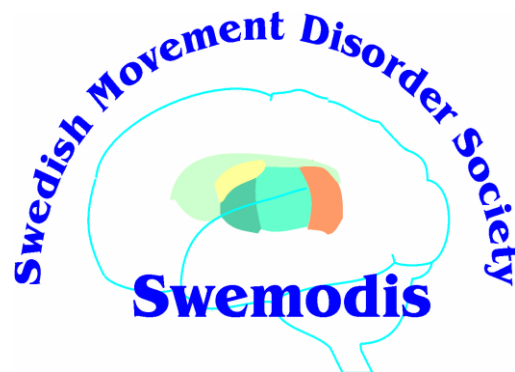


SWEMODIS

Swedish Movement Disorder Society

Riktlinjer för utredning och behandling av
Parkinsons sjukdom



Version #9, 2022

INNEHÅLL

I.	NYHETER OCH ÄNDRINGAR.....	7
II.	FÖRKORTNINGAR.....	9
III.	INLEDNING	11
	Bakgrund, SWEMODIS.....	11
	Syfte	11
	Målgrupp	11
	Ansvariga för riktlinjerna	12
	Restriktioner och begränsningar	12
IV.	DEFINITIONER, DIAGNOSTIK OCH UTREDNINGSGÅNG VID PARKINSONS SJUKDOM	
	13	
	Definitioner.....	13
	Parkinsonism	13
	Parkinsons sjukdom (G 20.9)	13
	Sekundär parkinsonism (G 21)	13
	Atypisk parkinsonism (tidigare benämning Parkinson plus)	13
	Diagnostik och utredning.....	14
	Diagnoskriterier	14
	Utredningsgång/diagnostik/tidpunkt/var/vem?.....	16
	Genetisk testning vid Parkinsons sjukdom/Parkinsonism	18
V.	LÄKEMEDELSÖVERSIKT	20
	Levodopa	20
	Dopaminagonister	21
	COMT-hämmare	24
	MAO-B-hämmare	25
	Antidyskinesiläkemedel (NMDA-antagonister)	27
	Antikolinergika	27
	Vanliga interaktioner	27
	Läkemedel med dopaminreceptorhämmande effekt	27
	Medel som ger sämre upptag eller annan minskad levodopa effekt	27
	Medel som kan förstärka parkinsonsymtom eller biverkningar av antiparkinsonläkemedel	28

Läkemedel med oklar/osäker effekt på parkinsonism:	28
Speciella interaktioner	28
Läkemedel med varningar av liten eller obefintlig betydelse	28
Levodopa-ekvivalenta dygnsdoser	29
VI. BEHANDLING AV MOTORISKA SYMPTOM	30
Terapi tidig fas	30
Bakgrund	30
Terapiråd – yngre patient (<50 år)	30
Terapiråd – patient i åldersmässigt mellanperioden (50-75 år)	31
Terapiråd – äldre patient (> 75 år)	32
Terapi vid begynnande symptomfluktuation	33
Bakgrund	33
Behandling av dosglapp	33
Behandling av hyperkinesier	34
Uttalade fluktuationer när avancerad behandling inte är lämplig	34
Terapi mot svårbehandlade motoriska symptom	35
Tremor	35
Hypokinesi/rigiditet	35
Dystoni	36
Gångsvårigheter, "freezing of gait" (FOG) och balansosäkerhet	36
VII. BEHANDLING AV ICKE-MOTORISKA SYMPTOM	36
Sömnrubbingar	36
Insomni	36
Symtomatisk Restless Legs Syndrome, RLS	37
REM-sleep behaviour disorder, RBD	37
Autonom dysfunktion	38
Ortostatisk hypotension	38
Värmereglering/Svettningar	39
Dregling, salivering	39
Dysfagi	39
Fyllnadskänsla i mag-tarmkanalen	40
Obstipation	40
Täta trängningar, ofullständig blåstömning, nocturi	40
Beteendestörningar	41
Dopaminerga dysregleringssyndromet	41

Impulskontrollförlust: Hypomana tillstånd, överdrivna köp- och spelberoende, samt hypersexualitet	41
Hypersexualitet	41
Kognitiv svikt.....	42
Konfusion.....	42
Illusioner.....	42
Hallucinationer.....	43
Demens.....	43
Psykos	44
Apati.....	44
Depression	44
Behandling, läkemedel	45
ECT	46
Ångest och panikattacker	46
VIII. Avancerad behandling	48
Apomorfin.....	48
Duodopa	50
Lecigon	51
Neurokirurgisk behandling	52
DBS, Duodopa och Apomorfin i Nationella Riktlinjerna	55
När skall man överväga avancerad terapi?	55
Behandlingskonferens.....	56
MR-g FUS MR guidat Fokuserat Ultraljud	56
VIII. BEHANDLINGSSVIKT OCH PALLIATIV VÅRD	56
IX. VANLIGA FRÅGOR.....	57
Medicinering i samband med elektiv kirurgi	57
DBS - praktiskt handhavande vid diagnostiska undersökningar och kirurgi	58
Diagnostiska undersökningar	58
Terapeutiska åtgärder	58
Akuta tillstånd vid Parkinsons sjukdom och andra basalgangliesjukdomar	58
X. DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING AV PARKINSONLIKNANDE TILLSTÅND	59
Sekundär parkinsonism	59
Läkemedelsutlöst parkinsonism	59

Läkemedelsutlöst tremor	59
Läkemedelsutlösta demenssymtom.....	59
Vaskulär parkinsonism.....	59
Essentiell tremor	60
Dystoni	60
Atypisk parkinsonism (se även Bilaga I: Diagnoskriterier)	60
Multipel systematrofi (MSA).....	60
Progressiv supranukleär pares (PSP)	60
Kortikobasal degeneration (CBD), kortikobasalt syndrom (CBS).....	61
Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)	61
Normaltryckshydrocefalus (NPH)	61
Övriga tillstånd – t.ex. Alzheimers sjukdom	61
XI. ORGANISATORISKA ASPEKTER	61
Nationella riktlinjer för Parkinsonvården 1 dec 2016	61
Centrala rekommendationerna	62
Uppföljning	62
Omhändertagande	63
Multidisciplinärt team.....	63
Behandlingskonferens.....	63
Sammanhängande rehabilitering	64
XII. KÖRKORT	64
XIII. SOCIALSTYRELSENS FÖRSÄKRINGSMEDICINSKA BESLUTSSTÖD	67
XIV. REFERENSER	68
BILAGA I: DIAGNOSKRITERIER	71
MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD	71
Kliniska diagnostiska kriterier för mild kognitiv svikt, MCI, vid Parkinsons sjukdom	73
Kliniska diagnostiska kriterier för demens vid Parkinsons sjukdom.....	73
Multipel systematrofi (MSA)	75
Progressiv Supranukleär Pares (PSP)	77
Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB).....	78
Kortikobasal degeneration (CBD), kortikobasalt syndrom (CBS).....	79

Essentiell Tremor (ET)	80
BILAGA II: PRAKTISKA HANDLINGSPLANER VID AKUTA TILLSTÅND	81
Handlingsplan om konfusion vid PS eller andra sjukdomar i basala ganglier.....	81
Handlingsplan vid psykos	81
Handlingsplan för hyperpyrexisyndrom vid Parkinsons sjukdom.....	82
BILAGA III: ACCELEROMETRI/AKTIGRAFI FÖR UTVÄRDERING AV MOTORISKA SYMTOM VID PARKINSONS SJUKDOM – PARKINSON KINETIGRAPH, PKG	84
BILAGA IV: KLINISK GENETISK UTREDNING OCH GENETISK VÄGLEDNING	87

I. Nyheter och ändringar

Nyheter och Ändringar 2022

Handlingsplan för genetisk testning vid Parkinsons sjukdom/Parkinsonism.

Tillägg av text kring Opikapon.

Tillägg av text kring Lecigon.

Uppdatering kring Amantadin.

Tillägg av text kring MR-guidat Fokuserad Ultraljudsterapi.

Tillägg av text kring Apati.

Tillägg av text kring smärta.

Bilaga med text kring genetisk vägledning.

Äldre kriterier för Parkinsons sjukdom (Brain Bank och NINDS) har utgått

Smärre språkliga och layoutmässiga justeringar har genomförts.

Nyheter 2019

Samtliga avsnitt har gått igenom och harmoniserats med Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom (2016) där det bedömts nödvändigt.

Den tiogradiga prioriteringsskalan som används i nationella riktlinjer markerar att frågan har behandlats och prioriterats inom de nationella riktlinjerna.

En bilaga med råd avseende användning av Parkinson Kinetigraph (PKG) och tolkning av sådana accelerometrimätningar har tillkommit.

Smärre språkliga och layoutmässiga justeringar har genomförts.

Nyheter 2014

Uppdatering impuls kontroll störningar och Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome

Ortostatism

Domperidon inom subventionering (för PD), med dosrestriktion

Handlingsplan vid Parkinson hyperpyrexisyndrom

Nyheter och ändringar 2013

Uppdatering kring diagnostiska metoder, med kommentarer kring liquor (CSF) analyser, ultraljud (sonografi) och SPECT undersökningar.

Ny tabell för tydligare jämförelse av CSF, SPECT och MR, neuropsykologi fynd vid olika differentialdiagnoser.

Uppdatering av läkemedelsformer och styrkor, bl.a Stalevos olika styrkor.

Uppdatering kring Domperidon.

Förkortat avsnitt kring risk för fibros av ergotbaserade dopaminagonister.

Det saknas EBM underlag för att fördröja behandling även tidigt i sjukdomsförloppet och tidig behandling förordas.

Tydlig uppmaning att läkare regelbundet aktivt frågar om symtom på dopaminreceptor-dysregleringssyndrom och beteendestörningar.

Tillägg om behandling av mycket svår ortostatism med Droxidopa.

Nyheter och ändringar 2011

Uppdatering av personer som deltagit i arbetet med riktlinjer.

ICD 10 koder justerade.

Förtydligande om MR kriterier för diagnos.

Poängtering av att yngre kommer tidigt till specialist inom MD.

Stalevo i olika styrkor av L-dopa finns tillgängliga.

Lesionell neurokirurgi har tagits bort då metoden inte används mycket.

Förtydliganden om DBS och pacemakers.

Tillägg i råd om hypotension och nykturi.

Förtydligande av dyston tremor som viktig differentialdiagnos till essentiell tremor.

Referens uppdateringar vad gäller diagnoskriterier.

Ett stort antal språkliga justeringar.

Kompletterande råd för medicinering vid elektiva operationer med rotigotin.
Uppmärksamhet på samband mellan total L-dopa dos och polyneuropati.
Råd kring Duodopa och risk för polyneuropatiutveckling.
Uppdatering av nyheter kring körkort och sjukdom.

Nyheter och ändringar 2010

Mindre textförändringar vad gäller preparatnamn och enklare klargöranden.
Tillägg av referens till ScandModis konsensus dokument om DBS.
Uppdatering av Körkortsförordningar från Trafikverket.

Nyheter och ändringar 2009

Revision av " UK Parkinson's Disease Society Brain Bank diagnos-kriterier".
Revision av MSA-diagnoskriterier.

Ändringar 2008

Tillägg av länkar till www.swemodis.se, och detaljerade rekommendationer kring Duodopa®, och Apo-Go PEN®, samt apomorfinpump.
Uppdatering av de nya rekommendationerna vad avser kabergolin och övriga ergotalkaloider
Uppdatering av bakgrundsinformation för MAO-B-I.
Uppdatering av bakgrundsinformation för NMDA-I.
Understrykande av tidigt insatt behandling har ytterligare förstärkts.
Demenskriterierna för Parkinsons sjukdom införda i demensavsnittet.
Justerade detaljer vad avser indikation för DBS.
Utökning av texten kring dopaminerga dysregleringssyndromet och beteendestörningar.
Utdrag av de för Parkinsons sjukdom relevanta texterna från Vägverkets förordning rörande körkort.
Utdrag av de för Parkinsons sjukdom relevanta texterna från Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd.
Bilaga med en icke validerad översättning av diagnoskriterer för demens vid Parkinsons sjukdom.

II. Förkortningar

ADL	Activities of Daily Living
CBD	Corticobasal; Kortikobasal degeneration
CBS	Corticobasalt; Kortikobasalt syndrom
β -CIT	beta-CIT (2- β -karbometoxy-3- β -4-jodofenyl-tropan)
CNS	Centrala nervsystemet
COMT-I	Katekol-O-metyltransferas-inhibitor; (hämmare)
CSF	Cerebrospinal fluid/vätska
DaTSCAN	Produktnamn för FP-CIT SPECT, jodoflupan
DBS	Deep brain stimulation; (djup) elektrostimulering i hjärnan
DLB	Demens med Lewy-inklusionskroppar
EBM	Evidence-based Medicine; evidensbaserad medicin
ECT	Electroconvulsive therapy; elektrokonvulsiv terapi
ET	Essentiell tremor
FDG-PET	Fluorodeoxyglukos PET
FOG	Freezing of Gait
FTD	Frontotemporal demens
FUS	Fiberendoskopisk undersökning
GBA	Glucocerebrosidas gen
GPI	Globus Pallidus interna
IPG	Implantable Pulse Generator; Impulsgivare
LCEIG, LCIG	Levodopa, carbidopa (entacapon) intestinal gel
MAO-B-I	Monoaminoxidas-B-inhibitor; MAO-B hämmare
MDS-UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, uppdaterad vers.
MR, MRT	Magnetresonans, Magnetresonanstomografi
MR-g FUS	MR guidat Fokuserat Ultraljud
MSA, MSA-c, MSA-p	Multipel systematrofi; -cerebellär typ, -parkinsonistisk typ
NFL	Neurofilament Light protein
NMDA	N-metyl D-aspartat
NPH	Normal pressure hydrocephalus; normaltryckshydrocephalus
NR	Nationella Riktlinjer
PD1-43	Tillstånd/åtgärdsradbeteckning i Nationella Riktlinjer
PEG	Perkutan Endoskopisk Gastrostomi
PET	Positronemissionstomografi
PS	Parkinsons sjukdom
PSP	Progressiv supranukleär pares
RLS	Restless Legs Syndrome, rastlösa ben

RBD	REM-sleep behaviour disorder; REM-sömnbeteendestörning
SNCA	Synuclein Alpha gen
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
STN	Nucleus Subthalamicus
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, äldre version
VIM	Ventro-intermediala thalamuskärnan
VUS	Variant of Unknown Significance // av oklar signifikans

III. Inledning

Bakgrund, SWEMODIS

Syfte

Swemodis riktlinjer för utredning och behandling vid Parkinsons sjukdom är rekommendationer som avser att underlätta handläggning vid utredning, remittering, behandling och uppföljning av individer med PS.

Råden är framtagna av en expertgrupp inom Swedish Movement Disorder Society, SWEMODIS, en medicinsk förening med målsättningen att förbättra behandling av rörelsesjukdomar, bl.a. genom utbildning av läkare och vårdpersonal. SWEMODIS är affilierat med the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), den internationella yrkesorganisationen för basalgangliesjukdomar. SWEMODIS samarbetar med nationella "movement disorder" sällskap som ingår i SCANDMODIS.

Innehållet i SWEMODIS riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom utgjorde bakgrundsdocumentation för Läkemedelsverkets behandlings-rekommendationer 2008: Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom, som finns på www.lakemedelsverket.se och www.swemodis.se, samt är publicerade i Information från Läkemedelsverket 2: 2008 (april).

De Nationella riktlinjerna (NR) "Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom - stöd för styrning och ledning" som utfärdats av Socialstyrelsen 2016 är ett fristående dokument som främst är avsett för hälso- och sjukvårdens styrning och organisation. De innehåller rekommendationer och prioritering av ett antal viktiga åtgärder inom utredning och vård av personer med Parkinsons sjukdom baserat på evidensbaserade ämnesgenomgångar och hälsoekonomiska beräkningar.

De Nationella Riktlinjerna är inte avsedda för att ge praktiska råd för behandling av enskilda individer, vilket däremot är ett syfte med SWEMODIS riktlinjer. SWEMODIS riktlinjer omfattar utöver råd baserade på vetenskaplig evidens också åtgärder som är baserade på medicinsk erfarenhet. När Swemodis riktlinjer berör frågeställningar som prioriterats i de nationella riktlinjerna hänvisas till NR prioriteringarnas tiogradiga skala (1-10), där 1 har högst angelägenhetsgrad och 10 lägst.

Anvisningarna utgår från aktuell forskning, internationella systematiska översikter och behandlingsriktlinjer och skall ses som ett samlat dokument för den samstämmighet som råder inom landet kring vården av patienter med PS. Expertgruppen har bl a haft tillgång till de senaste systematiska genomgångarna som är publicerade (även de som inte har inkluderats i de Nationella Riktlinjerna); Cochrane-översikter, Movement Disorder Society EBM-genomgångar (2002 och 2004, med uppdateringar 2011, 2012, 2015, 2018, 2019), samt motsvarande genomgångar från American Academy of Neurology (2006 och 2010, 2021) och NICE (nationella riktlinjer för England och Wales) (2006, 2017), Skotska Guidelines, SIGN (2010), de gemensamma europeiska neurologföreningarnas guidelines EFNS/MDS-ES/ENS (2013), samt Svenska rekommendationer (Läkemedelsverket 2007/4) och Läkemedelsboken (2014, 2018). Tillgängliga riktlinjer från Kompetenznetz-Parkinson i Tyskland, från DANMODIS i Danmark och material från Intressegruppen för Parkinson i Norge, se XIV, har också varit källmaterial. Swemodis riktlinjer hänvisar till Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2016) där det är tillämpligt.

Strävan är att förbättra omhändertagandet i hela vårdkedjan varför också vårdnivåer och vårdformer redovisas. Regionala eller lokala förutsättningar avgör ytterst hur de mest adekvata och effektiva vårdinsatserna utformas.

Målgrupp

Riktlinjerna vänder sig till vårdpersonal, på alla nivåer, som kommer i kontakt med individer med PS; från diagnostiska överväganden, under etablerad sjukdom till omhändertagande i sjukdomens komplikations- och palliationsfaser.

Primärvården ser ofta patienten initialt och sedan sker främst fortsatt kontakt inom specialistområdena Neurologi och Geriatrik. Tyngdpunkten i denna text är lagd på specialistvården. Mer högspecialiserad vård beskrivs översiktligt.

Ansvariga för riktlinjerna

Riktlinjerna är utarbetade av en arbetsgrupp inom SWEMODIS styrelse:

Filip Bergquist, Professor, Universitetssjukhusöverläkare, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
Radu Constantinescu, Docent, Överläkare, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
Nil Dizdar Segrell, Bitr. professor, överläkare, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.
Linda Eriksson, Överläkare, Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.
Karin Gunnarsson, Överläkare, Neuro- och rehabmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro.
Björn Holmberg, Överläkare, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
Anders Johansson, Överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.
Göran Lind, Överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.
Jan Linder, Överläkare, Neurocentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.
Johan Löck, Professor, Överläkare, Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.
Caroline Marktorp, Överläkare, Neurologisektionen, Centralsjukhuset Kristianstad.
Dag Nyholm, Docent, Specialistläkare, Akademiska Sjukhuset, Uppsala.
Per Odin, Professor, Överläkare, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus.
Gesine Paul Visse, Docent, Bitr Överläkare, Neurologiska Kliniken, Skånes Universitetssjukhus.
Andreas Puschmann, Docent, Överläkare, Neurologiska Kliniken, Skånes Universitetssjukhus.
Sven Pålhagen, Docent, Överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.
Per Svenningsson, Professor, Överläkare, Neurologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.
Håkan Widner, Professor, Överläkare, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus.

Riktlinjerna är fastställda av SWEMODIS styrelse och revideras och uppdateras regelbundet.

Restriktioner och begränsningar

Dessa riktlinjer är rekommendationer och är inte juridiskt bindande.

Behandlingsansvaret ligger hos patientens läkare.

Trots upprepade kontroller och granskningar kan felaktigheter förekomma. Vid alla tveksamheter gäller de rekommendationer som finns i respektive läkemedels FASS-text, respektive SPC-text.

I texten skrivs preparatnamn med generiskt substansnamn (gemener) och när få försäljningsnamn finns anges även dessa med versal och ®-markering. Preparat- och försäljningsnamn anges i bokstavsordning.

Dosering och rekommendationer görs med reservation för att hänsyn alltid måste tas till den individuella patientens omständigheter.

Deklaration av jävs- och bindningsförhållanden – samtliga författare har lämnat jävsunderlag på samma blankett som för uppdrag till myndigheterna Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Läkemedelsförmånsnämnden och SBU.

Flera författare har haft flera arvorderade uppdrag med någon av de på den svenska marknaden verksamma läkemedels- och medicinsktekniska företagen. Ingen av dessa uppdrag har bedömts utgöra ett jäv för att medverka i expertgruppen.

Riktlinjerna finns tillgängliga på hemsidan www.swemodis.se i nedladdningsbart format (pdf). Denna version kan användas för personligt bruk, men kommersiellt användande eller annan spridning förutsätter avtal med SWEMODIS styrelse.

IV. Definitioner, diagnostik och utredningsgång vid Parkinsons sjukdom

Definitioner

Parkinsonism

Skador och sjukdomar som påverkar dopaminneurons funktion i de basala ganglierna ger upphov till karakteristiska symtom som bradykinesi (långsamma rörelser, avtagande amplitud och/eller frekvens vid upprepade rörelser), muskulär rigiditet (stelhet, otillräcklig relaxation), och tremor (skakningar). Varje lesion på dopaminsystemet, oavsett orsak eller mekanism, kan ge upphov till dessa och andra symtom – vilka med ett samlingsnamn ofta kallas *parkinsonism* (något som liknar PS). Ett 50-tal olika sjukdomar kan i någon fas av sjukdomen ge upphov till parkinsonism. Feldiagnostik är vanligt, mellan 5 och 20 % (för respektive specialist och allmänläkare).

Parkinsons sjukdom (G 20.9)

Är en benämning på en progressiv neurodegenerativ sjukdomsprocess som ger upphov till en relativt typisk sjukdomsbild. Patienter bör meddelas att det är på sannolika grunder som diagnosen ställs initialt och att det är ett förlopp som måste följas innan klar diagnos kan fastställas. Diagnosen kan senare komma att behöva revideras.

