk COMT-hemmer, deretter agonist. Dyp hjernestimulering eller duodenal levodopainfusjon anbefales hvis fluktusjonene ikke bedres ved andre tiltak. Ved vanskelig kontrollerbare hyperkinesier, kan forsøkes amantadin (Symmetrel®).

## Dystonier i off-perioder

### Anbefaling

- Ved dystonier tidlig om morgenen: Start med oppløselig levodopa så tidlig som mulig. Ved gjentatte dystonier ellers gjelder de samme retningslinjer som for fluktusjoner for øvrig. Ved særlig langvarige og smertefulle dystonier kan apomorfininjeksjon eller oppløselig levodopa hjelpe. Ved stadig gjentakende, smertefull og terapiresistent fokal dystoni kan man vurdere injeksjonsbehandling med botulinumtoksin.

# Uforutsigbare motoriske komplikasjoner

## Definisjon

Endring i motorikk som kommer uventet i forhold til medikamentinntak og gjerne oppstår plutselig. Vanligst er "plutselig off" (sudden off) eller "jo-jo fenomen" med raske svingninger mellom "off"- og "on-faser". Uttalt tilstivning (freezing) kommer som oftest i "off-fase", men kan i sjeldne tilfeller oppstå i "on-fase" (ukjent mekanisme). Dette er den motoriske komplikasjon som er vanskeligst å behandle.

## Behandling

Generelt trenger denne type pasienter en balansert kombinasjon av agonist, levodopa og nedbrytningshemmere av levodopa. Ofte vil pasientene benytte relativt hyppig dosering (minst 5 ganger daglig). Absorpsjon av medikamenter påvirkes av gastrostase etter måltider og pasientene må derfor tilpasse måltidene og type ernæring til medikamentinntaket. Som oftest vil proteinrike måltider føre til relativt lang gastrostase, men enkelte pasienter rapporterer at de lettere får medikamentene til "å slå inn" dersom de tar tabletter til måltider.

Dersom pasienten likevel har raskt innsettende uforutsigbare off-faser kan man forsøke oppløselig levodopa. Effekt kan forventes i løpet av 15-20 minutter, men kan bli forsinket dersom pasienten har inntatt et måltid i forkant, spesielt dersom det har vært proteinrikt.

Dersom pasienten fortsatt opplever uttalte svingninger med ukontrollerbar off kan man prøve apomorfininjeksjoner eller via pumpe eller levodopa i duodenal infusjon. Dyp hjernestimulering kan også vurderes. Ved bruk av apomorfin (injeksjonspenn) 1-6 mg per dose subkutant, må pasientene ha fått domperidon (Motilium) 10 mg x 3 i 2 dager før første apomorfin dose. (Tidligere ble det anbefalt 20mgx3, men etter at det for et par år siden ble observert plutselig hjertedød ved bruk av domperidon, er det nå ute en generell advarsel om ikke å bruke domperidon i doser over 10mgx3.) Dette hindrer de perifere bivirkningene av apomorfin. Ofte kan domperidon seponeres gradvis etter noen uker/måneder. Det kan være fysisk vanskelig for pasienten å sette dosen i off-fase. Påførende bør derfor få opplæring. Et alternativ til apomorfin er duodenal infusjon av levodopa. Vurdering av indikasjon skjer ved innleggelse i nevrologisk avdeling. Pasientene får nasoduodenal sonde og effekten av duodenal infusjon av levodopa vurderes ved nøye observasjon. Infusjonspumpen gir jevn levodopainfusjon i tillegg til mulighet for å tilføre en "ekstra dose levodopa" dersom pasientene plutselig opplever off-fase. Dersom det viser seg å være indikasjon for denne behandling får pasientene duodenal sonde via PEG. Behandlingen er for pasientene så vidt komplisert at det gjerne er en betingelse at påførende eller hjemmesykepleie kan hjelpe til med justering av pumpens infusjonshastighet.

### Anbefaling

1. Forsøke oppløselig levodopa, 50-100 mg ved behov.
2. Vurdere om pasienten er egnet for duodopa eller apomorfininjeksjon.

## Autonome forstyrrelser

Ved fremskreden Parkinsons sykdom finnes ofte forstyrrelser i det autonome nervesystem, spesielt problemer fra gastrointestinaltractus, blæreproblemer eller ortostatisme.