Sekundär parkinsonism (G 21)

Är benämning på parkinsonism med känd annan mekanism än idiopatisk Parkinsons sjukdom eller Parkinsonism med känd genetisk mekanism. Typexempel är:

- neuroleptikaframkallad parkinsonism (G 21.1),
- post-global ischemisk parkinsonism, kolmonoxid- eller cyanidframkallad parkinsonism (G 21.2),
- vaskulär parkinsonism (G 21.4),
- cerebral infarkt orsakad av icke specificerad stenosis eller ocklusion i cerebrala artärer (lakun) (I 63.5),
- progressiv vaskulär leukoencefalopati (I 67.3),
- boxningsframkallad parkinsonism (G 21.8).

Atypisk parkinsonism (tidigare benämning Parkinson plus)

Är en beteckning på andra sjukdomar som ger parkinsonism plus andra neurologiska symtom och fynd där dessa inte är förenliga med diagnosen PS – därav beteckningen atypisk parkinsonism. Begreppet innefattar flera distinkta sjukdomar i basala ganglierna:

- progressiv supranukleär pares (ICD10 oftalmoplegi), PSP (G 23.1),
- multipel systematrofi – parkinsonistisk form, MSA-P (G 23.2, tidigare benämnd striatonigral degeneration),
- multipel systematrofi – cerebellär form MSA-C (G 23.3, med tidigare beteckning olivopontinocerebellär degeneration),
- annan specificerad sjukdom i basala ganglierna, till exempel kortikobasal degeneration CBD (G 23.8) eller MSA-A (tidigare Shy-Drager, G 23.8),
- demens med Lewyinklusionskroppar, DLB (G 31.8),
- annan ospecificerad sjukdom i basala ganglierna (G 23.9).

Att notera är att Multipel System Degeneration (G 90.3) avser multipla dysautonomier utan andra neurologiska symtom, s.k. Primary (Pure) Autonomic Failure (tidigare Bradbury-Egglestons syndrom).

Diagnostik och utredning

Diagnoskriterier

För de större sjukdomsgrupperna med parkinsonism finns det definierade diagnoskriterier med inklusions- och exklusionskriterier och de senaste upplagorna finns under rubriken Bilaga I: Diagnoskriterier i detta dokument. För PS finns två etablerade system, NINDS Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease och UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria, som inte har jämförts med varandra. Movement Disorder Society publicerade 2015 kliniska diagnoskriterier som i mycket bygger på de äldre varianterna för användning i kliniska studier (Postuma et al 2015). Dessa kan också användas som klinisk praktisk vägledning till diagnos och tar till skillnad från tidigare kriterier även hänsyn till förekomst av ickemotoriska symtom efter en tids sjukdom.

I samtliga diagnoskriterier för PS finns det aspekter på "progress" och "stegvis utvecklande", "symtomduration", "avsaknad av symtom under viss tidsperiod" och "bestående dopaminverkande medicineringseffekt". Detta innebär att diagnosen PS blir säkrare med kunskap om förlopp, utveckling över tid och efter observation av behandling. Det är en vanlig missuppfattning att symtom som lindras av ett behandlingsförsök med dopaminverkande medicinering är liktydigt med att symtomen orsakas av PS. Patienter med atypiska parkinsonistiska tillstånd får ibland betydande symtomlindring av medicinering men effekterna avtar vanligen mer eller mindre snabbt.

Sammanfattning av typiska symtom/statusfynd vid PS
Hypokinesi (rörelsefattighet) /bradykinesi (förlångsammade rörelser) <u>Observera att förlust av amplitud och frekvens vid repetitiva rörelser (bradykinesi) är ett obligat symtom</u> Vilotremor (tremor som finns när handen vilar i knäet eller hänger fritt vid gång och som försvinner/reduceras då aktiva rörelser utförs med handen) Rigiditet (otillräcklig muskulär agonist/antagonistrelaxation vid passiv rörelse, lika i hela rörelseområdet) Unilateral symtomdebut

Omvärdering av diagnosen bör ske regelbundet och diagnosen kan komma att behöva revideras. Tidigt i förloppet är symtomen ofta intermittenta och kan aggraveras tillfälligt vid uttröttnings, annan sjukdom eller infektion och därför kopplas ofta symtomdebuten till denna händelse eller episod. Emellertid finns det goda grunder att tro att sjukdomen redan pågått flera år innan klinisk motorisk symtomdebut.

Klinisk undersökning	Statusfynd, till en början enstaka unilaterala och intermittenta, efterhand mer generella och konstanta
Allmän rörelseförmåga: mimik, blinkfrekvens, tal, hållning, alternerande rörelser (pronation/supination, fingertapping, fotstamp), skrivtest.	Generellt få och långsamma rörelser, hypomimi, nedsatt blinkfrekvens, hypofont tal, flekterad hållning, successivt tilltagande förlångsamning och upphakningar vid alternerande rörelser, mikrografi.
Uppresning från stol, gång: hastighet, medrörelser, steglängd, hållning.	Svårigheter att resa sig, igångsättnings-svårigheter, långsam gång med korta hasande steg, nedsatta medrörelser, flexionshållning.
Tremoranalys i vila, med framsträckta armar och vid rörelse (finger-nästest).	Vilotremor frekvens 4-6 Hz (som minskar eller försvinner vid aktiv volontär rörelse).
Muskelfonus.	Rigiditet med eller utan kugghjulsfenomen.

Balansfunktion: Romberg, "pull-test"
(balansprovokation).

Intakt Romberg och eventuellt nedsatta skyddsreflexer vid "pull-test".

"Red flags", faktorer som talar emot diagnos Parkinsons sjukdom (markering med * utgör absoluta uteslutningskriterier enl MDS kliniska kriterier 2015)

- Bristande svar på adekvat dopaminverkande behandling
- Snabb progress
- Cerebellär påverkan*
- Tidig falltendens
- Tidig svår ortostatism (första fem åren)
- Anterocollis (under första 10 åren)
- Reflexstegring
- Uttalad urogenital dysautonomi (inkontinens, blåspares första fem åren)
- Symmetrisk symtomdebut
- Tidig demens
- Kortikala bortfallssymtom: afasi, apraxi, neglekt, kortikal sensorisk defekt*
- Tidig hallucinos
- Blandad dysartri (hypokinetisk, spastisk, cerebellär)
- Uttalad dysfagi första fem åren
- Vertikal blickpares*
- Stridorös andning
- Avsaknad av typiska ickemotoriska symtom trots 5 års sjukdom (måttlig vaskulär, enteral eller urogenital dysautonomi, hyposmi, sömnstörning, kognitiv/affektiv påverkan)

Undersökningsfynd		
CSF protein	MR	SPECT/PET
Låg betaamyloid-halt: Talar för Alzheimer profil Hög neurofilament, NFL: Förekommer vid Alzheimer, PSP, MSA och annan hjärnskada Hög Tau och/eller fosfoTau Förekommer vid PSP och CBD Låg eller hög alfa-synuclein: Ännu inte klart med specificitet och sensitivitet för Parkinsons sjukdom, gentemot MSA, och DLB.	I tidig fas finns inga säkra MR fynd som entydigt kan skilja Parkinsons sjukdom från MSA, PSP, CBD eller DLB, och Alzheimers. I mer avancerade faser finns för MSA typiska fynd (cerebellär atrofi, striatal glios och hypointensitet) i basala ganglielesioner. Vid PSP förekommer atrofi av pons/mesencefalon (kolibritecken) och cerebellum.	Kan påvisa nedsatt mängd dopamin-nervterminaler. Kan användas för att differentiera parkinsonistisk tremor från essentiell tremor respektive dyston tremor. Kan inte differentiera mellan olika diagnoser med dopaminbrist (Parkinsons sjukdom, MSA, PSP, CBD, LBD). Vid läkemedelsutlöst parkinsonism är upptaget normalt, men vid känd läkemedelsexponering kan underliggande degeneration av dopaminneuron påvisas. MIBG – noradrenerg innervering av hjärtat har använts för att skilja MSA från Parkinsons sjukdom i framskridet skede, men värdet är osäkert i tidig fas. FDG-PET Metoden ger indirekt information om mönster av blodflöde och metabolism i hjärnan. Det finns begränsad vetenskaplig evidens för att metoden kan skilja PS från olika former av atypisk Parkinsonism med hög sensitivitet och specificitet, men automatiserade algoritmer är inte allmänt använda och reproducerbarhet av visuella bedömningar är oklar.
rCBF	Sonogram	Neuropsykologi
Bild typisk för Alzheimers sjukdom, skiljer sig från Parkinsons sjukdom	Järninlagring i nigra. Individberoende metod, inga mätvärden som kan standardiseras. Reproducerbarhet, specificitet och sensitivitet är oklara.	Parkinsonrelaterad demens – påverkad visuospatial funktion. Förlångsamning Påverkat klocktest Bevarat minne, och språk

Utredningsgång/diagnostik/tidpunkt/var/vem?

Diagnostiken av basalgangliesjukdomar är till stor del klinisk – igenkännande och påvisande av symtom – brady-/hypokinesi, rigiditet eller vilotremor och bör leda till vidare undersökning med avseende på ytterligare symtom och orsaksfaktorer. Patienterna bör undersökas upprepade gånger, dels med

avseende på progress (om progressen inte är uppenbart typisk från anamnes), dels efter behandlingsförsök, med uppföljning av effekter.

När parkinsonism konstateras eller misstänks bör patienten bedömas av läkare med erfarenhet av PS. Fullständigt neurologiskt status skall göras och anamnes inhämtas för att identifiera parkinsonism och exklusionskriteriefynd, samt stödjande och motsägande faktorer, för PS.

Inga enskilda undersökningar eller laboratorieprover kan entydigt fastställa PS. Flera undersökningar görs främst för att utesluta andra tillstånd.

MR bör enligt nationella riktlinjer användas för att utesluta strukturell sekundär parkinsonism (prioritet 4, PD4)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Ett flertal MR-protokoll har föreslagits ge diagnostisk information avseende andra parkinsonistiska tillstånd men inget möter idag upp till EBM-krav på att i tidigt förlopp kunna identifiera PS i relation till andra tillstånd.

Ultraljudsbestämning av ekogenicitet i mellanhjärnan är en teknik under utveckling men som inte har validerats fullt ut. Enligt en nyligen genomförd EBM litteraturgenomgång finns det fortsatt inte underlag för att inkludera metoden i rutinklinik och metoden räcker ännu inte för att ställa diagnos. Då metoden är enkel, billig och med potentiellt stort användningsområde pågår studier vad gäller sensitivitet och specificitet.

SPECT-undersökning kan göras för att avgöra om störning av det presynaptiska dopaminsystemet och/eller det postsynaptiska systemet föreligger. Pre-synaptisk SPECT (exv DaTSCAN) undersökning kan differentiera PS mot ET. Vid frågeställning DLB mot Alzheimers sjukdom är SPECT-analysen också diskriminativ. Hos en symtomatisk patient talar en normal presynaptisk SPECT undersökning emot PS och annan degenerativ parkinsonism. I dessa fall kan symtomen förklaras till exempel av läkemedelsframkallade tillstånd, vaskulär parkinsonism eller normaltryckshydrocefalus. Analys av lateralitet och selektiv degeneration i putamen kan ge viss indikation på PS i kontrast till atypiska parkinsonism-tillstånd men sensitiviteten är relativt låg och i praktiken bidrar presynaptisk dopaminerg avbildning inte nämnvärt till diagnostik vid misstanke om atypisk parkinsonism utan bör förbehållas situationer där det är svårt att kliniskt värdera om det finns parkinsonism med degenerativ orsak. Det prediktiva värdet av postsynaptisk undersökning med SPECT är lågt efter någon form av dopaminverkande behandling.

De nationella riktlinjerna betonar att värdet av presynaptisk SPECT framför allt finns vid kliniskt svårvärderade symtom (NR PD6): *Hälso- och sjukvården bör erbjuda FP-CIT-SPECT-undersökning för att mäta aktiva dopaminnevceller till personer med kliniskt svårvärderat parkinsonsyndrom.*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

PET kan kvantitativt mäta enzymaktivitet (^{18}F -fluorodopa) och dopamintransportörer (DAT, ^{18}F -/ ^{11}C -PE-21).

Regional glukosanvändning (^{18}F -FGD-PET) kan vara av värde för att diagnostisera atypisk parkinsonism. MSA-p/-c har typiskt med FDG-PET påvisbar sänkning av signal i cerebellum, striatum, och mellanhjärnan (tidigare än MR förändringar). Vid MSA ses ofta sänkt upptag i putamen, där det vid Parkinsons sjukdom ofta istället är normalt eller ökat, och för CBD/CBS är unilateral kortikal minskning kring centralfåran en viktig relativt tidig signaländring.

Undersökning med FDG-PET vid misstanke om atypisk parkinsonism bedöms vara av så stort värde att den har fått prioritet 3 i de nationella riktlinjerna (NR PD5). Tillgången till undersökningen har varit begränsad men ökar.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Utveckling av PET undersökningar för $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ –Tau, $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -Amyloid pågår med syfte att diagnosticera andra neurodegenerativa sjukdomar med inlagring av felveckat protein. PET för α -synuklein är inte tillgängligt ännu.

MIBG-SPECT kan användas för att mäta grad av innervering av noradrenerga fibrer i hjärtat och kan skilja MSA från Parkinsons sjukdom, vanligen dock först vid mer avancerad sjukdom. Värde för undersökningen för tidig diagnostik är inte klarlagt.

Likvordiagnostik för nervskademarkörer (tau, fosfo-tau, neurofilament, β -amyloid) kan bidra till diagnostik av atypiska former av parkinsonism, eftersom patologiska nivåer av nervskademarkörerna talar för annan diagnos än PS. Falskt negativa fynd kan dock förekomma tidigt i sjukdomarna, och för PS har inga markörer varit påvisbara. Analys av alfa-synuklein i CSF är under utveckling, men validering, sensitivitet och specifitet är för närvarande inte klarlagda.

För diagnostik av atypisk Parkinsonism anses neurofilament i likvor ge värdefull information för differentialdiagnostik mot Parkinsons sjukdom och undersökningen har prioritet 4 i NR (NR PD7).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Ett akut levodopa-, eller apomorfintest har använts för att påvisa medicineringseffekt. Ett flertal parkinsonliknande sjukdomstillstånd förbättras i akuta farmakologiska test och testet är i sig inte diagnostiskt. *Ett test kan vara falskt negativt tidigt i förloppet och akut levodopa-, eller apomorfintest i diagnostiskt syfte är därför "icke-göra" enligt de Nationella Riktlinjerna (NR PD2).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Däremot kan ett levodopatest med cirka 200 mg levodopa (dosen anpassad efter individ) senare i sjukdomsfasen tillföra kliniskt värdefull information om profilen av svar och dess omfattning, och kan också vara prediktivt för effekten av subtalammisk deep brain stimulation.

Två-tre månaders behandling med dopaminverkande medel har högre prediktivt värde jämfört med ett akut endos-test tidigt i förloppet.

Defekt luktsinne är överrepresenterat, 25-97%, vid basalgangliesjukdomar men för närvarande är det inte prediktivt för specifik sjukdom inom gruppen.

Påvisande av REM Sleep Behaviour Disorder, RBD, anamnestiskt eller via riktad undersökning styrker misstankar om basalgangliesjukdom. Prevalens av RBD är upp till 50% vid Parkinsons sjukdom och mer än 90% vid MSA och CBD, men det är inte prediktivt för någon specifik sjukdom inom gruppen.

Genetisk testning vid Parkinsons sjukdom/Parkinsonism

PS har en betydande genetisk komponent och ett större antal genetiska risk- och även skyddsfaktorer har identifierats som i kombination med varandra och med miljöfaktorer antas förklara varför en person utvecklar sjukdomen. Omkring 10-20 % av alla personer med PS har minst en första- eller andragsadsläkting som också har Parkinsons sjukdom. Förekomst av PS är ökat hos tvillingar till personer med PS.

Inom sjukvården kan det – dock enbart för särskilda patientgrupper – vara indicerat att genomföra gentestning. Sådan gentestning avser inte ovan nämnda genetiska riskfaktorer utan monogenetiska former av PS. Det finns ett fåtal etablerade monogenetiska former av PS, med recessivt och dominant nedärvningsmönster. Överlag är alla dessa sällsynta eller mycket sällsynta. Frågeställningarna nedan redovisar vid vilken klinisk bild gentestning kan vara indicerad. Mer detaljer finns i bilaga IV, bland annat om vilka test som rekommenderas, och huruvida testresultatet kan påverka den kliniska handläggningen.

Allmän genetisk screening av alla Parkinsonpatienter rekommenderas däremot idag inte. Inte heller rekommenderas idag gentest som stöd för val av avancerad terapioption. I bilaga IV finns även råd om aspekter kring genetisk provtagning och rådgivning av vikt att ta ställning till innan utredning påbörjas.

Patienter med symtomdebut innan 30 – 35 års ålder

Varianter i generna PRKN (parkin, PARK2), PINK1 eller DJ1 kan orsaka recessiv PS. Dessa former brukar uppvisa mycket tidig symtomdebut, i genomsnitt vid 25-29 års ålder. Vid senare debutålder avtar sannolikheten snabbt att det rör sig om recessiv PS; enbart <10% av patienter som insjuknar mellan 30 och 50 års ålder har recessiv PS.

Patienter med minst två första- eller andragsradsläktingar med Parkinsons sjukdom

Varianter i generna LRRK2, SNCA och VPS35 är väletablerade orsaker till dominant PS. Trots att dominant anlag kan uppvisa nedsatt penetrans (inte alla anlagsbärare utvecklar symtom) och kan uppstå de novo, så är de så sällsynta i den svenska populationen att undersökning enbart rekommenderas om det föreligger en klar ärftlighet. Ju fler (nära besläktade) familjemedlemmar har utvecklat PS desto högre sannolikhet föreligger för dominant PS. En - något arbiträr - gränsdragning är att patienten ska ha minst 2 första- och andragsradsläktingar med PS, alltså minst tre personer i familjen/nära släkten skall ha eller ha haft PS, för att rekommendera gentestning. I vissa populationer är LRRK2 varianter vanligare (bilaga IV).

Patienter med karakteristisk klinisk bild av SNCA mutation

Vid karakteristisk bild av Parkinsonism med markanta blodtrycksfall och kognitiva funktionsnedsättningar kan analys av SNCA övervägas även vid enbart en släkting med PS eller DLB. Gentruplikation av alfa-synuklein leder till en svårare klinisk bild med tidigare debut än genduplikation eller punktmutation, men brukar föregås av duplikation minst en generation tidigare.

MSA i familjär anhopning

MSA anses generellt vara en sporadisk sjukdom och uppträdandet av MSA hos två eller fler släktingar bör föranleda omprövning av diagnoserna och testning för SNCA varianter, som beskrivet ovan. Vid misstänkt MSA-C med hereditet rekommenderas testning för genetiska ataxisjukdomar.

PSP i familjär anhopning

Även detta är mycket ovanligt men flera familjer med Richardsons syndrom (eller snarlika fenotyp) i autosomal dominant nedärvning har haft mutationer i MAPT eller GRN (gener för frontotemporal demenssjukdom, FTD). Som regel fanns dock även kognitiv påverkan som vid FTD.

Parkinsonism i kombination med andra neurologiska/neuropsykiatriska symtom

Ett flertal neurologiska sjukdomar kan leda till Parkinsonism som ett mer eller mindre framstående delsymtom i en komplex symtombild. Många olika kombinationer finns men vanligare kombinationer inkluderar ataxi-parkinsonism syndromet, dystoni-parkinsonism syndromet, Parkinsonism med epilepsi eller utvecklingsstörning, eller andra komplexa sjukdomar med Parkinsonism och andra symtom som debuterar i barndom, ungdomsår eller tidiga vuxenlivet. Hos sådana svårare syndrom är sannolikheten stor att man med helgenomsekvensering identifierar en kausal genetisk variant. En noggrann klinisk kartläggning med sjukdomsanamnes och familjehistorik är essentiell för att kunna välja rätt genetisk analys och tolka eventuella positiva eller oklara svar (se nedan). Remiss till specialiserad enhet (oftast inom universitetssjukvården) rekommenderas.

Testning av glukocerebrosidasgenen (GBA) rekommenderas inte idag

Intensiv forskning pågår kring heterozygota varianter i genen för glukocerebrosidas (GBA) som klart ökar risken för PS, och på gruppnivå har bärare av dessa varianter visat sig ha en ökad risk för kognitiv funktionsnedsättning. Nyare arbeten påstår att bärarskap av GBA variant skulle därför tala emot STN-DBS operation. Situationen är dock ytterst komplex med många olika genetiska varianter i genen som har olika biologisk effekt, och evidensläget bedöms otillräckligt för att påverka klinisk praxis. I nuläget ter det sig inte indicerat att gentesta Parkinsonpatienter avseende GBA (om inte Gauchers sjukdom misstänks, som orsakas av bi-alleliska varianter i denna gen). Kliniska behandlingsstudier pågår i olika stadier i syfte att påverka lysosomal funktion och LRRK2 funktion samt akumulering av alfa-synuklein proteinet.

Varför gentesta?

Symtombild och förlopp skiljer sig mellan de enskilda monogenetiska formerna av PS. Om sådan form identifieras kan bättre information om långsiktiga prognosen ges och utredning och uppföljning bli mer målinriktad. Läkemedelsbehandlingen kan anpassas, och för en specifik form vanliga delsymtom

kan adresseras tidigare. Även ärftlighetsgången skiljer sig; patient och familj kan få information om sjukdomen riskera överföras till nästa generation eller inte. Kliniska behandlingsstudier pågår i olika stadier även i syfte att påverka LRRK2 funktion eller ackumulering av alfa-synuklein proteinet.

V. Läkemedelsöversikt

Levodopa

Levodopa ges alltid i fast kombination med en perifert verkande dekarboxylashämmare och är den mest effektiva medicinen mot PS. Detta bekräftas av omfattande klinisk erfarenhet och ett antal jämförande studier med levodopa och andra preparatgrupper.