## Gastrointestinale problemer

Svelgeproblemer, sikling og talevansker forekommer. Nedsatt svelgfunksjon disponerer for

retensjon og aspirasjon, og kan føre til pneumoni. Degenerative forandringer i dorsale vaguskjerne og i øsofagusplexus er noen av årsakene til dysfagien. Hypersalivasjon skyldes ikke økt produksjon, men nedsatt spontan svelging. Antikolinergika og transdermal scopolamin nedsetter spyttproduksjonen, men spyttet blir gjerne seigt, og pasienten føler seg sjeldent hjulpet av disse medikamentene.

Hos noen pasienter kan injeksjon av botulinumtoksin i eller subkutant over spyttkjertlene være nyttig for å redusere spyttsekresjonen.

Nedsatt tømning i øsofagus/magesekk: Noen pasienter blir fort mette, føler seg full i magen og klager over kvalme. Nedsatt tømning kan påvirke opptak av medikamenter og gi varierende medikamenteffekt. Kvalmen bør ikke behandles med metoclopramid, (Afiplan), en D2- blokker som passerer blod-hjerne-barrieren og forverrer

symptomene av Parkinsons sykdom. Dersom plagene vedvarer kan man forsøke domperidon.

Obstipasjon er hyppig forekommende. Årsaksforholdene er sammensatte, men nedsatt motilitet og degenerasjon av nevroner i det parasym-patiske nervesystem er de viktigste. I de mest uttalte tilfeller kan det føre til megacolon. Dystoni i puborectal muskulatur kan nedsette evnen til defekasjon.

### Anbefaling ved problemer fra GI-tractus

- Følg generelle prinsipper så langt det er mulig med rikelig væsketilførsel, mosjon og fibertilskudd.
- Optimal behandling av grunnsykdommen. Ved svelgeproblemer kan man forsøke Madopar solubile.
- Apomorfininjeksjon kan lette svelgingen i off-fase. Obstipasjon som skyldes dystoni i bekkenbunnen kan forsøksvis behandles med apomorfininjeksjon før defekasjon.
- PEG-sonde bør overveies når nutrisjonen svikter.

## Blæreproblemer

Mer enn halvparten av parkinsonpasientene har blæreproblemer. Det er flere årsaker til dette, men de viktigste er hyperrefleks blære, dystoni

i bekkenbunnsmuskulatur og detrusorsfinkter dyssynergi.

### Anbefaling

- Bekkenbunnsproblemer kan reduseres ved å optimalisere den antiparkinsonistiske terapi. Ved detrusor hyperaktivitet bør man redusere væskeinntak på kvelden eller gi et urologisk spasmolytikum, evt. imipramin (Tofranil). Inkontinens er uvanlig og bør lede oppmerksomheten mot annen etiologi. Prostataproblemer forekommer og må ikke forveksles med ovenstående.

## Ortostatisme

Ortostatisk hypotensjon defineres som reduksjon av blodtrykket med minst 30 mmHg systolisk eller 15 mmHg diastolisk etter 3 min i stående stilling. Dette er vanlig forekommende hos pasienter med avansert Parkinsons sykdom. Når det forekommer tidlig må

man overveie andre diagnoser, spesielt MSA. Man må også huske at både levodopa og agonister kan senke blodtrykket. Medikamentell behandling er oftest lite effektiv.

### Anbefaling

- Langsom endring av posisjon fra sittende til stående
- Hev hodeenden av sengen om natten
- Elastiske strømper kan prøves
- Økt saltinnhold i maten
- Mineralkortikoid, gitt som Florinef 0,1 mg, 1x 2-3 daglig

# Falltendens

## Forekomst og konsekvenser

Hyppig fall tidlig i sykdomsforløpet er vanligst ved atypisk parkinsonisme, særlig ved progressiv supranukleær parese (PSP)[1], men forekommer også ved Parkinsons sykdom (PS). Den årlige forekomsten av fall blant personer med PS er 68% mot 32% i den generelle eldre befolkningen [2,3]. Mange fall skjer innendørs. På grunn av redusert evne til å ta seg for med armene og å hente seg inn med et støtteskritt, faller pasienten ofte slik at større deler av kroppen treffer underlaget, noe som gir økt risiko for alvorlige skader som lårhalsbrudd. Et fall kan ha store konsekvenser for den enkelte pasient, som frykt for fremtidige fall, redusert fysisk og sosial aktivitet, økt hjelpe- og pleiebehov samt økt dødelighet.

## Årsaker til fall

Det kan være mange årsaker til falltendens, der noen risikofaktorer er knyttet til selve sykdommen og andre er av mer generell karakter. Parallelt med økende falltendens i sykdomsforløpet ser en ofte mer av andre symptomer som motoriske fluktuasjoner eller ikke-motoriske symptomer som kognitiv svekkelse. Parkinsonsymptomer kjennetegnet ved såkalt postural instabilitet og gangvansker (PIGD) er særlig forbundet med falltendens, i motsetning til et symptombilde preget av tremor. En viktig prediktor for fall ved PS er imidlertid fall siste år [4].

Kognitiv funksjon har betydning for bevegelseevnen. For eksempel kan sykdomsforandringer lokalisert til områder i hjernen med høyere motoriske kontrollfunksjoner redusere simultankapasiteten. Evnen til å tilpasse bevegelsene til omgivelsene eller til emosjonelle endringer kan da bli vanskelig, og ikke sjelden vil balansen forverres dersom pasientene møter fysiske hindringer når de går eller distraheres på annen måte. Ved undersøkelse av en parkinsonspasient kan man derfor risikere å overse balanseproblemene dersom man begrenser undersøkelsen til observasjon av pasientens naturlige gangfunksjon som ledd i en tradisjonell nevrologisk undersøkelse. En viktig og relevant tilleggsundersøkelse er å tilføye oppgave som for eksempel et regnestykke, når gangfunksjon observeres.



Balanse og gangfunksjon er nært knyttet til falltendens da de fleste fall skjer under eller i tilknytning til forflytning. Pasientene opplever oftest falltendens i den fasen der medikamentene virker best ("on"), noe som settes i sammenheng med en økt evne til mobilitet [5]. Nedsatt posturale reflekser, forstyrrelser i proprioepsjon og redusert bevegelse i rygg og ekstremiteter kan påvirke balansen. I undersøkelsessituasjonen kan en da observere redusert evne til å endre bevegelsesmønstre, fremoverbøyd kroppsholdning, økt postural svai og redusert evne til å hente seg inn ved fremprovosert retropulsjon ("pulltest"). Ved unormal test vil pasienten ta flere raske skritt bakover (ofte 3 eller mer) eller trenge støtte for ikke å falle. Balansen bedres sjelden av medikamenter, men fysioterapi i form av trening, motorisk læring og trening av bevegelsesstrategier har vist seg å forbedre ulike aspekter ved balanse og gange [6]. Tai Chi er f.eks en treningsform som har vist seg å redusere falltendens [7]. Tilrettelegging i eget hjem og hjelpemidler som turstaver, rullator eller rullestol kan være hensiktsmessig for enkelte.

«Freezing» er et kortvarig episodisk fravær eller en markant reduksjon i evnen til å flytte beina til tross for at en ønsker å gå [8]. Plutselig «freezing» under gange kan forstyrre balansen og forårsake fall. «Freezing» utløses oftest når en starter å gå, ved

snuing under gange eller ved passasje gjennom trange partier (f.eks dører), og når en kommer fram til bestemmelsesstedet [9]. En parkinsonpasient vil ofte sne seg "en bloc" med økt risiko for å falle dersom en «freezing» episode utløses. Bruk av bevegelsesstrategier i form av ulike former for «cueing» eller selv-instruksjon kan avhjelpe «freezing» under gange og dermed balanseproblemer knyttet til slike episoder. Observer når pasienten nærmer seg og går igjennom en dør, be pasienten om å reise seg fra sittende stilling uten å støtte seg med armene (legge armene i kryss over brystet), starte og stoppe bevegelser, samt foreta snubevegelse.

Andre medisinske årsaker: Infeksjoner som f. eks urinveisinfeksjon, bruk av enkelte medikamenter som f. eks benzodiazepiner, begynnende demens, polyneuropati, inkontinens, muskelsvakhet og nedsatt syn er forbundet med økt risiko for fall.

Miljøfaktorer som dårlig skotøy, løse matter, glatte gulv, dørstokker, dårlig belysning og manglende gelender i trapp kan medvirke til fall. Den kommunale fysio- og ergoterapitjenesten kan på forespørsel foreta hjemmebesøk for kartlegging og oppfølging av fallforebyggende faktorer.