Behandling med levodopa har mycket stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet och har prioritet 1 vid behandling av Parkinsons sjukdom från och med tidig fas

(NR, PD11).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Farmakologiska egenskaper

Levodopa är en prekursor till dopamin och kan till skillnad från dopamin passera blod-hjärnbarriären. Av en peroral dos är det ca 10% som passerar blod-hjärnbarriären när levodopa ges med dekarboxylashämmare. Halveringstiden i plasma är kort, ca 1,5-2h. Tiden till tillslag varierar beroende på beredningsform. Dispergerat levodopa (Madopark Quick® och Flexilev®) kan ge effekt inom 20 minuter och nå maximal effekt inom en timme efter intag, medan effektstart kan dröja upp till en timme med vanliga tabletter. Upptaget av levodopa sker huvudsakligen i tunntarmen och kan fördröjas vid sen ventrikeltömning. Eftersom upptaget sker genom aktiv transport med aminosyratransportörer kan samtidig proteinrik måltid hämma upptaget med ca 30% vilket är signifikant för vissa patienter. Det har dock inte betydelse för alla patienter, och generella råd om tid mellan levodopa-intag och mat kan därför vara en onödig inskränkning i vardagslivet. Utöver dekarboxylering till dopamin kan levodopa brytas ned av enzymet COMT.

Beredningsformer/preparatöversikt

Det finns konventionella tabletter, dispergerbara tabletter, depot-tabletter, och depotkapslar. Levodopa/karbidopa kan också ges kontinuerligt som enteral gel direkt i tunntarm via en perkutan gastro-jejunal sond (Duodopa® eller Lecigon®)) till patienter med besvärliga symtomfluktuationer. För patienter med lågt dygnsbehov av levodopa och samtidigt förekomst av besvärande fluktuationer finns även möjlighet till individualiserad oral dosering med mikrotabletter levodopa/karbidopa (Flexilev®) som administreras från en dosautomat upp till 16 ggr per dygn.

Praktiska råd angående farmakologisk behandling med levodopa

Det anses klarlagt att behandling med levodopa ökar den förväntade livslängden hos patienter genom att följdtilstånd till PS kan undvikas men behandlingen bidrar också till utveckling av terapikomplikationer, särskilt dyskinesier.

Förutom tabletter med levodopa/dekarboxylashämmare finns det två depotvarianter med benserazid respektive karbidopa (Madopark Depot®, Levocar®). Dessa används huvudsakligen för att åstadkomma längre effekt nattetid eftersom biotillgängligheten av dessa preparat är för variabel för att fungera tillförlitligt dagtid.

Därutöver finns det dispergerbar levodopa (Madopark Quick® och Flexilev®). De lösliga tabletterna har, när de intas upplösta i vätska, en kortare anslagstid, men trots det en snarlik verkningstid. De kan användas som vid-behovs-terapi och för att åstadkomma en snabb effekt på morgonen eller under natten. Snabbt upptag av levodopa kan gynnas av kolsyrad vätska.

Levodopabehandlingen påbörjas vanligen med 50 mg per dos och den dagliga dosen höjs sedan långsamt (50-100 mg/v) till lägsta effektiva dos. Undvik dispergerbar beredning som startbehandling eller regelbunden behandling.

I tidiga sjukdomsstadier ligger den lägsta effektiva dosen¹ vanligen mellan 300 och 400 mg per dag och fördelas på 3-4 dagsdoser. I senare sjukdomsstadier kan det bli nödvändigt att ge 500 till 1000 mg levodopa per dag. Av okänd anledning är det ett fåtal patienter som kan behöva betydligt högre doser för att få effekt.

Innan man konstaterar avsaknad av levodopa-svar bör ett behandlingsförsök med upp till 800 mg/d under minst tre månader genomföras. Ytterligare diagnostiska tester kan behöva genomföras för att exv konstatera MSA eller annan basalgangliesjukdom.

När levodopa används i mer framskridet sjukdomsstadium med uttalad dopamin-denervation uppstår ofta symtomfluktuationer, dels i form av behandlingssvikt mot slutet av dosintervall (wearing off) eller utan relation till dos, och dels i form av dyskinesier. Efter 5 års terapi har 50-90 % av patienterna fluktuationer (yngre patienter 70-90 %; äldre patienter ungefär 50 %). Orsaken till dyskinesier är inte fullständigt klar men mycket talar för att pulsatil effekt av levodopa spelar en viktig roll, liksom graden av denervation.

Det är viktigt att även yngre patienter får effektiv tidig behandling, men eftersom yngre patienter har större risk för motoriska fluktuationer bör höga enskilda doser av levodopa undvikas. Uppkomst av motoriska fluktuationer kan fördröjas men inte förhindras med dopaminagonister, men användande av depot-beredningar eller tillägg av entacapon har inte visats fördröja motorfluktuationer.

Levodopas vanligaste biverkningar vid nyinsättning är illamående och ortostatisk hypotension. För att undvika detta kan man vid terapistart långsamt trappa in med lägsta möjliga levodopados, och/eller utnyttja den perifert verkande dopamin-receptorantagonisten domperidon, Domperidon Ebb® 10mg 3 ggr dagligen. En kort tids behandling (en vecka) är vanligen tillräckligt för att dessa obehag skall reduceras. Domperidon har kopplats till ökad risk för allvarliga hjärtrytm-rubbningar. Därför rekommenderas numera max 10 mg 3 gånger dagligen och bara en kort behandlingstid. EKG bör utföras inför insättning. Andra medel som Primperan® ger vanligen alltför kraftig anti-dopaminverkande effekt varför det är olämpligt. Förutom dyskinesier, ortostatism och fluktuationer är psykiska biverkningar det största problemet vid behandling av avancerad sjukdom, framför allt hallucinationer och andra psykotiska reaktioner (se Bilaga II: Praktiska handlingsplaner vid akuta tillstånd).

Terapi med pump: levodopa/karbidopa-gel

Intrajejunal administration av levodopa/karbidopa-gel (Duodopa®) eller levodopa/karbidopa/entakapon-gel (Lecigon®) via PEG med bärbar pump kan övervägas hos patienter i fluktuationsfas som har besvärande symtomfluktuationer trots optimerad peroral terapi. Därigenom uppnås en mer konstant plasmakoncentration av levodopa jämfört med peroral terapi, vilket kan leda till stabilisering av symtombilden. För mer information om intestinal levodopa/karbidopa-gel (LCIG) behandling se avsnittet "VIII. Avancerad behandling" eller ScandMODIS konsensusdokument för användning av Duodopa® på www.swemodis.se.

Dopaminagonister

Dopaminagonister rekommenderas för behandling av tidig PS (prioritet 3, NR PD10)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Risken att utveckla dyskinesier är låg under monoterapi med agonister men den symtomatiska effekten är lägre än med levodopa. Uppkomst av dyskinesier förhindras inte av dopaminagonister och behandlingen har större biverkningsfrekvens än levodopa. *Tillägg av dopaminagonist när patienter med PS börjar erfara symtomfluktuationer kan reducera off-tid, förbättra ADL, motorsymtom och reducera behovet av levodopa (prioritet 2, NR PD17)*

¹ Levodopa doseras vanligen inte i relation till kroppsvikt, men vid mycket låg eller hög vikt kan dos behöva anpassas. 300 mg motsvarar för en 70 kg man drygt 4 mg/kg, men samma dos till en 45 kg kvinna motsvarar ca 6,7 mg/kg/dygn. Tröskelvärden för dyskinesier har uppskattats till 10±4 mg/kg för män, medan kvinnor tycks ha signifikant lägre tröskel 8±4 mg/kg (Sharma et al 2008).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Farmakologiska egenskaper

Dopaminagonister stimulerar dopaminreceptorer genom en direkt agonistisk effekt. Effekten är inte selektiv för CNS och perifera biverkningar tenderar att vara mer uttalade än med levodopa. Preparat har inte lika stor antiparkinsonseffekt som levodopa. Effekten av olika preparat är likartad, med undantag av apomorfin som kan ha bättre effekt än övriga agonister. Dopaminagonisterna har effekt i monoterapi. I randomiserade kontrollerade studier med olika dopaminagonister har man inte funnit övertygande bevis för neuroprotektiva effekter. Dopaminagonisterna har en relativt likartad antiparkinsonseffekt, men det finns individuella variationer i kliniska effekter och biverkningar mellan olika preparat.

Viktiga skillnader mellan preparaten är galenisk frisättningsegenskap, biologisk halveringstid och olika effekter på dopaminreceptorerna, med potentiellt olika kliniska effekter. En annan viktig skillnad gäller kemisk struktur – tidiga generationer av dopaminagonister har ergotstruktur och kan därför förorsaka fibrotiska förändringar i lungvävnad, lungsäckar, hjärtklaffar samt retroperitonealt. Det är sannolikt affinitet av ergotstrukturen till en serotoninreceptorsubtyp som leder till fibroblasttillväxt. Medlen cabergolin (Cabaser®, mfl) och bromokriptin (Pravidel®, Parlodel®) har numera en mycket liten användning i kliniken till följd av detta.

Dopaminagonister används idag både som monoterapi (ofta till yngre patienter) och som kombinationsterapi med levodopa vid fluktuationer för att reducera tid i "off". Förutsatt att levodopadoserna kan reduceras, uppnås en förbättring avseende fluktuationerna vid tillägg av agonister.

Beredningsformer/preparatöversikt

Rotigotin tillförs med plåster perkutant; apomorfin ges som subkutan injektion eller infusion; övriga agonister ges peroralt. Rotigotin subventioneras endast för patienter med PS som behöver dopaminagonister och som inte kan ta tabletter.

Terapi med penna/pump: Apomorfin

Apomorfin är den dopaminagonist som har en antiparkinsonseffekt som är mest jämförbar med endogent dopamin. Apomorfinbehandling är en s.k. avancerad behandling som kan ges som subkutana injektioner med injektionspena (apomorfin hydroklorid 10 mg/mL Apo-go Pen®, Dacepton®) eller subkutan infusion med infusionspump (apomorfin-hydroklorid 5 mg/mL infusionsvätska Apo-Go Pumpfill®, Apomorfin PharmSwed®, Dacepton®). För indikationer och mer information se avsnitt "VIII. Avancerad behandling" samt ScandMODIS detaljerade behandlingsråd för apomorfinanvändning (www.swemodis.se).

Översikt över dopaminagonistpreparat			
Preparat	Försäljningsnamn	t ½ (h)	Typ
Apomorfin	Apo-go Pen® Dacepton®	0.5	non-ergot
Apomorfin	Apo-Go Pumpfill® Apomorfin PharmSwed® Dacepton®	Infusion	non-ergot
Bromokriptin ²	Pravidel®, Parlodel®	6	ergot
Kabergolin ¹	Cabaser® m fl	68 - 112	ergot
Pramipexol	Sifrol® m fl generika	8 - 12	non-ergot
Pramipexol	Sifrol® (depottablett)	8 - 12, men med fördröjd	non-ergot

² Bromokriptin och kabergolin har fortfarande indikation Parkinsons sjukdom men är numera klassificerade som prolaktinhämmare ATC-kod G02CB

		frisättning	
Ropinirol	Requip® m fl generika	6	non-ergot
Ropinirol	Requip Depot® m fl generika	6, men med fördröjd frisättning	non-ergot
Rotigotin	Neupro®	6 - 8 (mer med patch)	non-ergot

Biverkningar

Dopaminagonister har gemensamma perifera biverkningar: illamående, ortostatisk hypotension, yrsel och perifera ödem. Risken för CNS-biverkningar som hallucinos är större än med levodopa.

Särskilda säkerhetsaspekter vid dopaminagonistterapi som också bör beaktas är impulskontrollstörningar, trötthet, och för de äldre ergotpreparaten även fibros, framför allt lungfibros och hjärtklaffsfibros.

Impulskontrollstörning

Kan uppstå vid all dopaminverkande behandling, men risken är större vid behandling med dopaminagonister än med levodopa. Impulskontrollstörningar kan ta sig uttryck som okontrollerat spelande, shopping, hetsätning, ökat sexuellt intresse och utagerande, internet-användande och kan även vara förenat med samlarmani, städmani, hobbyism. Risken för någon form av impulskontrollstörning vid behandling med dopaminagonister har uppskattats till 10 - 15% vid prevalensundersökningar. Prospektiva studier har visat att nära 50 % av patienter som sätts in på dopaminagonister utvecklar impulskontrollstörning någon gång inom 5 år och att förekomsten av impulskontrollstörning sjunker efter utsättning av dopaminagonist. Det är mycket viktigt att identifiera impulskontrollproblematik tidigt, eftersom tillståndet obehandlat kan få förödande konsekvenser för ekonomi och samliv. Man ska därför informera även anhöriga om dessa möjliga biverkningar eftersom de sällan rapporteras av patienten förrän symtomen fått långtgående konsekvenser. Risken för impulskontrollstörningar ökar med högre doser dopaminagonister och långvarig behandling. Risken har också kopplats till yngre ålder, debut av Parkinson i ung ålder, att vara ensamstående, manligt kön, personlig eller familje-anamnes på spelberonde eller alkoholism, impulsiva personlighetsdrag, pågående eller tidigare rökning och hos kaffedrickare.

Trötthet

Sömnstörningar är ofta förekommande vid PS (se avsnitt Sömnrubbingar). Behandling med antiparkinson-mediciner kan förstärka dessa problem.

Om sömnrubbing korrigeras före start av behandling med agonist kan problemen minskas.

Det finns ett samband mellan dopaminagonistterapi och trötthet under dagen. Hos en del patienter kan denna trötthet bli uttalad. När dopaminagonisterna kombineras med annan parkinsonmedicin förstärks ibland tröttheten. När man startar dopaminagonistterapi och när doserna höjs ska patienterna därför informeras om denna risk, inklusive att risken för att ofrivilligt somna under dagen är ökad. Framför allt bör man informera om risken för plötsliga sömnattacker. Om sådana uppträder ska patienten inte framföra motorfordon. Risken för trötthet är möjligen något högre med apomorfin, pramipexol och ropinirol, men finns vid behandling med alla dopaminagonister och även annan dopaminverkande medicinering, inklusive levodopa. Patienter som uppvisar påtaglig somnolens och/eller plötsliga sömnattacker skall informeras om att de bör avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risker. När denna typ av trötthet uppträder kan det löna sig att sänka dosen eller att prova en dopaminagonist med annan kemisk struktur. Varningstriangelmärkning har tagits bort från alla läkemedel och det är läkarens ansvar att informera, och patientens ansvar vid framförande av fordon att bedöma om sin lämplighet att framföra fordon vid varje tillfälle, se avsnitt XII Körkort.

Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome (DAWS)

Om det finns behov av att reducera eller sätta ut en dopaminagonist på grund av biverkningar finns risk för DAWS. Det är ett utsättningsyndrom som liknar abstinens och kan yttra sig med psykiska symtom av dysfori, ångest, depression, suicidtankar, agitation/konfusion och kroppsliga symtom i form av

illamående, blodtrycksfall, generaliserad smärta och RLS. Syndromet är i de flesta fall övergående men kan vara mycket långdraget och kan då lindras genom återinsättande av en låg dos av den aktuella agonisten. Att istället höja levodopadosen hjälper inte mot DAWS. Störst risk att drabbas av DAWS anses personer med impulskontrollstörning ha.

Utsättning av agonister bör ske gradvis. I de fall detta inte är möjligt och DAWS uppstår går det ofta att återinsätta en låg dos av agonisten, men man måste då vara uppmärksam på risken att biverkan återkommer, särskilt om det är en impulskontrollproblematik.

Praktiska råd

De långverkande formerna av pramipexol, ropinirol och rotigotin har främst fördelar vad avser läkemedelshantering och sannolikt förbättrad compliance. De har föreslagits medföra mindre tendens till impulskontrollstörning jämfört med kortverkande agonistberedningar, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Försiktighet bör iakttas om patienten är äldre och/eller har vaskulär dysautonomi. Likaså om patienten har en tidigare känd spelproblematik, eller annan impulskontrollstörning.

En vanlig observation är att insättning av agonister har en humörhöjande effekt, och pramipexol var det första preparatet som i RCT visades ha effekt på depression vid Parkinsons sjukdom.

Insättning av dopaminagonister bör ske långsamt för att reducera biverkningarna. Illamående brukar upphöra efter en tids behandling, medan blodtrycksfall och perifera ödem ofta kvarstår. Om patienten har svårt att tolerera insättning av agonist kan domperidon (Domperidon Ebb®) 10-mg x 3 användas en kort period under beaktande av kardiella risker.

Det är god praxis att lämna skriftlig information om nyinsatta läkemedel och möjliga biverkningar och detta kan vara särskilt viktigt när biverkningarna kommer smygande och kan misstolkas, vilket är fallet med impulskontrollstörningar.

Domperidon

Domperidon är en perifer dopaminerg antagonist, som inte passerar blod-hjärnbarriären (i doser <100 mg), och kan användas för att minska dopaminreceptormedierade biverkningar. Den numera rekommenderade dosen är 10 mg x 3, medan tidigare rekommenderades upp till 20 mg x 3.

Domperidon behövs vanligen endast under begränsad tid.

Ett antal fall av hjärtarytmier orsakade av domperidon har rapporterats och preparatet har därför belagts med restriktioner avseende doser och behandlingstid. Domperidon är registrerat i Sverige men subventioneras bara för patienter med Parkinsons sjukdom.

EKG bör kontrolleras före insättning av Domperidon för att utesluta långt QTc-intervall, samt under behandlingen.

Använd inte Primperan®, som kan försämra parkinsonsymtomen.

COMT-hämmare

COMT-hämmare kan användas för att förstärka effekten av levodopamedicinering. Tilläggsbehandling med COMT-hämmare till patienter som har motoriska fluktuationer trots optimal behandling med levodopa har hög prioritet (Prioritet 2, NR, PD19).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Farmakologiska egenskaper

COMT-hämmare bromsar metabolismen av levodopa och dopamin och förlänger därigenom effekten (upp till 30 % för entakapon och sannolikt 40% för tolkapon och opikapon) samt ökar levodopakoncentrationen i hjärnan. För entakapon och opikapon är effekten övervägande perifer, medan tolkapon även passerar blodhjärnbarriären och utövar även viss central effekt. COMT-hämmare minskar antal off-fluktuationer och tid i "off", samt ökar tid i "on". En direkt jämförelse av entakapon och tolkapon visade ingen signifikant skillnad i effekt avseende detta. COMT-hämning tidigt

i förloppet, hos patienter som ännu inte har fluktuationer, har inte visats förebygga utvecklingen av dyskinesier eller fluktuationer.

Beredningsformer/preparatöversikt

Det finns idag tre COMT-hämmare som är registrerade i Sverige eller centralt i Europa via Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency, EMA). På svenska marknaden saluförs i början av 2022 två substanser: entakapon och tolkapon. Opikapon är centralt registrerat, men marknadsförs ännu inte i Sverige och har därför inte prissättning. Fasta kombinationer av levodopa, karbidopa och entakapon finns på marknaden i form av tabletter (Stalevo® samt generika) och en intestinal gel (Lecigon®).

Praktiska råd

Vid insättning av COMT-hämmare bör man beakta att max-koncentrationen av levodopa stiger, vilket kan leda till ökade levodopa-relaterade biverkningar. Justering neråt av den totala dagliga levodopadosen kan därför behövas. Detta kan uppnås genom sänkning av enskilda levodopadosers storlek och/eller genom förlängning av doseringsintervallet. Beräkning av levodopa-ekvivalenta doser (LED) kan göras med hjälp av webbkalkylator som finns på SWEMODIS hemsida.

Vanliga biverkningar av COMT-hämmare är diarré (något vanligare med tolkapon än entakapon, och minst vanligt med opikapon), men även förstoppning förekommer, därtill illamående, trötthet, hallucinationer och ortostatisk hypotension.

Entakapon 200 mg kan tas tillsammans med varje levodopados, antingen separat eller som fasta kombinationspreparat levodopa/karbidopa/entakapon. Kombinationspreparaten ger en praktisk fördel genom färre tabletter och doseras efter levodopainnehållet. Ackumulering av entakapon vid upprepad dosering kan ske. Den maximala rekommenderade dosen är 2000 mg/dygn. Tillägg till befintliga levodopadoser sker med fördel successivt. Entakapon färgar urin och svett gul.

Tolkapon doseras 100 mg 3 gånger dagligen. Det har en viss hepatotoxicitet, och är därför ett andrahandsmedel. En förutsättning för tolkaponanvändning är att patienten inte svarat på eller är intolerant mot entakapon. Transaminaser måste kontrolleras före start samt varannan vecka under de första 12 månaderna, därefter var 4:e vecka under 6 månader och därefter var 8:e vecka.

Opikapon doseras 50 mg en gång dagligen och kan enklast tas till natten tillsammans med sista levodopadosen. I produktmonografen avrådes från att ta opikapon tillsammans med levodopa men det saknas någon bra motivering till detta. Samtidigt matintag försämrar opikaponupptaget. Den totala dagliga levodopadosen kan behöva sänkas när opikapon sätts in, även vid byte från entakapon.

MAO-B-hämmare

MAO-B-hämmare bromsar nedbrytningen av dopamin i CNS och har en viss egen symtomlindrande effekt, i alla fall så länge man har en endogen produktion av dopamin. *Vid tidig Parkinsons sjukdom bör vården erbjuda behandling med MAO-B-hämmare som monoterapi (Prioritet 3, NR, PD9).* I praktiken är det dock enbart selegilin som är subventionerad för monoterapi.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Även användning av MAO-B-hämmare i kombination med levodopa i tidig fas av sjukdomen är rekommenderat (Prioritet 5, NR, PD13).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Hos patienter med fluktuationer uppnås en stabilisering av symtomatologin med reducerad tid i "off" med MAO-B hämmare. Denna reduktion är jämförbar med effekten hos COMT-hämmare (entakapon och rasagilin jämförda). *Användning av MAO-B-hämmare vid Parkinsons sjukdom med fluktuationer har prioritet 2 (NR, PD16).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Farmakologiska egenskaper

MAO-hämmare hämmar enzymet monoamin oxidas som bryter ner aminer. Isoformen MAO-A har större affinitet för serotonin och noradrenalin, medan dopamin har likartad affinitet till MAO-A och MAO-B. Substanser som hämmar MAO kan vara irreversibla eller reversibla, och mer eller mer selektiva för respektive isoform av enzymet. Irreversibla hämmare med betydande effekt på MAO-B har högre risk för biverkningar genom den så kallade tyramin-effekten och för uppkomst av serotonergt syndrom. För behandling av PS används de irreversibla MAO-B-hämmarna selegilin och rasagilin, samt sedan en tid även den reversibla MAO-B-hämmaren safinamid. Selegilin och rasagilin har visat neuroprotektiva effekter in vitro och i djurmodeller, men det är fortfarande oklart om detta har klinisk betydelse.