## Anbefaling

- Vurder andre årsaker til parkinsonisme ved tidlig falltendens.
- Undersøk pasientens evne til å endre bevegelsesmønstre og reaksjon på distraksjon i tillegg til generell nevrologisk undersøkelse.
- Medisinering bør optimaliseres:
  - I noen tilfeller kan medikamenter forverre gangfunksjonen, særlig ved medikamentinduserte dyskinesier, ortostatisme eller bruk av benzodiazepiner.
  - Ved freezing i "off"-fasen bør man øke den dopaminerge behandlingen, mens dosen bør reduseres ved freezing i "on" (sjelden).
- Daglig fysisk aktivitet som sykling, spaserturer og lignende bør anbefales til alle.
- Pasienter med falltendens bør raskt henvises til fysioterapi for spesifikk trening, innlæring av motoriske strategier og vurdering av hjelpemiddelbehov.

## Referanser - Fall

1. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson R, Lees A, Burn D. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy A clinical cohort study. *Neurology* 2003;60(6):910-16
2. Wood B, Bilclough J, Bowron A, Walker R. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):721-25
3. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319(26):1701-07
4. Pickering RM, Grimbergen YAM, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(13):1892-900
5. Bloem BR, Grimbergen YAM, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2001;248(11):950-58
6. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7
7. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2012;366(6):511-19
8. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):734-44
9. Schaafsma J, Balash Y, Gurevich T, Bartels A, Hausdorff J, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003;10(4):391-98

## Søvnforstyrrelser

Nær 90 % av alle pasienter med Parkinsons sykdom opplever søvnproblemer i sitt sykdoms-forløp. Rundt 60 % av alle pasienter med Parkinsons sykdom har søvnproblemer om natten og opptil 40 % kan oppleve hypersomni på dagtid.

Den vanligste nattlige søvnforstyrrelse er insomni med hyppig avbrutt søvn (søvnfragmentering), for tidlig oppvåkning eller innsovningsvansker. Insomni er mest fremtredende hos pasienter som har hatt sykdommen lenge (søvnfragmentering) og har ofte sammenheng med en underliggende depresjon (tidlig morgenoppvåkning). Undersøkelser viser at depresjon og søvnforstyrrelser har en særlig negativ effekt på parkinsonpasientenes livskvalitet. Restless legs syndrom (RLS), Periodic limb movements during sleep (PLMS) og akatisi (ingen sikre tall

foreligger) kan også være utløsende årsak til insomni.

Hypersomni (opptil 40 % av pasientene) gir økt søvnlighet på dagtid og kan medføre søvnanfall. Symptomene leder ofte til sosial isolering. Ved REM sleep behavior disorder (RBD) (15-30% av pasientene) utagerer pasienten sine drømmer under REM søvn og kan påføre seg selv eller sin sengespartner skader. Søvnåpne er hyppigere med økende alder og symptomene på dagtid kan mistolkes som depresjon eller kognitiv svikt. Samtlige søvnforstyrrelser kan opptre uavhengig av hvor lenge pasienten har hatt Parkinsons sykdom. Det foreligger få randomiserte studier på farmakologisk behandling av de diverse søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom.

Årsak til søvnforstyrrelsene kan være mangfoldig og må behandles tilsvarende. Nøye (komponent-) anamnese bør tas (søvnhygiene, nocturi, smerter, off-fenomen, hallusinasjoner, fremskyndet søvnfase syndrom, dopaminerg bivirkning, etc.).Vær noe

tilbakeholden med dosering av sovemidler hos disse pasientene. Benzodiazepiner anbefales ikke. Ca. 40 % av pasienter med Parkinsons sykdom har også depresjon. Behandling av depresjonen kan ha en gunstig effekt på insomni (Se avsnitt om depresjon).

## Anbefaling

**Innsøvningsvansker:** Zoplicon 2,5-7,5 mg; Melatonin, 3- 8 mg, 1- 2 timer før sengetid og etter mat (registreringsfritak nødvendig)

**Søvnfragmentering og tidlig oppvåkning:** Mianserin (Tolvon) 10-20mg (økt dose gir ikke økt effekt), Mirtazepine (Remeron) 15 – 45mg. Melatonin depot (Circadin), 3- 8 mg, 1- 2 timer før sengetid og etter mat

**RBD:** Vurder seponering av tricykliske antidepressiva. Clonazepam (Rivotril), 0.25 – 1.5 mg før sengetid; Melatonin, 3 -8 mg 1-2 timer før sengetid og etter mat

**Hypersomni:** Vurdere omlegging av dopaminerg behandling (dopamin agonister, seponere COMT-hemmer), Modafinil (Modiodal), 200-400mg fordelt på 1 til 2 doser

**RLS/PLMS eller akatisi:** Symptomene forsvinner oftest ved forsiktig oppjustering av nattlig dopaminerg behandling

**Søvnapné syndrom:** Vurder CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)

**Nattlige hallusinasjoner:** Se avsnitt om nevropsykiatriske problemer

**Søvnapne:** Henvi til søvnutredning

## Nevropsykiatriske problemer

En rekke pasienter med Parkinsons sykdom utvikler psykiske problemer. Omtrent 40 % plages før eller senere under sykdomsprosessen av depresjon, som omfatter både alvorlige og lettere tilstander. Depresjonen kan være en psykologisk reaksjon på å ha fått en kronisk sykdom, men mye tyder på at dette ikke er den eneste forklaringen. Adferdsendringer og angst ses ikke sjelden. Nær 20 % av pasientene har psykotiske symptomer og disse symptomene har vist seg å være en viktig faktor som fører til sykehjemsplassering. I enkelte tilfeller har man observert impuls kontrollforstyrrelser, spilleavhengighet eller et endret seksuell atferdsmønster. De psykotiske symptomene begrenser muligheten for en optimal antiparkinsonbehandling. Det er viktig at leger som behandler pasienter med Parkinsons sykdom er spesielt oppmerksomme på de psykiatriske komplikasjoner som kan oppstå under behandlingen. De fleste pasienter med Parkinsons sykdom utvikler

kognitiv svikt, inkludert fluktuerende oppmerksomhet, og mer enn 50 % får demens. Forekomst av demens øker med sykdommens varighet og med høyere alder ved symptomdebut. Hos pasienter med kognitiv svikt bør det gjøres supplerende undersøkelser som cerebral CT eller MR, for å avklare om demensen kan ha annen årsak enn Parkinsons sykdom. Demens med Lewylegemer er en aktuell differensialdiagnose hos pasienter med parkinsonisme og tidlig demensutvikling.

Ikke-farmakologiske støttetiltak er aktuelle både for pasient og pårørende. Imidlertid vil man ofte måtte gi en medikamentell behandling av disse komplikasjonene.

## Behandling av demens ved Parkinsons sykdom

Man skal generelt være tilbakeholden med medikamenter hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens, da disse pasientene ofte får bivirkninger på relativt lave doser. Det er de ikke-medikamentelle tiltak som er viktigst. Behandling med kolinesterasehemmeren rivastigmin (Exelon) er relativt godt dokumentert og bør

forsøkes. Bivirkninger som mage-tarm symptomer er vanlig, og enkelte pasienter kan få forverring av sin parkinsonisme. Effekten kan være vanskelig å evaluere, men man bør vurdere hele spekteret av nevropsykiatriske symptomer ved demens i tillegg til hukommelse. Også en stabilisering av tilstanden må anses som effekt.

### Anbefaling

Rivastigmin. Startdose 1.5 mg to ganger daglig med gradvis opptrapping hver fjerde uke til maksimaldose 6 mg x 2. Terapeutisk dose fra 3 mg x 2. Dersom bivirkninger kan man forsøke rivastigmin plaster eller donepezil (Aricept).

## Behandling av depresjon ved Parkinsons sykdom

I tillegg til støttebehandling bør depresjon ved Parkinsons sykdom ofte behandles med medikamenter. Disse bør ha minst mulig bivirkninger eller fare for forverring av parkinsonismen og best mulig effekt. Dokumentasjon for at det finnes slike medikamenter er begrenset. Etter nye studier er effekten av nortriptylin (Noritren) best dokumentert. Men for mange behandlere er fortsatt

serotoninreopptakshemmere førstevalget ved behandling av depresjon ved Parkinsons sykdom. Av disse er citalopram (Cipramil) best utprøvd med tanke på interaksjoner med f.eks. selegilin (Eldepryl). Imidlertid har studier vist at slik behandling ikke alltid fører til målet og kombinasjonsbehandling med noradrenerge medikamenter som mianserin (Tolvon) kan være aktuelt.