Safinamid utvecklades ursprungligen för behandling av epilepsi och kan genom affinitet till spänningskänsliga natriumkanaler även påverka glutamatfrisättning. Man har därför framfört hypotesen att safinamid kan reducera dyskinesier, men den kliniska betydelsen av detta är inte fastställt.

Beredningsformer/preparatöversikt

Selegilin (Eldepryl®) finns sedan tidigt 90-tal på marknaden. Rasagilin (Azilect®) är liksom selegilin registrerat för monoterapi och tilläggsterapi men för rasagilin utgår för närvarande läkemedels-subventionering endast vid tilläggsmedicinering. Safinamid (Xadago®) är till skillnad från selegilin och rasagilin en reversibel MAO-B hämmare och är endast registrerat som tilläggspreparat till levodopa.

Praktiska råd

Såväl rasagilin (1 mg/d) som selegilin (5 - 10 mg/d) och safinamid (50 - 100 mg/d) kan ges en gång dagligen. Med selegilin och rasagilin byggs den MAO-B hämmande effekten upp gradvis under de första 7 - 14 dagarnas behandling. Detta beror på en successiv irreversibel inbindning till MAO-B. En praktisk konsekvens av detta är att biverkningar som uppkommer efter en tids behandling oftast inte går över spontant. Omedelbara biverkningar som erfars timmarna efter dosintag i början av behandlingen kan dock vara övergående genom toleransutveckling.

Under metabolismen av selegilin uppstår amfetaminprodukter som kan ge upphov till en del av dessa snabba och tidiga biverkningar, framför allt avseende blodtryck, puls och psykiska biverkningar. Rasagilin har inte dessa nedbrytningsprodukter och därför inte dessa biverkningar, vilket gör att rasagilin kan användas till patienter där selegilin inte är möjligt, även hos äldre. Rasagilin har också mindre risk för blodtrycksfall, men kan hos enstaka patienter ge upphov till angina-liknande symtom som går i regress efter utsättning. En direkt jämförelse av effekten av selegilin och rasagilin är inte genomförd. Effekten av rasagilin vid tilläggsbehandling är i paritet med entakapon.

Vanliga biverkningar av MAO-B hämning är illamående, ortostatisk hypotension och konfusion/hallucinos. En ovanlig biverkan av samtidig användning av serotonergt verkande läkemedel och MAO-B hämmare är serotonergt syndrom. Selegilin ska därför inte kombineras med SSRI, SNRI, tricykliska, petidin eller tramadol. Rasagilin och safinamid bör inte kombineras med fluoxetin, fluvoxamin eller petidin. Med tanke på serotonergt syndrom kan den reversibla hämningen som utövas av safinamid vara att föredra eftersom biverkningar upphör snabbare efter utsättning. Om det finns behov av samtidig behandling med SSRI preparat är safinamid därför det säkraste alternativet följt av rasagilin.

Patienterna bör informeras om att effekten av irreversibla MAO-B hämmare avtar successivt under flera veckor efter utsättning.

Det finns experimentella data som talar för neuroprotektiva och sjukdomsmodifierande effekter av MAO-B-hämmare. För närvarande är neuroprotektion inte bevisad. Efter 5.5 år har tidigt insatt rasagilin visat bättre symtomlindring än om behandlingen initierats senare. Långtidsstudier med selegilin som tillägg till L-dopa har visat långsammare symtom-utveckling, lägre L-dopabehov och mindre dyskinesi-utveckling, jämfört med placebotillägg.

Antidyskinesiläkemedel (NMDA-antagonister)

Amantadin verkar via NMDA antagonism och ev ytterligare mekanismer. Det finns evidens för en mild till måttlig symtomatisk antiparkinsonseffekt av amantadin, både i monoterapi och i kombination med andra parkinsonläkemedel. Det finns också evidens för att amantadin reducerar levodopa-associerade dyskinesier, och amantadin används idag framför allt som antidyskinetikum. Doseringen varierar mellan 100 och 300 mg/d. Amantadin elimineras till 90 % renalt. Hos patienter med nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulering och biverkningar. Vanliga biverkningar är hypotension, konfusion och psykos hos äldre, bensvullnad och livedo retikularis (vidgade, ibland ömmande ytliga kapillärer framför allt på benen).

Amantadin är registrerat i Sverige (Dinetrel®) som 100 mg kapslar, och kan erbjudas som tilläggsbehandling vid motoriska fluktuationer (Prioritet 5, NR PD18). Om en patient har sväljningssvårigheter eller får biverkningar av 100 mg doser, så kan amantadin förskrivas på licens som brytbara tabletter och ordineras som 50 mg doser.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

På marknaden finns även memantin (Ebixa®), en NMDA-receptor-antagonist, utan antikolinerg effekt, som är registrerat för mild-måttlig demens av Alzheimerstyp. Det finns mycket begränsade data avseende om memantin reducerar levodopainducerade dyskinesier, och det är i nuläget inte heller registrerat för användning vid Parkinsondemens. Den kliniska erfarenheten är att läkemedlet kan fungera vid båda indikationerna, men att utfallet är mer variabelt än med de mer etablerade behandlingarna amantadin, respektive acetylkolinesterashämmare.

Antikolinergika

Centralt verkande antikolinergika (Akineton®, Pargitan®, Pargitan Mite®, Lysantin® (licenspreparat)= Disipal), Norflex®) tillhör de äldsta parkinsonläkemedlen. Det saknas moderna kontrollerade studier rörande deras effekter. Klinisk erfarenhet talar för att de kan ha värdefulla sådana, framför allt hos patienter med tremordominant symtomatologi eller dystoni. På grund av risken för perifera och centrala biverkningar är användbarheten emellertid mycket begränsad och antikolinergika bör endast övervägas vid tremordominant symtomatologi respektive svåra dystona tillstånd där annan terapi inte varit effektiv. På grund av den ökade risken för psykiska biverkningar (framför allt konfusion), men även muntorrhet, ackommodationsstörning och urinretention skall man vara försiktig med antikolinergika till äldre patienter. Detta avspeglas i de nationella riktlinjerna där dessa preparat föreslås användas i undantagsfall (Prioritet 8, NR, PD 15) vid tidig sjukdom med tremor.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Vanliga interaktioner

Läkemedel med dopaminreceptorhämmande effekt

Neuroleptika: Hela gruppen N05A förutom N05AH02 klopazin och N05AH04 kветiatipin är kontraindicerade på grund av extrapyramidal biverkan.

Exempel på läkemedel med denna effekt är: Abilify®, Buronil®, Fluanxol®, Haldol®, Nozinan®, Risperdal®, Siqualon®, Stemetil®, Trilafon®, Truxal®, Zeldox®, Zyprexa®.

Övriga medel med dopaminreceptorhämmande effekter:

Primperan® (metoklopramid), Propavan® (propiomazin).

Medel som ger sämre upptag eller annan minskad levodopa effekt

Framförallt vid regelbundet bruk. Information till patienten är viktig men det finns inga generella kontraindikationer.

Antacida: Gaviscon®, Novalucol®, Novaluzid®, taget under lång tid.

Järn: Peroral järnmedicinering kan försämra det intestinala upptaget av levodopa. Problemet kan till viss del minskas genom att peroralt järn administreras till natten eller med intag så långt i tid skilt från levodopaintag som möjligt. Alternativt ges intravenös eller intramuskulär beredningsform av järn. Exempelvis: injektion Venofer® 20 mg/mL, 5 mL intravenöst x 5 - 10, eller Cosmofer 50 mg/mL, 2 mL iv eller im.

Medel som kan förstärka parkinsonsymtom eller biverkningar av antiparkinsonläkemedel

Läkemedel mot benign prostathyperplasi: Alla alfa-1-receptorblockerande medel (alfuzosin, doxazosin, terazosin) har en blodtryckssänkande effekt som kan bli symtomgivande vid Parkinsons sjukdom med kardiovaskulär dysautonomi.

Läkemedel med oklar/osäker effekt på parkinsonism:

Vid försämring av symtom i samband med insättning av annat läkemedel kan man misstänka läkemedelsorsakad parkinsonism. Vanligast är då att läkemedlet har dokumenterad dopaminreceptorblockerande effekt eller hämmar syntes/lagring av dopamin (exv reserpin, tetrabenazin, alfametyldopa).

En del preparat kan utlösa eller förstärka parkinsonism av mer oklara skäl. Hit räknas exempelvis de äldre kalciumblockerade läkemedlen cinnarizine och flunarizine som inte är registrerade i Sverige. Det finns ett antal fallrapporter som beskriver läkemedelsutlöst parkinsonism vid behandling med litium, oftast vid intoxikation, men det har beskrivits även vid terapeutiska nivåer.

Valproat har också rapporterats kunna inducera parkinsonism, liksom fenytoin och det finns enstaka rapporter även om levetiracetam-utlöst parkinsonism. En viss risk kan också finnas för verapamil.

Speciella interaktioner

Ropinirol-warfarin: Ropinirol kan öka effekten av warfarin (C1-interaktion).

Ciprofloxacin-Ropinirol: Ciprofloxacin kan hämma nedbrytning av ropinirol (CYP2A1) och leda till överdoseringssymtom. (C1-interaktion).

Östrogen-ropinirol: Östrogen kan hämma ropinirols metabolism (CYP2A1) och ger eventuellt högre koncentration av ropinirol. Betydelsen är oklar (B0-interaktion).

Erytromycin-bromokriptin: Halten av bromokriptin kan öka signifikant och leda till överdoseringssymtom.

Erytromycin-kabergolin: Halten av bromokriptin kan öka.

MAO-B-hämmare-serotonerga preparat: Risk för serotonergt syndrom. Se avsnitt om MAO-B-hämmare ovan. Kombinationen bör undvikas eller monitoreras noga. Selegilin har högst risk.

Rökning: Rökning minskar exponeringen för bland annat rasagilin, propranolol, klozapin, duloxetin. Detta har troligen störst betydelse vid rökavvänjning.

Amitriptylin: Kan potentiera den blodtryckshöjande effekten av sympatikomimetiska preparat som etilefrin, fenylefrin och noradrenalin, men även av perifert dopamin som bildas av levodopa.

Läkemedel med varningar av liten eller obefintlig betydelse

Pyridoxin: Pyridoxin (vitamin B6) har kategori C4 interaktion med levodopa, men endast om levodopa ges ensamt utan perifer dekarboxylashämmare (benserazid eller karbidopa) och interaktionen saknar i praktiken därför betydelse.

Kolinesterashämmare: Donepezil (Aricept®), och rivastigmin (Exelon®), kan ge parkinsonism hos patienter som inte har pågående antiparkinson-medicinering, men med pågående dopaminverkande behandling ses vanligen ingen försämring och eftersom effekten av dessa läkemedel har klinisk betydelse vid Parkinsons sjukdom bör man inte avhålla sig från att använda dem av oro för ökad parkinsonism.

Levodopa-ekvivalenta dygnsdoser

Vid tillägg av andra dopaminverkande läkemedel än levodopa eller helt eller delvis byte av terapeutisk strategi kan det vara värdefullt att ha en uppfattning om hur stor den totala dopaminverkande effekten blir.

Ett mått på dopaminverkande behandlingsintensitet är LED, levodopa-ekvivalenta doser och måttet LEDD, levodopa-ekvivalenta dygnsdoser. Beräkningar av LED och LEDD baserar sig en metaanalys från 2010³. En sammanställning av beräkningsfaktorer från meta-analysen av Tomlinson finns i tabell 2. Beräkningar kan också göras i interaktivt pdf-formulär på SWEMODIS hemsida.

Det finns individuella variationer i hur patienter reagerar på dopaminagonister, MAO-B hämmare och COMT-hämmare varför beräkningarna endast utgör uppskattningar.

Tabell 2 LED-beräkningsfaktorer

Preparat	Omräkningsfaktor ¹
Levodopa/karbidopa (Sinemet®, Flexilev®)	1
Levodopa/benserazid (Madopark®)	1
Levodopa Depotpreparat (Levocar®, Sinemet Depot®, Madopark Depot®)	0,75
Levodopa/karbidopa intestinal gel	1,11
Levodopa+entakapon	1,33 ²
Levodopa+tolkapon	1,5 ³
Levodopa+opikapon	1,65 ⁴
Pramipexol (mg bas)	143
Ropinirol	20
Rotigotin	30
Rasagilin	100 ⁵
Selegilin	10 ⁴
Safinamid	1,2 ^{5, 6}
Amantadin	1
Apomorfin	10 ⁷

1) Multipliceras med mängden aktiv substans för att beräkna LED

2) Multipliceras med LED för varje dos Levodopa som ges tillsammans med 200 mg entakapon.

3) Multipliceras med LED för total dos levodopa som ges vaken tid.

4) Preliminär faktor (begränsade data) – multipliceras med LED för varje given levodopados under dygnet.

5) Reguljär dygnsdos av MAO-B hämmare har en egen effekt motsvarande ca 100 mg när det ges i tidig sjukdomsfas som monoterapi. I kombination med levodopa kan effekten sannolikt bli mer proportionerlig till given levodopados eftersom MAO-B I har liknande effektivitet som COMT I vid tilläggsterapi till levodopa.

6) Safinamid finns inte studerat med LED beräkningar men erfarenheter talar för en något högre effekt jämfört med andra MAO-B I.

7) Vid kontinuerlig infusionsbehandling med apomorfin blir omräkningsfaktor mer osäker.

³ Tomlinson et al., Mov Disord. 2010 Nov 15;25(15):2649-53, <https://doi.org/10.1002/mds.23429>

VI. Behandling av motoriska symtom

Terapi tidig fas

Bakgrund

All behandling vid PS är symptomlindrande. Det finns ännu ingen kausal behandling som övertygande visats upphäva eller dämpa nervcells bortfallet. Tidpunkt för initiering av behandling har varit föremål för långvarig diskussion. Det finns belägg för negativa kompensatoriska mekanismer som utvecklas under den tidiga sjukdomsfasen, och tidig terapi, som ökar tillgängligheten av dopamin minskar denna negativa kompensation och är gynnsam. Den nu förhärskande uppfattningen är därför att det inte gynnar patienten att fördröja behandlingsstart och att behandling därför bör initieras så snart patienten uppvisar behandlingsbara motoriska symtom med negativ effekt på livskvalitet. Hypokinesi är vanligen det mest handikappande symtomet, medan vilotremor ofta stör anhöriga mer än patienter.

Flera studier har gjorts för att utvärdera om det har betydelse vilken behandling man startar med. Sammantaget förefaller det som att start med levodopa har ett totalt sett något mer gynnsamt utfall när patienter randomiseras mellan olika läkemedel. Man bör i detta sammanhang dock påpeka att de studier som finns har studiepopulationer i lite högre åldrar och för riktigt unga patienter finns inte goda evidens för vilket val som är bäst. En rimlig generell princip är dock att välja tidig behandling och att vara öppen för att levodopa i allmänhet har bredast symptomlindrande effekt.

Det är en mycket utbredd och vanlig missuppfattning bland patienter och vårdpersonal att antiparkinsonmedel endast har en behandlingseffekt under några år. Detta är inte korrekt. Patienter med idiopatisk PS har även efter många år en gynnsam effekt mot parkinsonismen. Den enskilda dosens effekt blir däremot vanligen kortare och marginalen till biverkningar minskar med sjukdomens progress. Det terapeutiska fönstret blir smalare med tiden, men stängs inte vid PS, till skillnad från vad som är fallet vid vissa atypiska parkinsonismtillstånd. Vanligen börjar symptomfluktuationer uppträda efter 3-7 år av sjukdom och det man först kan notera är off-symtom vid uppvaknande och dosglapp 5-6 timmar efter intagen levodopa-dos. Inom loppet av några år kan detta utveckla sig till kortare effektduration (nedåt knappa 2 timmar). I och med utveckling av dosglapp ökar också risken för utveckling av hyperkinetiska, koreatiska dyskinesier ("överrörlighet"). Prediktorer för detta är låg ålder, sjukdomsduration >3 år och levodopa-doser över 450 mg per dag.

I Parkinsonsammanhang är av hävd en ung patient som insjuknar före 50 års ålder, och en äldre >75 år, med en mellangrupp mellan 51-74 år. Gränserna är arbiträra.

Terapiråd – yngre patient (<50 år)

Diagnostik och terapistart av mycket unga patienter (<40 år) med misstänkt PS bör ske av läkare med speciell förtrogenhet med denna grupp av patienter, i första hand neurolog med specialintresse för rörelsestörningar.

Är symtomen lindriga kan förstahandsmedlet vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller levodopa i låg dos. Rasagilin i monoterapi är inte subventionerat i dagsläget. Valet av behandling skall i första hand styras av vilka symtom som besvärar patienten mest. Vid levodopa-behandling av unga patienter skall man vara medveten om att risken för att utveckla hyperkinesier är relativt hög. För bästa effekt av farmakologisk behandling rekommenderas att den kombineras med riktad rehabilitering, särskilt fysioterapi och fysisk träning, redan tidigt.

En strategi är att sträva efter en start med ett medel, att relativt tidigt börja med kombinationsbehandling med dopaminagonist, levodopa med COMT-I och MAO-B-I, med var för sig relativt låga doser, men med farmakologiskt överlappande halveringstider och behandlingseffekter. Någon EBM-information om att denna strategi är framgångsrik i att minska riskerna för utvecklandet av komplikationer respektive i att bevara funktionen finns inte, men i en sentida studie (PD-MED, Lancet 2014) där denna princip tillämpats var frekvensen av hyperkinesier klart lägre än i tidigare historiska material med mer monoterapi levodopa.

Hypokinesi/bradykinesi är vanligen det mest handikappande symtomet. När symtom som förorsakas av hypokinesi (till exempel nedsatt finmotorik i handen, bristande medrörelser av armen, korta steg) går i regress, indikerar detta en lämplig första medicineringsnivå för levodopa. Tremor kan då fortfarande kvarstå i viss mån, men dessa besvär minskar erfarenhetsmässigt med tiden även om behandlingen inte ändras. Är tremor mycket besvärande kan tillägg av dopaminagonist göras. DBS bör övervägas vid farmakologiskt terapieresistent tremor.

Förslag till behandlingsstart för ung patient		
Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	
Start med MAO-B-I	Start med dopaminagonist	Start med levodopa
Selegilin, 5-10 mg/dag, med tillägg av levodopa eller dopaminagonist när så krävs för mer effektiv symtom-lindring. Rasagilin, 1 mg/dag är registrerat för monoterapi, men läkemedels-subventionering utgår f n inte. Safinamid 50-100 mg/dag, Några studier i monoterapi i tidig fas föreligger inte och subventionering utgår f n inte.	Non-ergot-preparat: t ex pramipexol, 1-2 mg/dag eller ropinirol, 3-12 mg/dag, upptrappning enligt FASS. Har generellt något lägre symtomlindrande effekt och större risk för biverkningar (illamående, trötthet, benödem, psykisk påverkan) än levodopa. Vid tidig sjukdom kan effekten av dopaminagonister gynnas av att det även finns endogen dopaminstimulering. Flera preparat kan behöva prövas. Dostitrera försiktigt. Utvärdera effekten – tillräcklig symtomlindring för patienten? Överväg tidigt komplettering MAO-B-I eller levodopa, ev med COMT-I. Patient och anhörig skall återkommande informeras om risk för impulskontrollstörning eftersom risken ökar med längre användning och högre doser.	Starta med 50 mg på morgonen och öka var tredje dag med tillägg av 50 mg tills dosen 100 mg x 3-4 har uppnåtts. Utvärdera effekten efter 2-3 månader. Fortsatt upptitrering av doserna bör ske med försiktighet med tanke på risk för dyskinesier. Överväg tidigt komplettering med COMT-I, MAO B-I eller dopaminagonist. Undvik "Quick-beredningar" som regelbunden behandling (utom vid sent anslag av medicin på morgonen).

Terapiråd – patient i åldersmässigt mellanperioden (50-75 år)

Redan lindriga symtom bör föranleda farmakologisk behandling eftersom de oftast redan har någon negativ effekt på livskvalitet. Man bör beakta att icke-motoriska symtom också kan förbättras av behandling och att dessa ofta har stor effekt på livskvalitet. Förstahandsmedel är ofta levodopa i låg dos (≤ 400 mg delat på 3-4 doser). Beroende på symtomprofil och förutsatt avsaknad av riskfaktorer för beteende- eller kognitiv påverkan kan dopaminagonist vara ett likvärdigt alternativ. Även MAO-B-hämmare kan användas som första behandling vid milda symtom.

Förslag till behandlingsstart för medelålders patient		
Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	
Start med MAO B-I	Start med levodopa	Start med dopaminagonist

Selegilin, 5-10mg/dag, Rasagilin, 1 mg/dag är registrerat för monoterapi, men läkemedelssubventionering utgår f n inte. Safinamid 50-100 mg/dag, Några studier i monoterapi i tidig fas föreligger inte och subventionering utgår f n inte.	Fördela dygnsdosen levodopa på 3-4 tillfällen. Titra upp dosen till klinisk effekt eller till 300 mg och invänta därefter effekt som kan ta flera veckor att utvecklas. I enstaka fall kan doser uppåt 600 mg under ett par månader krävas. Vid intolerans kan takten i upptrappningen sänkas.	Pramipexol, 1-2 mg/dag, Ropinirol 3-12 mg/dag, upptrappning enligt FASS. Vid intolerans (illamående, trötthet, ortostatism), sänk takten i dosupptrappningen eller byt preparat.
	Tillägg av dopaminagonist kan prövas om man inte uppnår tillräcklig symtomreduktion med levodopa enligt ovan. Levodopadosen kan då ofta sänkas något.	Tillägg av levodopa skall erbjudas vid otillräcklig symtomreduktion med dopaminagonist.