## Anbefaling

Citalopram 10 mg daglig (starte med 5mg i noen dager) som evt. etter 4 uker kan økes opp til 20 mg daglig. Dersom dette ikke har tilfredsstillende effekt etter 1 måned bør citalopram kombineres med mianserin 10 mg om kvelden, kan evt. gradvis økes til 60 mg. Alternativt nortriptylin 25-30 mg initialt, opp til 150 mg.

## Behandling av psykotiske symptomer ved Parkinsons sykdom

Psykotiske symptomer opptrer hos minst 50% og når de først har oppstått forblir de ofte et problem gjennom resten av sykdomsforløpet. Visuelle hallusinasjoner forekommer oftest, mens auditive hallusinasjoner er relativt sjeldne. Ledsagende vrangforestillinger er ikke uvanlig. Ved akutt psykose bør andre årsaker utelukkes (UVI, pneumoni, metabolske forstyrrelser). Ikke alle hallusinasjoner krever behandling, men dette bør vurderes dersom pasienter eller pårørende oppfatter disse som tilstrekkelig problematiske i hverdagen.

I første omgang bør man overveie å redusere/seponere medikamenter med anticholinerg, antidepressiv eller sedativ effekt. Deretter bør man gradvis redusere dopaminerge medisiner (først MAO-B hemmer, deretter dopaminagonist og COMT-hemmer, og til slutt levodopa) til ønsket effekt. Cholinesterasehemmer bør vurderes hos pasienter med ledsagende kognitiv svikt (kan ha antipsykotisk effekt). Tradisjonelle nevroleptika med dopaminantagonistisk effekt er kontraindisert ved Parkinsons sykdom. Nye atypiske nevroleptika med sterkere

påvirkning av serotonerge enn dopaminerge reseptorer synes å bli førstevalg i vanlig psykosebehandling og er etter hvert de eneste alternativer i behandlingen av psykotiske symptomer ved Parkinsons sykdom. Klozapin (Leponex) har lenge vært brukt. Grunnet fare for fatal leukopeni er det nødvendig med et relativt krevende kontrollopplegg med blodprøver. Dette har begrenset bruken av klozapin, selv om dette er det beste alternativet ved Parkinsons sykdom assosiert demens vurdert ut fra dokumentasjon og klinisk bruk. Flere andre atypiske nevroleptika har lignende reseptorprofil som klozapin. Av de registrerte medikamenter i Norge i dag synes quetiapin (Seroquel) å ha den beste reseptorprofilen. I Norge har også mange erfaring med olanzapin (Zyprexa). Imidlertid foreligger det nå kontrollerte studier som tyder på at olanzapin kan gi en klar forverring av parkinsonismen og også indusere somnolens på dagtid. På samme måte har risperidon (Risperdal) vist seg å forverre parkinsonisme. Quetiapin (Seroquel) har i åpne studier vist god tolerabilitet, men placebokontrollerte studier har ikke vist signifikant effekt.

## Anbefaling

Første medikamentelle tiltak bør være å overveie reduksjon av mengden dopaminerge medisiner (rekkefølge: MAO-B hemmer dopaminagonist COMT-hemmer levodopa). Hos pasienter med signifikant kognitiv svikt kan man forsøke cholinesterasehemmer. Dersom behov for nevroleptika anbefales i første omgang å forsøke quetiapin om kvelden (start mg og øk deretter gradvis til 100 mg/d). Hvis ingen av tidligere tiltak fungerer, forsøk klozapin 12.5 eller 25 mg om kvelden, som evt kan økes til 50 mg eller høyere ved behov. Vedlikeholdsdose vil ofte ligge på rundt 100 mg/d, av og til høyere. Dersom man skal bruke olanzapin, så bør man gjøre det med stor varsomhet og starte med 1,25 mg (1/2 tbl á 2,5 mg) om kvelden. For alle disse preparater gjelder at lave doser er nødvendig for å unngå sedasjon.







**Nasjonal  
kompetansetjeneste for  
bevegelsesforstyrrelser**

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)  
Stavanger Universitetssjukehus  
Postboks 8100  
4068 Stavanger

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