Uppmuntra till fysisk träning och anti-stressteknik. Hänvisa patient till fysio- och arbetsterapi och undersök eventuellt hjälpmedelsbehov. Om svag eller utebliven effekt - ta ställning till om det finns depressiva besvär som hindrar effekt och omvärdera även diagnosen.

Terapiråd – äldre patient (> 75 år)

Diagnostik av PS hos äldre patienter bör enligt rekommendationer i de nationella riktlinjerna främst handläggas av neurolog eller geriatriker, om man har erfarenhet av sjukdomen. Samsjuklighet tilltar med stigande ålder och är ett problem som måste beaktas både vid diagnostik och behandling av en äldre patient som misstänks ha PS. De differentialdiagnostiska problemen beskrivs nedan, men diagnostiska problem kan också uppstå hos en äldre person med stela leder, ospecifik tremor, avtagande minnesfunktioner mm.

Läkemedel mot PS kan ha god effekt också i högre åldrar under förutsättning att man beaktar de ökade riskerna för biverkningar och interaktioner.

Hypokinesirelaterade symtom är de mest funktionshinderande hos äldre liksom hos yngre. God rörelseförmåga kan vara helt avgörande för möjligheten till en oberoende livsföring, särskilt påtagligt för den äldre patienten. Av alla tillgängliga läkemedel mot PS har levodopa störst möjlighet att reducera hypokinesi och vanligen lägre risk för biverkningar än övriga farmaka.

Behandlingen i tidig fas hos en äldre parkinsonsjuk patient med funktionsinskränkande hypokinesi bör därför vara monoterapi med levodopa. För en patient med mild symtomatologi kan även terapistart med MAO-B-hämmare eller dopaminagonist övervägas med beaktande av att risken för många av biverkningarna är högre hos den äldre patienten.

Man bör starta med en låg dos levodopa, 50 mg x 1, en dos som sedan successivt ökas till 3-4 doser per dag, varefter de enskilda doserna ökas till cirka 100 mg. På en dygnsdos av cirka 300 mg efter 1-2 månaders upptrappning ses ofta en god effekt på parkinsonsymtomen. Vid otillräcklig effekt på hypokinesisymtom, utan besvärande biverkningar, kan levodopadosen ökas, dock sällan över 600 mg/dygn. I ett senare stadium med fluktuationer får ställning tas till kombination med andra antiparkinsonmedel.

Den största risken för biverkningar hos äldre är konfusion, även om risken är mindre för levodopa än för andra antiparkinsonmedel. Hos en vulnerabel patient kan konfusion uppträda redan vid en låg dos. Risken är framför allt relaterad till patientens kognitiva funktionsnivå – en patient med avtagande minnesfunktioner är i riskzonen. Hallucinationer kan vara biverkan till levodopa men då måste man

också beakta möjligheten av DLB med spontant uppkomna hallucinationer, som kan svara på behandling med kolinesterashämmare. Patient och anhöriga bör vara uppmärksamma på uppträdande av nytillkomna psykiska symtom och informeras om att dessa är reversibla efter dosjusteringar.

Levodopa kan orsaka eller accentuera en befintlig benägenhet för blodtryckssänkning i stående eller sittande. Risken är dock mindre för levodopa och rasagilin än för dopaminagonister och för MAO-B-hämmare (främst selegilin). Blodtrycksmätning i liggande och i stående (direkt och efter 2-5 minuter) bör utföras före och regelbundet under all PS-behandling. En ortostatisk hypotension har störst konsekvenser för en patient med kardiovaskulär sjukdom, där behandlingarna av hypertoni och PS bör ske med viss försiktighet. Om uttalade ortostatiska blodtrycksfall förekommer tidigt i förloppet bör diagnosen omprövas.

Terapi vid begynnande symtomfluktuation

Bakgrund

Symtomfluktuationer innebär att parkinsonsymtomen återkommer periodvis under dygnet i form av dosglapp (engelsk terminologi "wearing off"). Dosglapp är nästan uteslutande kopplade till behandling med levodopa som har snabb farmakokinetik. För de flesta patienter börjar symtomfluktuationer uppträda 3-5 år efter PS-diagnos. Första symtomet är ofta ökad parkinsonism före intag av morgondos, men det gäller inte patienter som har god sömneffekt (ca 30 % av patienterna). De upplever inte sällan att de istället mår som bäst när de vaknat. Det inte alltid uppenbart för patienten att symtom under dagen är dosglapp. Inte sällan rapporteras bara att de upplever mer trötthet under dagen. Ett bra sätt att efterfråga dosglapp är att höra om de upplever att något förbättras inom en timme efter att de tagit levodopa. Mätning med aktigrafi (PKG, se bilaga) kan i vissa fall detektera symtomfluktuationer innan de uppmärksammas av patienten. Hyperkinesier är en annan typ av symtomfluktuation som i allmänhet inte uppkommer förrän patienterna haft diagnosen i mer än 3-5 år och först när hjärnans lagringskapacitet för dopamin har reducerats så mycket att patienten också börjat få dosglapp. Uppkomsten av hyperkinesier beror också på med vilken dos levodopabehandling pågått, då denna leder till postsynaptiska förändringar som ökar känsligheten för läkemedlet. I början är hyperkinesier något som uppträder när läkemedelseffekten slår till och särskilt om dosen är onödigt hög. Med tiden kan hyperkinesier också uppkomma när patientens tillstånd övergår till "off" och man ser då mycket snabba växlingar mellan hyperkinesier och stelhet/långsamhet/tremor (s.k. on-off).

Behandling av dosglapp

Om underdoseringssymtom uppkommer sällan och oförutsägbart (högst en eller ett par gånger per dag) kan tillfälliga extradoser av snabbblösligt levodopapreparat (T. Madopark Quick Mite®, 25-50 mg) provas för att motverka underdoseringssymtomen när dessa uppträder. Även intermittent behandling med apomorf injektioner kan övervägas. Patienten bör dock uppmanas att vara restriktiv med extradoser för att undvika motoriska eller psykiska överdoseringssymtom.

När dosglapp uppträder mer regelbundet bör läkemedelsregimen modifieras enligt någon av strategierna nedan:

Behandlingsförslag: Dosglapp			
Fraktionering	Enzymhämmare	Dopaminagonister	Nattbehandling
Fördela dygnsdosen levodopa över fler medicineringstillfällen (dosfraktionering). Detta bör göras med beaktande av hur länge den aktuella dosen har effekt, vilket innebär att dygnsdosen kan	Lägg till enzymhämmare (COMT-I, MAO-B-I). Risk för ortostatism och psykisk påverkan. Vid ca 400 mg levodopa/dygn sällan behov för dosreduktion, men vid 600-800 mg/dygn ofta behov av sänkning för	Tillägg eller dosökning av långverkande dopaminagonist kan prövas, levodopa-dosen kan då samtidigt behöva sänkas för att undvika hyperkinesier och andra överdoseringssymtom.	Vid återkomst av parkinsonism (underdoseringssymtom) nattetid. Prova tillägg av depot-levodopapreparat till natten, 100-200 mg, eller lägg till COMT-I till natten enbart. En

behöva ökas något. Vid dosering tätare än 4 timmar behöver morgondosen ofta vara högre än övriga doser (t.ex. 125%)	att undvika hyperkinesier/överdoseringssymtom. Använd gärna beräknade LED för vägledning, se bilaga.	Intermittent apomorf-injektion vid behov.	långverkande enskild dos av dopaminagonist, kan också vara effektivt.
---	---	---	---

Insatser av fysioterapi och/eller arbetsterapi bör erbjudas.

Behandling av hyperkinesier

Första åtgärd vid hyperkinesier som besvärar patienten är att försöka sänka enskilda doser av levodopa och farmakologiskt eftersträva så jämn dopaminstimulering som möjligt. Detta kan ske genom reduktion av levodopadoser och ersättning av en del av levodopadosen med dopaminagonist om det är möjligt. Amantadin (licenspreparat) i doser om 50-100 mg 2-3 ggr per dag reducerar överrörlighet för många, men tolereras ofta sämre av äldre patienter. Amantadin kan minska dagtrötthet, men medför en ökad risk för konfusion p.g.a. antikolinerga effekter. Insättning bör ske långsamt (minst en vecka mellan dosökningar) och utsättning skall inte ske abrupt eftersom detta av oklara skäl kan leda till ett utsättningssyndrom med delirium och/eller malignt hyperpyrex-syndrom.

Uttalade fluktuationer när avancerad behandling inte är lämplig

För en andel av patienterna blir det gradvis svårare att få stabil behandlingseffekt. Om man behöver ge 5 doser levodopa eller mer per dag, sjukdomen har pågått i mer än 3 år och pat har >1-2 timmar besvärande off per dag bör man överväga avancerad behandling. I de fall detta inte är aktuellt kan situationen ändå optimeras i någon mån med justering av konventionella terapier, eller med mikrotabletter av levodopa. I dessa fall är det viktigt att även systematiskt värdera förekomsten av åtgärdbara icke-motoriska problem vilka ofta har stor betydelse för livskvalitet, t.ex. sömnstörning, obstipation, urinblåsestörning, ortostatism, depression/ångest, smärtor och kognitiv påverkan (se respektive avsnitt). Följande åtgärder kan motverka problem med uttalade symptomfluktuationer:

Behandlingsförslag vid svårbehandlade symptomfluktuationer då avancerad behandling ej är lämplig.			
Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
Vid uttalade motoriska "on-off" problem			Vid förekomst av besvärande hyperkinesier
Fördela levodopadoserna till varannan timme under dagen ("hyperfraktionerad dosering"). Kortare intervall och mycket små doser är sällan meningsfullt. Ge stödmedicinering till eller under natten vid behov. För patienter som behöver låga doser levodopa kan finjustering med mikrotabletter, (Flexilev ®) och användning av dosautomat som	Ge tillägg av enzymhämmare (entakapon, tolkapon, rasagilin, safinamid). Selegilin har ökad biverkningsrisk vid avancerad sjukdom och är svårt att använda/tolerera.	Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicinering"	Uteslut överdosering. Tillägg av amantadin kan övervägas om ordinarie medicinering inte kan sänkas. Amantadin ökar risken för hallucinos. Vissa patienter är hjälpta av memantin som sällan försämrar kognition, men kan ge trötthet.

påminner om intagstider vara ett alternativ till pump. Dosautomaten kan dock vara krävande att hantera och är subventionerad endast för patienter som annars skulle behöva pump.			
Vid frånvaro av kognitiva problem:		Vid kognitiva problem:	
Prova att minska levodopadosen och öka dopaminagonistdoserna. Agonistdoserna kan behöva fördelas över dygnet, alternativt ges transdermalt som rotigotinplåster.		Minska medicinering (agonister, enzymhämmare). Sätt ut preparat med antikolinerg effekt. Överväg demensbehandling.	

Terapi mot svårbehandlade motoriska symtom

Tremor

Behandlingen av tremor bör inrikta sig på faktiska funktionshinder för arbete, störningar i ADL-funktioner eller sömn. Man bör diskutera med patient och anhöriga vad som utgör problemet. Tremor som generande symtom utan funktionshinder, bör man vara försiktig med insatser emot, då detta kan leda till överbehandling i förhållande till andra funktioner med risk för snabbare utveckling av komplikationer. Tillfälliga belastningar och stressframkallande episoder med tremor kan eventuellt behandlas med tillfälliga, icke-dopaminverkande medel.

Intermittent tremor	Permanent tremor men intermittent funktionsstörning	Svår funktionsstörning
β-blockad (propranolol/atenolol - metoprolol har ingen känd effekt på tremor), bensodiazepin.	dopaminagonist, ev intermittent apomorfinitinjektion, antikolinergika kan övervägas hos patienter med intakt kognition.	Ta ställning till DBS. Om intermittent dos Apomorfin är gynnsamt kan pumpbehandling övervägas. Klozapin kan ha god effekt. Effekt av Klozapin kommer snabbt och man kan därför göra "screening-test" med 6,25 – 12,5 – 25 mg innan man bestämmer sig för kontinuerlig behandling.

Hypokinesi/rigiditet

Behandlingen bör inrikta sig på faktiska funktionshinder för arbete, ADL - funktioner eller sömn. Man bör diskutera med patient och anhöriga vad som utgör problemet. Tillfälliga belastningar och stressframkallande symtom bör särskiljas. Förutsägbara dosglapp bör identifieras.

Intermittenta symtom	Frekventa symtom med intermittent funktionsnedsättning	Svår funktionsnedsättning
-----------------------------	---	----------------------------------

Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicin".	Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicin". Ge tillägg av nedbrytnings- hämmare (entakapon, tolkapon, rasagilin). Lägg till dopamin- agonist.	Öka respektive medel. Förtäta doser om inte redan gjort. Överväg andra tillstånd. Överväg annan behandlingsstrategi, t ex DBS, apomorfininfusion, eller levodopa-gel parenteralt om annan behandling inte är framgångsrik.
--	---	--

Dystoni

Med dystoni menas en ihållande kontraktion av en eller flera muskelgrupper. Dystonin är ofta smärtsam och kan vara ett tidigt symtom vid PS eller förekomma under medicinvilan nattetid. Dystoniproblem är vanligare hos yngre patienter. Dystoni svarar oftast väl på dopaminverkande behandling. I senare faser av sjukdomen kan dystoni komma att provoceras av levodopabehandling. Om smärtsamma dystonier förekommer kan 1-4 injektioner per år, av botulinumtoxin fokalt i de dystona musklerna, vara effektivt. Antikolinerga läkemedel, exv Pargitan® eller Norflex® kan lindra dystonier, men biverkningsrisker måste beaktas. I svåra fall bör avancerade behandlingar som pump eller DBS övervägas.

Gångsvårigheter, "freezing of gait" (FOG) och balansosäkerhet

Fenomenet är vanligt i senare fas av sjukdomen och då oftast som "off-fenomen" under dosglapp, inte sällan under en period strax efter det patienten tagit nästa medicin. Här kan fraktionering eller övergång till mer snabbverkande, vattenlöslig levodopa eller tillägg av apomorfinpenna övervägas. FOG kan dock även förekomma som ett icke levodopa-responsivt symtom och är då svårbehandlat. Symtomet är då ofta kopplat till vissa situationer, t ex passage genom dörröppningar. Det finns rapporter om att MAO-B-I har en speciellt gynnsam effekt på "freezing of gait". Behandling med memantin och acetylkolinesterashämmare har också i enskilda fall varit framgångsrikt. Fysioterapeuter kan ofta identifiera visuella och ibland auditiva "trick" som kan vara effektiva för att komma ur "freezing" och som kan reducera medicinbehovet. Det finns EBM fysioterapeutiska metoder som kan tillämpas. Arbetsterapeuter kan i hemmet och på arbetet också identifiera situationer som ibland ger upphov till "freezing" och som kan åtgärdas med enkla medel, t ex handtag och markering med linjer på golvet.

VII. Behandling av icke-motoriska symtom

Sömnrubbningar

Sömnstörningar är vanligare vid PS än i jämförbara kontrollgrupper. Olika undersökningar talar för en prevalens mellan 60 och 98 %. Flera faktorer medverkar till detta. Det handlar om direkt parkinsonrelaterade orsaker, andra åldersrelaterade orsaker, parallella sömnstörningar och depression, men också om biverkningar av läkemedel. Till de vanligare sömnproblemen hör REM-sleep behavior disorder (RBD, ca 40 %), insomni (40 %), mardrömmar (30 %), snarkningar (40 %), restless legs-symtom (RLS, 20 %) och somnambulism (5 %). Trötthet under dagen är vanligare än i kontrollpopulationer och kan förstärkas av antiparkinson-läkemedel. Plötsligt insomnande (Sudden onset of sleep) förekommer och kan förstärkas av antiparkinson-läkemedel. I vissa fall handlar det om ett narkolepsiliknande fenomen (SOREM – Sudden Onset of REM sleep) där patienten plötsligt somnar utan föregående trötthet, men vanligare är att patienten somnar efter en stunds trötthet. Dessa fenomen bidrar till en ökad risk för att somna vid ratten under bilfärd (21 % hos patienter med PS, jämfört med 10 % i kontrollgrupper). Patienter med uttalad dagtrötthet eller insomningsattacker ska inte köra motorfordon.

Insomni

Åtgärder: Rådgivning om sömnhygien bör alltid övervägas. Vid insomni hos PS-patienten bör man analysera möjliga orsaker och räkta terapin därefter. Är orsaken nattliga parkinsonsymtom kan man överväga långverkande levodopapreparat och/eller dopaminagonister till natten, ev med fördel för

långverkande beredningar. Dopaminverkande medicinering kan motverka insomning och doserna kan därför behöva minskas före sänggående. Selegilin ger upphov till amfetaminliknande metaboliter, men är ett allt mer sällan använt preparat.

Vid depression kan insomni vara ett symptom, men vanligare är tidigt uppvaknande. Antidepressivum med sedativ effekt bör övervägas vid insomni kopplad till depression, t.ex. mirtazapin 15-45 mg, eller mianserin 10-30 mg på kvällen.

Vid mardrömmar kan det vara indicerat att minska antiparkinson-medicineringen kvällstid i första hand. Ibland kan mardrömmar vara förenade med somnambulism och nattlig konfusion eller nattliga hallucinationer. I dessa fall kan behandling med atypiska neuroleptika som kветiapiн eller klopazapin vara av värde. Låga doser räcker ofta (t.ex. 25-50 mg kветiapiн eller 12,5-25 mg klopazapin).

Vid insomningsvårigheter utan tydlig åtgärdbar genes kan man vid tillfälliga besvär överväga kortverkande bensodiazepinlika preparat som zopiklon. För längre tids behandling kan en låg dos mirtazapin (15-30 mg) övervägas. Ett alternativ som ofta tolereras bra är melatonin. Melatonin är registrerat utan förmånsberättigande som depottablett med varunamn Circadin®.

Symtomatisk Restless Legs Syndrome, RLS

RLS definieras kliniskt som en obehagskänsla, i extremiteter, som kommer när personen ligger/sitter still, framför allt under kväll/natt och förbättras vid rörelse. RLS kan vara en primär sjukdom eller uppstå sekundärt till andra tillstånd. Symtomen är vanliga vid Parkinsons sjukdom men det är inte klarlagt om förekomsten av primär RLS egentligen är högre hos Parkinsonpatienter. Patofysiologin vid klassisk RLS tycks involvera låga järn-nivåer i CNS, medan Parkinsons sjukdom snarare uppvisar det motsatta mönstret. Det finns inga belegg för att RLS-patienter har ökad risk att utveckla PS. En sekundär orsak till RLS-symtom är att dopaminverkande läkemedel går ur kroppen och RLS kan då närmast betraktas som ett abstinensproblem. Det faktum att RLS symtom startar senare i livet för PS-patienter och att förekomsten av RLS-symtom är korrelerad till hur länge man haft parkinsonmedicinering talar för att problemet ofta är sekundärt till PS och PS-behandling.

Åtgärder: RLS vid PS kan behandlas som RLS i övrigt, men med hänsyn till att RLS kan utgöra ett "off"-symtom.

S-Ferritinbrist ska uteslutas och vid behov ges järn (vid samtidig levodopabehandling kan parenteral behandling övervägas, t.ex. inj. Cosmofer® 50 mg/mL im eller iv eller inj. Venofer® 20 mg/mL iv). Om farmakologisk behandling behövs rekommenderas dopaminagonister till kvällen, eventuellt i kombination med levodopa, med beaktande av att RLS i viss mån kan vara ett "off"-symtom vid PS.

I besvärliga fall kan gabapentin övervägas liksom pregabalin. Dessa har till skillnad från kombinationen oxykodon/naloxon (Targiniq®) inte registrerad indikation RLS, men är sannolikt säkrare att använda. En strategi för att undvika RLS är att uppnå snabb insomning, och för detta ändamål kan zopiklon fungera, eller i svårare fall mer långverkande alternativ som t.ex. klonazepam (Iktorivil®).

REM-sleep behaviour disorder, RBD

REM-sleep behaviour disorder representerar ett tillstånd med intensiv motorisk aktivitet i form av rörelser i extremiteter, tal och rop i sömnen, ofta i samband med hotfulla drömmar nattetid. Aktiviteten kan vara kraftfull nog att orsaka skador på sängpartners, men vid RBD lämnar patienten inte sängen. Man har funnit att RBD är betydligt vanligare i samband med synucleinopatier, som PS, MSA och DLB. Prevalensen av RBD vid PS ligger kring 30-50%. RBD-symtomen kan komma flera år före de motoriska och kognitiva symtomen vid dessa sjukdomar. Flera studier har visat att >50% av personer med idiopatisk RBD utvecklar neurodegenerativ sjukdom med synukleinopati inom 10-12 år.

Åtgärd: Man bör först utesluta att det rör sig om sekundär läkemedelsulöst RBD. Detta kan uppträda efter nyinsättning av betablockerare, SSRI eller SNRI-preparat.

Det preparat som är bäst dokumenterat för behandling av RBD-symtom vid PS är klonazepam, Iktorivil® (0.25-1 mg till natten). Nackdelen med klonazepam är en hög risk för konfusion och kognitiv påverkan. Ett säkrare, men mindre effektivt alternativ är melatonin, Circadin®, eller melatonin i ex tempore beredning). Notera att ex tempore-beredningarna saknar depot-effekten som Circadin® har. För vissa patienter minskar RBD när man sätter in parkinson-läkemedel som levodopa eller pramipexol, men de

kan också öka. Mirtazapin 15-30 mg eller mianserin, Mianserin® (10-30 mg) kan prövas, men kan liksom andra SSRI/SNRI-preparat också aggravera symtomen.

Autonom dysfunktion

Ortostatisk hypotension

Definition: Ett systoliskt blodtrycksfall >20-30 mm Hg och ett diastoliskt blodtrycksfall >10-20 mm Hg i samband med lägesändring, från liggande till stående och efter 3 minuter i stående, med subjektiva symtom. Postprandial hypotension av motsvarande grad kan förekomma. Utebliven sympatikon pulsfrekvensökning i samband med lägesändring talar för neurogen hypotension eller kardiovaskulär autonom dysfunktion.

OBS! Ortostatiskt blodtrycksfall kommer akut eller 2-5 min efter uppresning och kan missas om man bara mäter tryck direkt efter uppresning. Parkinsonpatienter med ortostatism har ofta variabla blodtryck och det kan krävas upprepade blodtrycksmätningar eller ett formellt tipp-test (görs av klinisk fysiologi eller klinisk neurofysiologi) för att diagnostisera dessa fall.

Om signifikant ortostatisk hypotension förekommer tidigt i sjukdomen, kan detta vara tecken på atypisk parkinsonism. Bidragande orsaker kan vara hypovolemi och läkemedel. Försämring av ortostatism ses ofta vid infektion, särskilt UVI.

Ikkefarmakologisk behandling: Fysisk aktivitet är viktig, men av vikt är att man lär långsam uppstigning. Ökat saltintag. Små och mindre kolhydrathaltiga måltider. Höjd huvudända på sängen. Drycker med isotona salter och långsamma kolhydrater. Viktigt med adekvat vätsketillförsel. Två glas vatten på morgonen kan påtagligt höja det systoliska blodtrycket och förbättra patientens symtom. Snabbt intag av ett par glas vatten har en "rescue"-effekt som kommer inom 10 minuter och varar i en timme. Stödstrumpor har bevisad effekt men kan vara svåra att använda i praktiken då de måste kläs på i liggande. Undvik: Snabba uppresningar (från sittande/liggande). Värme, men också starkt solljus. Kraftig ansträngning. Stora/kraftiga måltider. Alkohol.

Farmakologisk behandling: Undvik blodtryckssänkande medicin. Sympatikomimetikum (etilefrin, Effortil®), mineralkortikoider (fludrokortison, Florinef®), α -2-agonist (midodrine, 5 mg upp till 45 mg/dag). (Midodrin Evolan® är sedan 2017 registrerat i Sverige). Bloddoping i extrema fall (transfusion), erythropoietin, Eprex®/NeoRecormon® med symtommiskning och EVF >45 % som riktvärde. I utvalda fall kan licensmedlet Droxidopa (L-DOPS, en noradrenalin prekursor) vara effektivt i doser 100-600 mg x 3. Pyridostigmin (Mestinon) kan förstärka ganglionär kolinerg transmission och därigenom förstärka den sympatiska blodtrycksreflexen. Startdos 30 mg x 2, kan ökas till 60 mg x 3. Pyridostigmin höjer inte supint tryck. Behandlingen har begränsad dokumentation och effekten är måttlig, men synergistisk effekt tillsammans med sympatikomimetika har beskrivits. Noradrenalinupptagshämmaren atomoxetin har liksom pyridostigmin främst effekt när patienten inte har uttalad sympatisk perifer denervation (t.ex. vid MSA) och ökar inte heller risken för höga blodtryck i liggande. Atomoxetin har främst studerats i dosen 18 mg x 2.

I de nationella riktlinjerna har etilefrin och midodribehandling av ortostatism prioritet 3 (NR, PD37)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Behandling med fludrokortison har prioritet 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

och behandling med droxidopa prioritet 8 (kan erbjudas i undantagsfall).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Värmereglering/Svettningar

Bakgrund: Hos patienter med PS förekommer besvär av "excessive sweating" och då oftast relaterat till den drabbade kroppssidan eller dominerande i huvud-nackparti. Parkinsonpatienter har sannolikt inlagring av Lewy-inklusionskroppar och cellförlust i hypothalamus som medverkar till störd värmereglering. Svettningarna är medierade via efferenta sympatiska kolinerga fibrer. Oftast är svettningarna inte så uttalade men det förekommer "utbrott" av svettning som kräver flera klädbyten per dag hos drabbade patienter.

Behandling: Då besvären ofta är relaterade till "off"-fas innebär en justering av levodopados eller DA-agonist, med minskade fluktuationer, även en lindring av besvären med svettningar. Antikolinergika kan reducera besvären eftersom den autonoma innervationen av svettkörtlarna sker via kolinerga postganglionära sympatiska fibrer. Erfarenhetsmässigt är dock effekten relativt liten. Svettattackerna mildras med propranolol (beta-adrenerga blockare) särskilt vid besvär i "peak-dose"-fas. SNRI-preparatet mirtazapin med dess antihistamineffekt har visat sig kunna lindra besvär med svettningar vid PS. Vissa läkemedel, såsom venlafaxin, har hyperhidros som vanlig biverkan. Det är väl värt att undersöka om patienten står på något läkemedel som har svettningar som vanlig biverkan.

Dregling, salivering

Bakgrund: Svalgmuskulaturen är som alla andra muskler dopaminberoende för optimal koordination och funktion. Upprepade sväljningsrörelser kan leda till uttröttnings- och mera symtom. Vid långvarig sjukdom hos patienter med PS kan degeneration i hjärnstamskärnor intill substantia nigra bidra till sväljningssvårigheter och påverkan av den autonoma innervationen av spottkörtlar leder till salivansamling, som inte sväljs undan ger en ökad mängd saliv i munhålan och ofrivilligt rinnande saliv ur mungipan.

Behandling: Analys av när besvären kommer, oftast i "off". Optimerad antiparkinsonmedicinering är den vanligen mest effektiva behandlingen. Remiss till logoped rekommenderas för bedömning och rådgivning/behandling. Kolsyrad dryck stimulerar gommens sväljningsreflex, och råd att inte tala under födointag underlättar motoriken. Genom att tugga tuggummi ökar sväljningsprocessen och det kan minska obehaget ibland. När det inte går att justera medicineringen optimalt kan man pröva antikolinergika ev lokalt i munhålan för att minska salivproduktionen, i form av ögondroppar Atropin 1% 1 – 3 droppar under tungan inför måltider. Amantadin i doserna 100-200 mg dagligen, kan utöver minskade motoriska fluktuationer reducera salivering genom antikolinerg verkan, men är förknippat med risk för konfusion. *Behandling med botulinumtoxin mot salivering har i nationella riktlinjer fått hög prioritet (4, NR, PD32).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Botulinumtoxininjektion i parotiskörtlarna reducerar salivproduktionen och kan ha god effekt på dreglingsproblematik. Injektionen ges med fördel med hjälp av ultraljudsguidning och upprepas var tredje månad. Dosen titreras individuellt och kan vara från 15 till 50 enheter Botox® (eller motsvarande dos av Dysport® eller Xeomin®) per parotiskörtel. Dosen kan fördelas på två injektionsställen i varje körtel. Botulinumtoxininjektion i submandibulariskörtlarna bör undvikas pga risk för påverkan av svalgmuskulaturen genom spridning av toxinet lokalt.

Dysfagi

Bakgrund: Sväljningssvårigheter är en normal utveckling av PS, med ökade besvär ju längre sjukdomen varar. Svalgmuskulaturen är som alla andra muskler dopaminberoende för optimal koordination och funktion. Patienter med PS uppvisar först en oförmåga att föra födan genom munnen till svalget och vidare till matstrupen. Sedan tillkommer bristande koordination, av svalgets muskulatur, som initialt leder till lätt tendens till att vätska kan komma fel – tyst/overt aspiration – senare kan total svalgpares utvecklas. Upprepade rörelser kan leda till uttröttnings- och mera symtom. Vid långvarig sjukdom kan degeneration i hjärnstamskärnor intill substantia nigra bidra till sväljningssvårigheter.

Behandling: Analys av om och när besvär kommer. Optimering av antiparkinsonmedicinering. I vissa fall kan apomorf injektioner hjälpa tillfälligt. Kontakt med dysfagiteam; röntgen av sväljningsakt, logoped- och dietistbedömning, samt eventuell fiberendoskopisk undersökning kan ge vägledning om eventuell

lokal behandling. Kolsyrad dryck, kostomläggning och passerad kost, eventuellt mjukgörande och gelltillsats, för bättre konsistens kan underlätta. Ställningstagande till PEG-sond.

Fyllnadskänsla i mag-tarmkanalen

Bakgrund: Hos många patienter med PS uppträder snart subjektivt obehag med känsla av överfylld magsäck till följd av nedsatt peristaltik i mag-tarmkanalen. Ventrikeltömningen påverkas av storleken på måltiden och kostinnehållet, framför allt fettinnehållet. Hög levodopados påverkar också tömningsförmågan. Vid avancerad PS förekommer också gastropares.

Behandling: Kostråd: minska fettinnehållet, skilj tablett- och måltidsintag; ta medicinen minst 30 minuter före måltid. Sätt ut eventuellt förekommande antikolinergika. Minska enskilda levodopadoser. Lägg till COMT-hämmare. Överväg att ge domperidon (Domperidon®), 10 mg 1-2 inför måltid, som reducerar perifera dopaminverkande effekter. Minska hyperaciditet med protonpumpshämmare eller histaminantagonist. Vid gastropares bör ovan bidragande faktorer justeras. Erytromycin kan övervägas. Fördröjd ventrikeltömning bidrar till symtomfluktuationer vid levodopabehandling och kan därför utgöra indikation för avancerad terapi med kontinuerlig infusionsbehandling.

Obstipation

Bakgrund: Obstipation är vanligt förekommande bland äldre personer, men ses i ökad frekvens hos parkinsonpatienter. Den är sannolikt uttryck för en kombination av faktorer som nedsatt allmän rörlighet och reducerat vätskeintag, som leder till uttorkning av tarminnehållet. Grundsjukdomen påverkar det gastroenteriska nervsystemet lokalt och medför nedsatt tarmmotilitet och längre intervall mellan avföringar. Antikolinergika och vissa andra läkemedel kan vara bidragande.

Behandling: Fysisk aktivitet. Rikligt med dryck. Fiberrik kost. Tillägg av makrogol (Movicol® med flera) alternativt osmotiskt verkande eller bulkaxantia. Om patienten trots mjuk konsistens besvärar av ofullständig tarmtömning kan intermittent behandling med tarmirriterande medel som pikosulfat (exv Cilaxora®) vara användbart. Hukande position på toaletten med fötterna på pall (squatting) underlättar tömning. Lavemang kan behövas. Eliminera/minska antikolinergika.

Differentialdiagnostik: Fekalom, subileus, ileus, volvulus.

Täta trängningar, ofullständig blåstömning, nocturi

Bakgrund: Det är vanligt med miktionsstörning hos parkinsonpatienter, såväl män som kvinnor. Vid uttalade besvär kan inkontinens bli resultat, ibland pga svårigheter att hinna fram i tid till toalett. Risk för urinvägsinfektioner finns vid residualurin. Till följd av grundsjukdomen ses en detrusorhyperreflexi och nedsatt bäckenbottenrelaxation i anslutning till miktions. Mer än tre vattenkastningar/natt är avvikande. Ofullständigt tömd urinblåsa är alltid patologiskt. Imperativa trängningar under dygnet kan vara normalt, men om långsam tömning eller ofullständig tömning förekommer är det patologiskt. Män kan dessutom ha prostatahyperplasi vilket förvärrar symtomen.

Behandling: Uteslut prostataproblem hos män. Minska vätskeintaget efter kl. 18. Höjning av sängens huvudända 10 grader (hela sängen skall luta så att hjärtat är i ett plan högre än njurarna) kan minska urinproduktionen upp till 500 mL/natt. Läkemedel: Välinställd dopaminverkande stimulering med levodopa/dopaminagonister kan reducera nattliga symtom av täta trängningar, eftersom urinblåsan är delvis dopaminverkanet innerverad. Ett flertal antikolinergika, som anses likvärdiga, finns bl.a. Detrusitol®, Emselex®, Vesicare®, och Betmiga® som minskar detrusorhyperaktiviteten alternativt kan lågdos tricykliskt antidepressivum prövas, men vid kognitiv svikt kan konfusion och förvärrad kognition uppträda. I undantagsfall kan lågdos ADH-preparat som Minirin® övervägas för att minska urinproduktionen under natten, men elektorlytrubbningar kan ofta bli följden. Det är viktigt med vätskerestriktion vid Minirinbehandling och att noggrant följa elektrolitstatus.

I de nationella riktlinjerna framhålls att perifera antikolinergika kan erbjudas (prioritet 6, NR PD36).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Vid farmakologiskt refraktära urinträningar kan även injektion av botulinumtoxin i blösvägg erbjudas (görs oftast av urolog, prioritet 7, NR PD36).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Beteendestörningar

Dopaminerga dysregleringssyndromet

Dopamin har en i vid mening viktig roll för rörelsekontrollen, men också för inlärnings- och belöningsfunktioner, och farmakologisk behandling med dopaminverkande medel är inte nödvändigtvis diskriminativ i effekter, även om nervbanor med en pågående degeneration kan antas vara känsligare för medicinerings effekter jämfört med intakta bansystem. Ett begrepp "det dopaminerga dysregleringssyndromet" har myntats. Det karakteriseras av eskalerande intag av dopaminverkande medel, främst kortverkande medel, men den totala anti-parkinson medicineringen bidrar. Det är främst yngre, med ett plastiskt nervsystem, som drabbas men alla patienter kan i princip utveckla syndromet.

Dysregleringen av intaget kan leda till flera olika beteendestörningar, som i sig kan vara oberoende av receptordysreglering. Ett exempel är "punding" som betecknar meningslösa stereotypa beteenden med upprepade rörelser och handlingar.

Någon specifik behandling finns inte, men man bör misstänka att tillståndet kan ha uppkommit om patienten har tilltagande förbrukning av kortverkande medel. Vid misstanke om doseskalering bör skärpt behandlingskontroll, rådgivning och remiss till motorikteam på specialistklinik ske.

Impulskontrollförlust: Hypomana tillstånd, överdrivna köp- och spelberoende, samt hypersexualitet

Impulskontrollförlust (Impulse Control Disorder) är kopplat till, men inte obligat förenat med, det dopaminerga dysregleringssyndromet. Det förekommer vid all anti-parkinson medicinerings men har mycket högre frekvens för dopaminagonister än levodopa och MAO-B-I och tar sig uttryck i socialt mycket avvikande och kompulsiva beteenden, som hypomana tillstånd, hetsätn köp- och spelberoende, samt hypersexualitet.

Symtomen kan komma snabbt och oväntat varför patienter och anhöriga redan vid initiering av behandling med dopaminverkande medel bör informeras om att det kan uppkomma. Risken för impulskontrollförlust ökar med långvarig behandling och med höga doser av agonister och informationen bör därför upprepas med viss regelbundenhet.

Förebyggande vaksamhet och kännedom om tillståndet, för såväl patient, familj och vårdgivare är av vikt.

Behandlingen innefattar reduktion av den misstänkt orsakande antiparkinsonmedicinerings, särskild dopaminagonister. Samtidig depression bör uppmärksammas och behandlas. Beteendeterapi vid exv spelmissbruk kan vara framgångsrik. Vid reduktion av agonister löper ca en femtedel av patienterna risk för ett utsättningssyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS) som kan vara handikappande och i enstaka fall långdraget eller kroniskt (se avsnitt om Dopaminagonister). Risken för DAWS är särskilt hög vid samtidiga impulskontrollstörningar.

Vid kvarstående problem trots att genomförbar medicinreduktion gjorts är behandlingsalternativen få och inte väl studerade. *Kognitiv beteendeterapi har enligt Nationella riktlinjer prioritet 8, d.v.s kan erbjudas i undantagsfall och behandling med naltrexon har studerats i en RCT-studie med cross-over design. Prioritet för naltrexonbehandling är för närvarande låg prioritet 9 (NR, PD38).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Hypersexualitet

Sexualdrift, libido, styrs från flera CNS-centra, men även limbiska centra spelar stor roll och en ökad dopaminverkande stimulering, t.ex. hos parkinsonpatienter, i dessa områden ger en ökad libido, framför allt vid en samtidig degeneration i motsvarande områden. Symtomet kan bli mycket

besvärande och ställa till situationer som komplicerar det vidare sociala umgänget. I sin extrema form skall det betraktas som ett psykoslikande tillstånd. Symtomet har förekommit i samband med all dopaminverkande medicinerings inkluderande dopaminagonister, levodopa och MAO-B-I.

I en fas av demens med påverkan av frontalloberna kan en motsvarande hypersexualitet förekomma, även helt utan läkemedel.

Gradering: Lätta fall: ökad, normal libido, ibland som återgång till normal libido efter en period av minskad libido. Svåra fall: ökad, onormal libido med negativa sociala konsekvenser. Extrema fall: att jämställa med vanföreställningar och psykos.

Behandling: Information. Lätta former: Sänkt dos av antiparkinsonmedicinering eller byte av preparat. Utsättning av läkemedel, i första hand utsättning eller dosminskning av dopaminagonist, men man kan också överväga justera ner MAO-B-I, COMT-I, antikolinerga medel. Noggrann monitorering krävs.

Kognitiv svikt

Nedsättning av kognitiva funktioner vid PS är inte ovanligt. Efter 10 års sjukdom har kognitionen visats försämrad hos två tredjedelar av patienterna, mestadels av relativt lindrig grad, medan cirka en tredjedel av dem kan ha utvecklat demens. I studier av personer med "Mild Cognitive Impairment" (MCI), mild kognitiv svikt, ses att en viss andel utvecklar demens inom några år och sannolikt kan nedsatta kognitiva funktioner ses som ett observandum för senare demensutveckling även vid PS. Å andra sidan skall man tänka på att nedsatt kognition kan vara en konsekvens av uttalad sömnrubbning, samtidig depression eller otillräcklig behandling med dopaminverkande läkemedel. Den preliminära definitionen av MCI vid PD innebär att det skall finnas en varaktig sänkning (d.v.s. inte varierande med medicineffekter) av en högre kortikal domän av 5 möjliga; visuospatial funktion, språk, minne, uppmärksamhet och omdöme, och som påverkar ADL/livsföring. En patient med MCI löper större risk för ogynnsamma reaktioner på läkemedel varför medicinering bör ske varsamt. Det har också visats att PS patienter redan vid diagnostillfället kan ha subtil kognitiv påverkan som dock inte alltid märks för patienten eller dess närstående.

Konfusion

Vid PS, och med stigande ålder, föreligger reduktion av ett flertal neurotransmittorer, inklusive acetylcholin. Kolinerg dysfunktion har sannolikt stor betydelse för uppkomsten av konfusion. Risken för konfusion är mycket stor vid behandling med antikolinerga läkemedel givna till patienter med försämrad kognition, särskilt om demens utvecklats. Risk för konfusion föreligger med alla antiparkinsonmedel och både läkemedelsdos och grad av kognitionsnedsättning är av betydelse. Andra läkemedel kan också utlösa konfusion och det kan också uppstå på grund av nyttillkommen annan sjukdom, t ex infektion, hjärtsvikt, elektrolytrubbning, dåligt reglerad diabetes, urinretention.

Antikolinergika skall inte ges till äldre med PS, bland annat pga att de har flera riskfaktorer för konfusion och då antikolinergika har mindre antiparkinsonseffekt än andra medel.

Konfusion debuterar plötsligt under timmar till dagar och kan minska och upphöra under loppet av en längre tid. Avvakta därför ca 6 mån innan bedömning av om patienten har demens.

Konfusion är i princip ett reversibelt tillstånd om behandlingen riktas mot den orsakande faktorn. En lugn miljö, adekvat bemötande och god omvårdnad är viktiga faktorer vid konfusionsbehandling, se *Bilaga II: Praktiska handlingsplaner vid akuta tillstånd*, avsnitt *Handlingsplan om konfusion vid PS eller andra sjukdomar i basala ganglier*.

Illusioner

Omtolkningar av synintryck som ändrar karaktär, ofta i speciella situationer eller tillfällen. Illusioner vid sömn/vakenhetsändringar är benigna och kan minskas med medicinjusteringar, t.ex. dosminskning av dopaminverkande preparat och preparat som är sederande eller sänker reaktionsförmågan. Acetylcholinesterashämmare kan reducera förekomsten av illusioner när det finns en underliggande kognitiv svikt. Synfenomen i perifera synfältet är ofta off-symtom.

Neuroleptikabehandling är olämplig.

Hallucinationer

Hallucinationer är sinnesintryck som uppkommer utan något sensoriskt stimulus. Risken för hallucinationer ökar med kognitiv svikt – längre sjukdomsduration, och ålder/samsjuklighet.

Syn- och hörselhallucinationer kan förekomma som biverkan vid behandling med samtliga antiparkinsonfarmaka. Hörselhallucinationer förekommer framför allt vid depression eller psykos. Det är ovanligt med taktila eller olfaktoriella sensationer.

Förekomsten av hallucinationer kan vara relaterad till läkemedelsanvändning och är då ofta dosberoende och i princip reversibla. Vid behandlingsrefraktära eller spontana synhallucinationer hos en patient med parkinsonism skall DLB misstänkas (se nedan). Symtomen kan initieras av tillstötande medicinska orsaker, t.ex. infektioner.

Behandlingen vid hallucinationer består i första hand i att åtgärda ev. förekommande medicinsk orsak och åtgärda en utlösande farmakologisk orsak, t.ex. reducera dosen eller avbryta behandlingen med det misstänkta läkemedlet. Om ökningen av de motoriska symtomen då blir besvärande kan återgång till det aktuella anti-parkinsonmedlet övervägas men med tillägg av ett atypiskt neuroleptikum, dock med viss risk att parkinsonsymtomen då åter accentueras.

OBS – Undvik i det längsta att ge klassiska neuroleptika till patienter med parkinsonism, i synnerhet vid samtidig demens (exv DLB, Parkinsondemens) eftersom dessa har en särskild risk för livshotande hypokinesirelaterade symtom, se *Bilaga II: Praktiska handlingsplaner vid akuta tillstånd, Handlingsplan för hyperpyrexisyndrom vid Parkinsons sjukdom*.

Demens

Kombinationen parkinsonism och demens leder till differentialdiagnostiska problem, såsom Parkinsons sjukdom med demens (PSD), Alzheimers sjukdom (AD), progressiv supranukleär pares (PSP) och demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB), se avsnitt om Atypisk parkinsonism (tidigare benämning Parkinson plus) samt diagnoskriterier i Bilaga I: Diagnoskriterier. Vidare finns risk för förväxling av konfusion med demens och behandling med antikolinergika kan ge psykiska biverkningar med symtom som liknar demens. Den generella demensdefinitionen med varaktighet över 6 månader och en nedsättning av den kognitiva funktionen som leder till störning i den dagliga livsföringen är viktig att ha i åtanke i differentialdiagnostiskt hänseende.

Prevalensen demens vid PS varierar mycket i olika studier, bland annat beroende på ålder och sjukdomsfas hos patientpopulationen. Efter långvarig PS och vid hög ålder har 30-40 % befunnits vara dementa. En kumulativ prevalens på upp till 80 % har också rapporterats, variationen beror på bl a vilka definitioner som använts för demens, och grad av utredning.

Orsaken till demens vid PS diskuteras. Liknande neurokemiska förändringar som vid AD har rapporterats, med amyloida plack och neurofibrillära nystan, vilket systematiska patologiska studier påvisat. Lewy-inklusionskroppar förekommer i riklig mängd vid PS, särskilt kortikalt, och frågan är om lokalisation och kvantitet av Lewy-inklusionskroppar är avgörande för om demens utvecklas eller om PS och DLB är olika tillstånd. Vid demens är reduktion av den kolinerga funktionen framträdande och också dopaminverkande dysfunktion skulle kunna vara en komponent i demens vid PS.

Den viktigaste behandlingen av demenssymtom vid PS är justering av antiparkinsonterapin så att konfusion undviks, men med bibehållande av åtminstone någon effekt på parkinsonsymtomen. Viss förbättring av kognitiva funktioner och hallucinationer har rapporterats med tillägg av kolinesterashämmare och rivastigmin, Exelon® har indikationen demens vid PS. Hos en del patienter kan parkinsonsymtomen öka och en avvägning mellan de olika effekterna får göras. en studie visar gynnsamma effekter vid PS med demens och DLB med memantin, Ebixa®, som är registrerat för måttlig till svår demens vid Alzheimers sjukdom.

Behandling med kolinesterashämmare vid Parkinsondemens har i de nationella riktlinjerna prioritet 4 (NR, PD31a) baserat på stor svårighetsgrad av symtom, måttlig vetenskaplig evidens och rimlig behandlingskostnad.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Memantin har betydligt lägre prioritet (9, NR, PD31b) då studier visat motsägelsefulla resultat och behandlingen föreslås erbjudas i undantagsfall.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Psykos

Psykos hos en patient med PS är nästan alltid läkemedelsframkallad, varför den rationella behandlingen i första hand utgörs av utsättande av det misstänkta läkemedlet (se Handlingsplan vid psykos). Skulle detta inte vara tillräckligt får ytterligare åtgärder övervägas. Om neuroleptika bedöms nödvändigt skall i första hand atypiska neuroleptika (klozapin, Clozapine®, Leponex®, kветiapin, Seroquel®) väljas. Vid livshotande depression med suicidbenägenhet är ECT indicerad, vilket också har den fördelen att gynnsam effekt på parkinsonsymtomen kan ses (se avsnitt om behandling depression, **ECT**).

Även psykosbehandling har prioriterats i de nationella riktlinjerna (NR, PD30) och klozapin har prioritet 3 (bör erbjudas),

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

kветiapin prioritet 7 (kan erbjudas)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

medan atypiska neuroleptika, inklusive olanzapin, är "icke-göra"

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Apati

Apati definieras som en avsaknad av motivation som leder till minskat målorienterat beteende och minskade emotionella uttryck. Apati leder ofta till ökad belastning för anhöriga/vårdgivare och har ofta negativ effekt på behandling och långtidsprognos i samband med neurologisk sjukdom. Prevalensen för apati vid Parkinsons sjukdom (PS) är hög och ligger kring 40%. Apati är associerat med högre ålder, sämre kognition, depression och svårare motoriskt handikapp. Förekomsten av apati hos PS patienter utan depression och kognitiva svårigheter ligger vid 20%. Apati kan uppträda efter insatt djupelektrostimulering i Nucleus Subthalamicus (STN-DBS). Att diagnosticera apati vid PS är ofta inte lätt, inte minst på grund av att andra tillstånd som depression och kognitiva problem ofta förekommer samtidigt. "Apathy Evaluation Scale" och "Apathy Scale" har visat sig ha hög sensitivitet och specificitet för apati vid PS. Apati är ett av de symptom som har tycks ha starkast negativ effekt på patientens livskvalitet och som starkast ökar belastningen för anhöriga/vårdgivare. Avseende behandling av apati vid PS finns mycket ringa evidens. I vissa fall kan apatin förbättras med ökad dopaminerg stimulation (höjda doser L-dopa och/eller dopaminagonist). Bäst evidens för effekt föreligger för rivastigmin som i en mindre kontrollerad studie visade sig effektiv (hos patienter som inte hade depression eller kognitiva svårigheter). Piribedil (licenspreparat, dopaminagonist) har bedömts möjligen vara effektivt vid apati efter STN-DBS. Antidepressiva och icke-farmakologisk terapi med fysisk och kognitiv träning har föreslagits ha effekt.

Depression

Bakgrund

Depressiv symtomatologi förekommer under sjukdomsförloppet för många patienter med PS och kräver ofta någon form av specifik behandlingsåtgärd.

Depressiva besvär kan uppträda flera år innan de motoriska störningarna vid PS noteras och missförstås sedan ofta av såväl patient som läkare med underbehandling som följd.

Riskfaktorer är yngre ålder, akinetisk-rigid symtombild, tidiga fluktuationer och familjär förekomst av depression. Endast ca 10% har en klinisk bild förenlig med djup depression, enligt DSM V, utan mycket av den depressiva symtomatologi som uppträder vid PS är associerad med grundsjukdomen och kan förenklat indelas i några huvudgrupper:

Reaktiva symtom på diagnos och konsekvens av sjukdomen

Åtgärd: Insikts- och stödsamtal med patient och anhöriga.

Led i PS och dess behandling

Uttryck för fluktuationer inom såväl motoriska, limbiska som fronto-temporala nätverk återkommande korta (minuter-timmar) episoder av depressivt tankeinnehåll under dygnet som korrelerar i stort med tidpunkter då patienten är i "off"-tillstånd. Vid dessa tillfällen då patienten är motoriskt hämmad och även den psykomotoriska förlångsamningen är påtaglig uppträder ofta en depressiv symtomatologi med påtaglig styrka, patienten gråter, är ångestfylld och upplever "fullständig hopplöshet". Detta viker sedan när patienten kommer i "on"-fas.

Åtgärd: Registrering av fluktuationer samt optimering av dopaminverkande läkemedel, överväg direktverkande dopaminagonist med D3-receptor selektivitet (pramipexol, Sifrol®) som kan ha en god antidepressiv effekt.

Depression som är förenlig med kriterierna för DSM – V

Det finns inget klart samband mellan parkinsonsjukdomens svårighetsgrad och depressionens vanlighet eller djup.

Åtgärd: Känna igen symtomen – ta hjälp av depressionsskala (MADRS, MADRS-S, S=självskattning eller Geriatric Depression Scale, GDS).

Behandling, läkemedel

Interaktioner mellan läkemedel för behandling av PS (MAO-B hämmare) och depression kan föreligga och komplicerar valet. Likaså har den äldre patienten ofta en etablerad polyfarmaci som man måste ta hänsyn till. Här är det den enskilde läkarens kunskap och erfarenhet av depressionsbehandling, samt inte minst vilka möjligheter det finns att följa upp patienten, som är avgörande.

Oavsett val av preparat är det viktigt att starta med låga doser och öka gradvis. Då individer med depressionsinsjuknande i hög ålder har en ökad risk för återinsjuknande, bör behandlingen vara minst 6 månader. Vid komorbida sömnstörningar kan mirtazapin (Mirtazapin®, Remeron®), 15-30 mg, ha en god effekt. Vid svår depression och där långvarig läkemedelsbehandling är ett tveksamt alternativ eller ger otillräcklig effekt, kan ECT-behandling övervägas.

TCA, tricykliskt antidepressiva farmaka har visat sig effektiva men förenat med begränsande, främst antikolinerga, effekter och biverkningar. Exempel: nortryptilin (Sensaval®) med start 25 mg upp till 75-100 mg, amitriptylin (Saroten®) med start 10 mg upp till 75-100 mg, eller klomipramin (Anafranil®, Klomipramin®) 10-150 mg. *Behandling med TCA har prioritet 4 i de nationella riktlinjerna (NR, PD28).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

SSRI, selektiva serotonin-återupptagshämmare är bättre tolererade av patienter med PS men behandlingseffekten kommer senare, oftast först efter 4-6 veckor med övergående försämring initialt. Ibland kan ogynnsamma bieffekter med ökad tremor ses. I dubbelblinda studier har varierande behandlingseffekt erhållits. Exempel: paroxetine med start 10 mg upp till 40 mg dagligen. *Baserat på de motsägelsefulla studieresultaten så har behandling med SSRI prioritet 8 i de nationella riktlinjerna (NR, PD28).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

SNRI, selektiva såväl serotonin- som noradrenalin-återupptagshämmare har kliniskt visat sig vara mer verksamma hos parkinsonsjuka patienter. De har färre biverkningar än TCA. Exempel: venlafaxin (Efexor®) med långsam upptitrering till 75 mg x 2. *Behandling med SNRI har prioritet 3 i de nationella riktlinjerna (NR, PD28).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

KBT, Kognitiv beteendeterapi, har visat god antidepressiv effekt hos PS patienter i en större kontrollerad studie samt i flera mindre studier. Till skillnad ifrån läkemedelsbehandlingarna så finns det inga biverkningar med KBT. *Behandling med KBT har prioritet 4 i de nationella riktlinjerna (NR, PD28).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

ECT

ECT har visats ha inte bara en antidepressiv utan också en möjlig antiparkinsonistisk effekt vid PS, men EBM studier saknas. I de fall som prövats har ECT givits unipolärt och med en frekvens liknande den som ges vid depression, till kognitivt intakta patienter med PS med typisk men avancerad sjukdom. Patienterna har alltid behållit sin tidigare farmakologiska behandling. Praktiskt taget alla har fått minskade parkinsonsymtom efter ECT. I vissa fall har antiparkinsoneffekten varit mycket kortvarig, upp till några dagar. I andra fall har antiparkinsoneffekten bestått under mycket lång tid, upp till ett år. I de fall ECT-perioderna upprepats har förnyat god effekt setts i vissa fall.

Risken vid ECT är konfusion i anslutning till ECT, varför utsträckt övervakning post-ECT är viktig. I några fall har ökning av hyperkinesier setts, men de har minskat om levodopadosen reducerats, men då med bibehållen god effekt på parkinsonsymtomen.

Orsaken till den långa antiparkinsoneffekten är oklar. Ökad dopaminsyntes och/eller ökad receptorsensibilitet skulle kunna vara åtminstone delförklaringar.

ECT har givits vid DBS-behandling men IPG måste stängas av i samband med behandlingarna och åter sättas på efter varje enskild ECT-behandling. ECT vid samtidig DBS-behandling rekommenderas inte av de företag som marknadsför DBS-utrustning.

Ångest och panikattacker

Bakgrund

Ångestsymtom är vanliga vid PS. Uppträder hos minst 25-40 % av patienterna d v s i högre frekvens än vid andra kroniska sjukdomar som diabetes eller reumatoid artrit. Ångest kan vara alltifrån ängslan och oro till fruktan och panik. Vanligen ses tecken på autonom överaktivitet (t ex andnöd, hjärklappning, svettning, yrsel och illamående) samt också muskulär anspänning (t ex tremor, rastlöshet, värk och trötthet).

Mycket talar för att ångesten hos patienter med PS inte enbart är en psykologisk reaktion på sjukdomstillståndet utan mera en följd av den underliggande sjukdomen. Många gånger ses framträdande ångestsymtom, ofta i förening med depression, långt innan den motoriska störningen kan konstateras.

Led i Parkinsons sjukdom och dess behandling

Ångestsymtom kan vara en följd av svängningar i motoriska och limbiska nätverk som förstärks via läkemedelseffekter och uppträder såväl under "peak-dose"-fas som under "off"-period. Man kan se en uttalad rastlöshet under "peak-dose"-toppen som tar sig uttryck i mental överaktivitet, t.o.m. mani. Detta är sannolikt ett rent dopaminerg fenomen då man sett att dopaminagonister kunnat ge mani även i frånvaro av PS. Under "off"-fas uppträder ofta en ångestbild, liknande den vid panikattacker, ofta förenad med depressiv symtomatologi. Det biologiska underlaget är förutom förlust av dopaminerga bansystem även en pågående degeneration av noradrenerga kärnor med, som följd, en brist på noradrenalin. Dessutom ses en farmakologisk effekt av att levodopa blockerar noradrenalinfrisättning.

Åtgärd: Registrering av fluktuationer samt optimering av dopaminverkande läkemedelsbehandlingen. Insikts- och stödsamtal med patient och anhöriga.

Del i kognitiv nedsättning

Ångest kan också vara en följd av tilltagande kognitiva svårigheter som gör att man får svårare att klara tidigare inlärd situationer. Detta förstärks av en minskad psykomotorisk flexibilitet. Allt medverkar till nedsatt kontroll av känslouttryck med, som följd, oro, ångest eller apati.

Åtgärd: Screeningtest av typ MMSE, MoCA eller Cognistat. Vid tveksamhet remitteras patienten till specifik "minnesmottagning" för utvidgad bedömning.

Diagnostik/Gradering

Det är viktigt med en utförlig anamnes, gärna kompletterad med uppgifter från anhöriga, personal m fl. Det är värdefullt att komplettera med så kallade "ångestskalor" för diagnostik, svårighetsgrad eller behandlingseffekt, t ex HAM-A (Hamilton-Anxiety scale). Det finns också kombinationsskalor för ångest och depression (t ex Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Behandling

Det finns inga stora placebokontrollerade studier av terapi mot ångest vid PS.

KBT har generellt sett en god effekt vid olika ångesttillstånd och bör provas även i avsaknad av EBM.

SNRI, eventuellt SSRI, sedativa tricykliska antidepressiva medel, låga doser av bensodiazepiner.

Pregabalin, 150-600 mg/dag, har indikation generell ångest men litteraturen på detta medel vid ångest i samband med PS, är begränsad. Interaktionerna är dock få och ur farmakologisk synpunkt kan medlet kombineras med de flesta medel vid PS.

Smärta

Smärta är vanligt hos patienter med PS. Upp till 70% av patienterna har muskuloskeletalt utlöst smärta, ca 40% har dyston smärta och ca 15% har central smärta. Det kan ibland vara svårt att utröna genesen till smärtan då det ofta finns en samsjuklighet och annan möjlig genes till smärta, så som artros, osteoporos med kotkompressioner, rotpåverkan, spinalstenos, claudicatio, neuropati m.m.

Smärta vid PS kan klassificeras enligt nedan

Muskuloskeletal smärta: Orsakad av stelhet och orörlighet. Leddeformationer till följd av camptocormia eller 'dropped head' samt skolios.

Dyston smärta: Kan förekomma både som on-dystoni samt off-dystoni. Vanligast hos yngre patienter.

Neuropatiskt smärta: Polyneuropati är mer vanligt förekommande hos personer med Parkinsons sjukdom och är troligen en effekt av L-dopa medicineringen. Det är viktigt att kontrollera homocystein alt. metylmalonat regelbundet.

Central parkinsonsmärta: Det finns studier som, vid Parkinsons sjukdom, visar påverkan på centrala smärtbanor som kan ge upphov till sänkt smärtröskel. De sänkta nivåer av dopamin, acetylkolin och serotonin som ses vid sjukdomen bidrar till en förändrad smärtprocess. Den centrala smärtan ter sig diffus och ger exempelvis upphov till konstant molande smärta eller en obehagskänsla.

Akatisi: Känslan av inre rastlöshet samt rastlösa ben.

Sensoriska off-fenomen: 'Burning mouth' och genital smärta är exempel som kan vara sensoriska off-fenomen.

Innan man behandlar smärta är det viktigt att noggrant kartlägga vilken typ av smärta det rör sig om samt när den uppkommer. Som verktyg kan man använda sig utan: King's Parkinson's disease pain scale. Fluktuerande smärtan över dygnet kan vara relaterad till medicineringen, man bör då inrikta sig mot att

optimera den dopaminerga medicineringen och i möjligaste mån minimera fluktuationer. Studier har visat att apomorfin, rotigotin och safinamid i sig kan påverka smärtupplevelsen i en positiv riktning.

Vid smärta av dyston karaktär, som inte går att justera med dopaminerg medicinering kan man prova botox-behandling. Vid svårare dystona besvär kan DBS-operation övervägas.

"Burning mouth" och genital smärta lindras i första hand med dopaminagonister.

Opioider, och då företrädesvis kombinationen oxycodon-naloxon, har visat sig ha effekt mot Parkinsonrelaterad smärta medan gabapentin och pregabalin inte har visat sig särskilt effektiva. Vid polyneuropatisk smärta bör man dock inrikta sig mot sedvanlig behandling med tex. gabapentin och ev. amitriptylin samt substituering av vitaminer när så behövs.

VIII. Avancerad behandling

Begreppet avancerad behandling brukar förbehållas djupelektrostimulering (behandlas i avsnittet Neurokirurgisk behandling) och behandling med bärbara pumpar (apomorfin och Levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG, Duodopa). Ibland har även behandling med injektionspenna (apomorfin) räknats in i denna kategori. I det följande beskrivs penn- och pumpbehandlingarna.

Apomorfin

Apomorfin är det enda preparat som har potentiellt lika god effekt som L-dopa mot Parkinsonsymtom. Apomorfin ges som injektion eller infusion i underhuden, för det mesta i bukens underhud. Därigenom når man ett mycket snabbt upptag till blodet och en snabb effekt. Halveringstiden i distributionsfas efter en injektion är cirka 5 minuter och halveringstiden i eliminationsfas cirka 33 minuter. Den genomsnittliga tiden till effekt efter en injektion är 10 minuter (5-15 minuter) och effekten är kortvarig, mestadels cirka 45 minuter (30-90 minuter). Det gör att apomorfin är lämpligt som vid behovsterapi (med injektionspennor), men också som infusionsterapi (med bärbara pumpar).

Apomorfins effekt är individuell och man bör testa vilken dos den enskilda patienten behöver separat för varje patient, exempelvis i form av en apomorfintest. Men när man en gång fastställt lägsta effektiva dos, kan patienten mestadels fortsätta att använda denna dos under många år. Apomorfinet har en "antingen-eller" effekt och det lönar sig inte att öka dosen över den lägsta effektiva dos som man fastställt.

Apomorfintest: 3 dagar före teststart startas peroralt domperidon 10 mg tre gånger dagligen. Parkinsonsterapin avbryts kvällen före Apomorfin-testet. 1 mg apomorfin injiceras s.c., medan effekt och biverkningar monitoreras. Detta upprepas med tidsintervall på 1-1 ½ timme. Apomorfindosen stegras stegvis med 1 eller 1,5 mg, till en god klinisk effekt eller oacceptabla biverkningar uppträder. Normalt är det inte relevant att ge mer än 7-8 mg apomorfin per injektion.

Patientens övriga orala medicinering hålls vanligtvis oförändrad. Den initiala terapeutiska apomorf injektionsdosen rekommenderas vara hälften av tröskeldosen som konstaterades under Apomorfintesten. Om inget apomorfintest har utförts kan det vara lämpligt att börja med en injektion av 1 mg apomorfin. Följande apomorf injektionsdoser ökas sedan, typiskt med 1 mg/dag, tills en optimal dos uppnås. Den optimala dosen (vanligen 2-5 mg) skall vara den lägsta apomorf indos, som ger en "full" antiparkinson effekt. Injektionerna administreras i patientens bukhud eller lårets utsida vid de första tecknen på en off episod. Domperidon (10 mg TID) ges 1-3 dagar före och under de första behandlingsdagarna, varefter det hos de flesta patienter kan trappas ut. Patienterna instrueras att känna igen tidiga tecken eller symtom av off -perioder och att injicera så snart sådana symtom uppträder. Om mer än 5 injektioner per dag behövs bör omställning av den perorala terapin alternativt initiering av pump-terapi eller DBS övervägas.

Effekt av intermittent apomorfinbehandling

Effekten av injektionsterapi med apomorfin har studerats i ett stort antal studier, även placebo-kontrollerade sådana. Man har sett att patienten kan reducera sin off-tid med över 50% om man lägger till apomorfin som vid behovsbehandling. En stor fördel är också att patienten, genom den pålitliga effekten av injektionerna, får bättre kontroll över sina parkinsonsymtom.

Indikation/Penna

De patienter som har mest glädje av apomorfin, är de som just har börjat märka fluktuationer i medicineffekt och där omställning av tablettbehandlingen är otillräcklig för att uppnå en god effekt. Av särskilt stort värde är Apomorfinpenna för personer med oförutsägbara/oregelbunda glapp som förekommer enstaka gånger per dag.

Patienten måste förstå terapiprincipen, framför allt när och hur han/hon ska ta sina injektioner. Har patienten komplicerade eller ofta förekommande fluktuationer, eventuellt också med perioder av dyskinesier, så är pumpterapi eller djupelektrostimulering mestadels ett bättre alternativ.

Biverkningar/Penna

Den vanligaste biverkningen är en lokal reaktion på injektionsstället. Detta är dock sällan av klinisk betydelse vid injektionsbehandling. Illamående förekommer hos ca 15% av patienterna, men kan i de flesta fall behandlas effektivt med domperidon, och försvinner vanligtvis om behandlingen fortsätter. Patienter som injicerar sig i låg frekvens kan uppleva fortsatta problem med illamående och ortostatisk hypotoni. En kort period av sedation efter en apomorfinitinjektion är relativt vanlig. I sällsynta fall kan hallucinationer induceras och risken för detta verkar vara relaterad till det totala antalet givna injektioner per dag. I de flesta fall är en sådan psykos snabbt övergående. En viktig biverkan är förlängd QT-tid med ökad risk för hjärtarytmi särskilt i kombination med domperidon (+ kветiapin). EKG skall kontrolleras före behandlingsstart och efter en tids behandling. Andra biverkningar inkluderar sömnstörningar, förvirring, eosinofili, rinorré, diarré och yrsel. Sömnattacker har rapporterats i några fall. Effekter på libido och erektil funktion har hittills inte varit noggrant studerat. I händelse av tidigare dopaminergt dysregleringssyndrom, är initiering av intermitterant apomorfin kontraindicerat. Det är ännu inte känt om apomorfinitinjektioner kan resultera i ett dopaminergt dysregleringssyndrom, men patienter med profil för detta syndrom (yngre män med historia av missbruk eller spelberoende) bör noggrant övervakas. Ökat antal injektioner eller ökande doser per injektion är anledning till observans. De biverkningar som oftast leder till att behandlingen avslutas är illamående, kräkningar, yrsel och somnolens.

Apomorfin pumpbehandling

Apomorfinbehandling med pump kan användas för patienter som har besvärande fluktuationer i medicineffekten. Patienten får en bärbar pump som ansluts till en tunn kateter som mynnar i en liten plastkanyl som sticks in i underhuden, mestadels på buken, ibland på lår, överarmar eller rygg. Kateter och kanyl byts 1-2 gånger om dagen.

Patienten bör förbehandlas med domperidon 10 mg tre gånger dagligen i 1-3 dagar före infusionsterapi. Det finns ett flertal olika metoder för att starta apomorfinitinfusion, vanligen görs det enligt följande: Efter reduktion av anti-Parkinson-behandlingen med cirka 50% initieras infusionen av apomorfin med en hastighet av 1 mg / h. Denna dos höjs sedan i steg om 0,5-1 mg / h tills en optimal effekt uppnås. Infusionsdosen ska inte höjas med mer än 1 mg / h / dag. Därefter görs titreringen av bolusdosen på samma sätt som vid injektionsbehandlingen. För att starta behandlingen och utbilda patienterna och vårdgivarna behövs vanligtvis 1-2 veckors behandling på sjukhus. Vissa centra startar behandlingen ambulant och ett alternativ är då att göra långsam upptrappning ungefär som när man sätter in perorala agonister första gången. Efter några veckor eller månader av behandling kan en ytterligare minskning av den orala anti-Parkinson-behandlingen försökas. De flesta patienter behandlas endast dagtid, men Apomorfin kan ges även under natten om de nattliga Parkinson-symtomen inte kan behandlas tillfredsställande på annat sätt.

Effekt av apomorfinpump

Apomorfinpumpens effekter har kartlagts i ett stort antal mindre studier. Den första större kontrollerade studien, Toledo, publicerades 2018. Man har kunnat se att en typisk effekt av apomorfinpump är att patienten blir av med ungefär 60 % av sin off-tid. Man ser ofta också en förbättring avseende dyskinesier hos de patienter som har sådana. Även icke-motoriska symtom kan förbättras – exempelvis kan psykiska symtom, som depression, ångest och apati – bli bättre med apomorfinpump.

Biverkningar pump

Den vanligaste biverkningen av infusionsbehandling är uppkomsten av lokala noduli och hudirritation, som förekommer hos nästan alla användare. Ultraljud eller lokal massage verkar vara effektivt som

behandling av noduli. Observera att ultraljudsbehandling är kontraindicerad hos patienter som behandlas med DBS och hjärtpacemaker. För att minska bildandet av noduli, bör högre koncentration än 5 mg / ml apomorfin undvikas och infusionsstället ska bytas minst två gånger per dag. Det finns rapporter om att infusion i övre delen av ryggen orsakar mindre hudreaktion. Hallucinationer och andra psykotiska biverkningar kan inträffa, men risken är inte högre än för andra agonistbehandlingar. Dopaminergt dysregleringssyndrom förekommer och man bör monitorera för detta, även om det inte förefaller vara vanligare än vid annan dopaminagonistterapi. Hemolytisk anemi uppträder hos upp till 1 % av användarna och Hb bör därför kontrolleras på vida indikationer. Coombs test (Direkt Antiglobulin Test, DAT) kan användas för att bekräfta hemolytisk mekanism.

Indikation pump

Lämplig för apomorfinpump är en patient som trots optimerad behandling med tabletter och/eller plåster har signifikanta problem med fluktuationer i verkan av medicineringen och/eller överrörlighet. Man bör först ha prövat alla ordinarie behandlingar (L-dopa (minst 5 dagliga doser), dopaminagonister, COMT-hämmare och MAO-B hämmare).

Duodopa

Metod

Duodopa levereras till första delen av tunntarmen, där det snabbt kan tas upp till blodet. Öppningen till magsäcken, en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) görs mestadels av gastroenterologer och ingreppet kan göras i lokalbedövning. PEG-anläggning bör göras av någon med god kompetens, för att undvika biverkningar och komplikationer. En allvarlig komplikationen är peritonit. Hos centra med hög kompetens ligger risken för peritonit under 1%.

Ofta prövar man först effekten av Duodopa med en nasoduodenal kateter, innan den definitiva lösningen med PEG etableras.

Tillförseln av Duodopa består av 3 delar: 1. Den kontinuerliga infusionen: Denna ställs först in på bas av de doser som patienten haft som tablettbehandling och finjusteras sedan för att få optimal effekt. Mestadels ligger dosen mellan 20 och 200 mg L-dopa per timme. 2. En morgondos, vanligen 100-200 mg, som syftar till att snabbt nå adekvata blodkoncentrationer L-dopa och därmed effekt. 3. Bolusdos, i regel 10-40 mg, som titreras in efter effekt och som patienten kan ta genom att trycka på en knapp när effekten av den kontinuerliga infusionen är otillräcklig. Effekten av en sådan bolusdos kommer i regel snabbt, efter 10-20 minuter.

Duodopa ges ofta som monoterapi, d.v.s all annan Parkinsonbehandling kan sättas ut. Behandlingen ges antingen enbart dagtid, cirka 16 timmar/dag, eller även på natten (som 24 timmars infusion). På natten räcker det i regel med lägre doser – typiskt är att man reducerar infusionshastigheten med cirka 30% relativt dag-dosen. Vid 16 timmars terapi ges långverkande L-dopa tabletter och/eller dopaminagonister sen kväll för att täcka behovet nattetid. Duodopa kan kombineras med andra Parkinsonmediciner: En del patienter mår bra av kombination med dopaminagonister. Tillägg av COMT-hämmare möjliggör dosreduktion av Duodopa med 20-40% och trots detta jämförbar effekt. Amantadin kan läggas till för att minska överrörlighet hos patienter som har problem med detta under pumpbehandling.

Effekt

Den mest väldokumenterade effekten av Duodopa är att tiden i off reduceras. Detta har visats i både små och stora studier, även randomiserade placebo-kontrollerade studier. En typisk effekt när man går från tablettbehandling till pumpbehandling med Duodopa är att tiden i "off" reduceras med cirka 65% eller 4-5 timmar. I motsvarande utsträckning ökar tiden som patienten är i on utan dyskinesier. Det finns flera studier som visar att även överrörlighet förbättras under Duodopaterapi jämfört med tablettbehandling.

Även många icke-motoriska symtom tycks förbättras när en patient byter från tablettbehandling till pump. För Duodopa gäller detta inte minst sömn, men även problem med exempelvis urin och mage-tarm. Också vad gäller hallucinationer, koncentrationssvårigheter och depression kan man ofta registrera förbättringar.

Biverkningar och komplikationer

De vanligaste problemen med Duodopa är relaterade till de tekniska aspekterna av behandlingen, såsom dislokation av tunntarmskatetern, som förekommer hos 3-4% av patienterna. Förskjutning av kateterspetsen till magen leder till att fluktuationerna återkommer, en minskning av läkemedlets effekt. I sådana fall kan kateterpositionen behöva korrigeras under radiografisk kontroll, men ofta kan sondspetsen vandra åter till tunntarm om patienten äter gröt några dagar.

Katetern kan också bli blockerad eller knickas. Blockering kan vanligtvis elimineras genom att spola katetern med kranvatten eller introducera styrtråd. Kinkar kan emellertid behöva elimineras genom att katetern repositioneras. I sällsynta fall kan PEG eller kateter lossna. Om den inre katetern lossnar kommer den i normala fall ut med avföring utan problem. En trasig PEG medför risk för komplikationer, såsom perforering i mage eller tarm, vilket kan kräva operation. I så fall måste en gastroenterolog konsulteras. Vid långvarig buksmärta, ska en gastroskopi utföras. Om tecken på gastrointestinal infektion finns bör antibiotika ges enligt kliniskt tillstånd och lokala riktlinjer.

Stomat läker vanligtvis utan komplikationer. Det kan emellertid förekomma buksmärta, infektion och urladdning av magsaft strax efter operationen. I sällsynta fall uppstår bakteriell peritonit i samband med PEG-applikationen (hos 1% av patienterna). De vanligaste kroniska lokala komplikationerna är utsöndring och bildandet av hypertrofisk granulationsvävnad. Lokal infektion runt stomat behandlas med rengöring, eventuellt desinfektionsmedel, och antibiotikabehandling är sällan nödvändig. Hypertrofisk granulering kan behandlas med klass 1-3-steroidsalva.

Viktnedgång förekommer hos en del patienter och vikten bör monitoreras. Inte så få patienter tycks utveckla polyneuropati. Det är fortfarande oklart i vilken utsträckning som polyneuropatierna beror på Duodopa specifikt, eller om den sammanhänger med L-dopabehandling i allmänhet och kanske även Parkinsonsjukdomen i sig. Mekanismen bakom är okänd men i många fall har det noterats att homocystein i blod har stigit hos de patienter som fått dessa biverkningar. Supplementering med B-vitaminer (B-12 och folsyra i första hand) rekommenderas med fortsatt monitorering av homocystein som bör normaliseras. Remission av symtomen kan ske men bestående men har förekommit. Vid insättning av Duodopa rekommenderas kontroll av homocystein före behandlingsstart samt rutinmässig insättning av B-12 och folsyra. Homocystein bör kontrolleras efter 1 månad, 3 månader, 6 månader och därefter minst årligen. Vid stigande homocystein överväg komplettering med vitamin B6 / injektionsbehandling med vitamin B-12, utvärdera ev. uppkomst av neuropati och överväg reduktion/utsättning av Duodopa.

Indikationer

Lämplig för Duodopapump är en patient som trots optimerad behandling med tabletter och/eller plåster har signifikanta problem med fluktuationer i verkan av medicineringen och/eller överrörlighet. Man bör först ha prövat alla ordinarie behandlingar (L-dopa (minst 5 dagliga doser), dopaminagonister, COMT-hämmare och MAO-B hämmare).

Lecigon

Metod

Lecigon tillförs via bärbar pump och perkutan sond på samma sätt som Duodopa (se sektionen ovan). Då Lecigon utöver L-dopa och karbidopa även innehåller entakapon kan L-dopadosen sänkas med 30-50%. Tillförseln av även Lecigon består av 3 delar: 1. Den kontinuerliga infusionen: Denna ställs först in på basen av de doser som patienten haft som tablettbehandling och finjusteras sedan för att få optimal effekt. Mestadels ligger dosen mellan 15 och 100 mg L-dopa per timme. 2. En morgondos, vanligen 100-200 mg (bör inte överstiga 300 mg), som syftar till att snabbt nå adekvata blodkoncentrationer L-dopa och effekt. Observera att morgondosen behöver vara lika stor med Lecigon som med Duodopa. 3. Bolusdos, i regel 10-40 mg, som titreras efter effekt och som patienten kan ta när effekten av den kontinuerliga infusionen är otillräcklig. Effekten av en bolusdos kommer efter 10-20 minuter. Maximal rekommenderad dygnsdos är 100 ml dvs. 2000 mg L-dopa. Lecigon kan ges som monoterapi, d.v.s all annan Parkinsonbehandling kan sättas ut. Behandlingen ges antingen enbart dagtid, cirka 16 timmar/dag, eller även nattetid (24 timmars infusion). På natten räcker det oftast med lägre doser – cirka 30-50% jämfört med dag-dosen. Vid 16 timmars-behandling ges långverkande L-dopa tabletter och/eller dopaminagonister på kvällen för att täcka behovet nattetid. Lecigon kan

också kombineras med andra Parkinsonmediciner: En del patienter mår bra av kombination med dopaminagonister. Amantadin kan läggas till för att minska överörlighet.

Effekt

Den dokumenterade effekten av Lecigon är att den har jämförbar effekt med Duodopa vid dosreduktion av L-dopa. Den hittills enda studien visade att vid dosreduktion med 20% hade 55% av patienterna fortfarande högre nivåer (40%) av L-dopa i blodet.

På samma sätt som vid Duodopabehandling medför en trasig PEG risk för komplikationer och behandlas enligt beskrivningen ovan. Det är fortfarande ännu okänt om polyneuropatier även associeras med Lecigon. Eftersom mekanismen bakom polyneuropatier vid Parkinsons sjukdom är okänd rekommenderas monitorering av homocystein som bör normaliseras och supplementering med Bvitaminer (B-12 och folsyra i första hand). Vid insättning av Lecigon rekommenderas kontroll av homocystein före behandlingsstart samt rutinmässig insättning av B-12 och folsyra. Homocystein bör kontrolleras efter 1 månad, 3 månader, 6 månader och därefter minst årligen. Vid stigande homocystein överväg komplettering med vitamin B6 / injektions-behandling med vitamin B-12, utvärdera ev. uppkomst av neuropati och överväg reduktion/utsättning av Lecigon.

Indikationer

Lecigonpump är lämplig att testa för patienter med otillfredsställande effekt med signifikanta fluktuationer eller biverkningar trots optimerad behandling med tabletter och/eller plåster eller annan pumpbehandling. Man bör först ha prövat alla ordinarie behandlingar (L-dopa (minst 5 dagliga doser), dopaminagonister, COMT-hämmare och MAO-B hämmare). Det är särskilt viktigt att testa oral behandling med entakapon innan Lecigonpump då en upp till 20% av patienter kan få besvärande diarré av denna komponent.

Neurokirurgisk behandling

1. Metoder, biverkningar

Neurokirurgisk stereotaktisk behandling av rörelserubbningar har lång tradition i Sverige. Pallidotomi och thalamotomi föregick effektiv farmakologisk behandling vid sjukdomar med rörelserubbning. Den lesionella neurokirurgin var till en början empirisk och innebar att centrala kärnor lederades genom upphettning av spetsen av en i hjärnan införd elektrod. Lesionell neurokirurgi har i stor utsträckning ersatts av högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (Deep Brain Stimulation, DBS). DBS har fördelar genom att endast orsaka obetydlig hjärnparenkymskada och genom att vara justerbar i relation till individuell symtomatologi och symtomutveckling. DBS är en neurokirurgisk rutinmetod för behandling av PS, och dystoni-symtom.

DBS-tekniken innebär att elektroder implanteras i basalganglieområdet och ansluts till impulsgivare (pacemaker). Impulsgivaren är programmerbar för variation av det elektriska fältets konfiguration. Elektrostimuleringens styrka, impulsfrekvens och impulsvidd kan varieras efter behov genom extern programmerare. Mekanismen för effekten är inte helt klarlagd.

2. Målpunkter för DBS

	Indikationer	Kontra-indikationer	Förväntade Effekter	Stimuleringsbiverkningar ⁴
Ventrolateral thalamus Nucleus ventralis intermedius, (ViM), zona incerta	Medicinresistent tremor vid PS	<u>Absoluta:</u> Förmaksstyrd hjärtpacemaker <u>Relativa:</u> Ålder >70 år Talrubbning (måttlig-uttalad) Kognitiv svikt	70-90 % tremor-Reduktion	Domningar/parestesier Talpåverkan Capsula interna-effekter
Nucleus subthalamicus (STN)	Komplikationsfas med fluktuationer ("on-off"-svängningar) UPDRS III >25 poäng i "off"-fas. Levodopa-responsivitet Total medicin-förbrukning >1500 mg levodopa-ekvivalenter/dygn	<u>Absoluta:</u> Förmaksstyrd hjärtpacemaker Demens Uttalad hjärn-atrofi. <u>Relativa:</u> Uttalade autonoma symtom. Psykos-symtom. Kognitiv svikt. Talrubbning (måttlig-uttalad) Hög ålder	Jämnare rörlighet med minskade fluktuationer Tremorreduktion Minskat medicin-behov med ca 50-60 % Symtomförbättring i "off" med ca 50 %	Dyskinesier Tal- och sväljnings-svårigheter Capsula interna-effekter Försämring av kognitiva symtom
Globus pallidus internus (GPI)	Generella parkinsonsymtom i komplikationsfas Uttalade dyskinesier/ dystonier, speciellt bifasiska symtom	Som vid DBS i STN	Minskade dyskinesier och dystonier Tremorreduktion Symtomförbättring i "off" med ca 30 % Ingen medicin-Reduktion	Synfälts-påverkan Capsula interna-effekter Liten risk för kognitiv försämring

Kirurgisk komplikationsrisk vid DBS-kirurgi är låg: symtomgivande blödning <1 %; infektion <3 %. Batteriet varar, som regel, i 3-5 år beroende på använda stimulatorinställningar och laddningsbara enheter är tillgängliga. DBS-biverkningar är till stora delar beroende på hur patienter selekteras och hur väl placerad elektroden är, optimering av inprogrammeringen samt den postoperativa medicineringens inställning. I stora serier från erfarna centra är biverkningsfrekvensen låg.

Biverkningar: En direkt stimuleringsbiverkan karaktäriseras av att den försvinner om DBS stängs av och återkommer vid aktivering av DBS.

⁴ Biverkningar av själva stimuleringen är reversibla och försvinner om stimuleringen avbryts. Eventuella stimuleringsbiverkningar kan minskas genom omprogrammering av polaritet och övriga stimulator-inställningar.

Generellt är biverkningsrisken störst vid DBS i den subthalamiska kärnan och hos äldre patienter och som regel är dessa biverkningar accentuerade av preoperativt förekommande symtom.

Direkta stimuleringsberoende och justerbara biverkningar	Behandlingsberoende biverkningar i kombination med medicinering	Symtom i samband med medicinreduktion	Oförutsägbara biverkningar
VIM Domningar/parestesier Talpåverkan Capsula interna-effekter Balanspåverkan STN Capsula interna-effekter Talpåverkan Balanspåverkan Kognitiv försämring Påverkad ögonmotorik GPI Synfältspåverkan Capsula interna-effekter	Överrörlighet Dystoni Paradoxala "on/off"-reaktioner	Tillfällig nedstämdhet Dystymi Ökad "off"-tid Nedsatt kognitiv funktion RLS	Viktuppgång Ökad libido Mani

3. Indikationer – kontraindikationer

Generellt är neurokirurgisk behandling vid PS indicerad när medicinsk behandling inte längre ger tillfredsställande funktionellt resultat i det individuella fallet. Allmänna riktlinjer för användande av DBS finns utfärdade av ScandModis, www.swemodis.se.

Absoluta kontraindikationer för operation är få, men kroniska infektioner som osteit och andra infektioner, som kan leda till infektion av elektrod och impulsgivare utgör ett absolut hinder, liksom vissa typer av förmaksstyrda hjärtpacemakrar.

Relativa kontraindikationer är pågående behandling med warfarin (Waran®) och pågående behandling med icke-förmaksstyrd pacemakerbehandling. Speciella överväganden och åtgärder behövs och i vissa fall utgör det hinder för operation.

I övrigt utgör kognitiv svikt den vanligaste kontraindikationen och med anledning av associerade sjukdomar och risk för kognitiv påverkan, hög ålder. För vissa målpunkter utgörs de av talrubbing (måttlig-uttalad), uttalade autonoma symtom och psykosymtom.

4. Postoperativ medicinering och elektrostimulering

Innebär en kombinationsbehandling där medicinering måste balanseras med stimulatorinställning. Båda behandlingarna påverkar varandra och för optimalt resultat, både avseende biverkningar och symtomreduktion, krävs specialisterfarenhet med samverkan mellan neurokirurgi och neurologi. Av stor vikt är att känna till att paradoxala reaktioner med ökad stelhet och parkinsonsymtom kan uppträda som en följd av för kraftig kombinationseffekt mellan stimulering och medicinering. Sådana symtom kan identifieras genom att IPG tillfälligt stängs av och symtomen värderas. Stor förtrogenhet med DBS och symtomanalys behövs och därför ligger ett huvudansvar för behandlingskontroller och adekvat uppföljning hos de neurokirurgiska/neurologiska teamen vid universitetsklinikerna, som inlett behandlingen. Individuella arrangemang måste därefter upprättas med andra kliniker.

5. Speciellt handhavande

Vid EKG stängs impulsgivarna av och startas efteråt.

Kontraindikationer och varningar (DBS)

Ett DBS-system innehåller elektroniska komponenter, som kan påverkas av och även påverka annan elektronik. Alla patienter får information om detta.

1. **Hjärtpacemaker** kan vara kontraindicerat, framför allt förmaksstyrd pacemaker som teoretiskt, genom interferens skulle kunna bli påverkad av DBS-inställd frekvens. Vissa inställningar av DBS kan dock användas tillsammans med pacemaker.
2. **MR-undersökningar** kan endast ske under speciella förutsättningar, se **IX**
3. **Kirurgisk diatermi** kan ske med vissa begränsningar, se **IX**
4. **Terapeutiskt ultraljud** (ultraljud med värmande eller mekanisk effekt) är kontraindicerat för DBS-användare. Gäller även ultraljudsbehandling av apomorfin-noduli.

DBS, Duodopa och Apomorfin i Nationella Riktlinjerna

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för Parkinsons sjukdom, som kom ut i december 2016, har alla 3 avancerade terapier fått hög prioritet (Rad PD23-PD25);

DBS har högsta prioritet för behandling vid otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling, 1 (av 10),

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

DBS har prioritet 3 vid mycket svår tremor, resistent mot farmakologisk behandling.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Duodopa har prioritet 3 vid otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

och Apomorfinpump prioritet 4 på samma indikation.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Prioritet 1-4 betyder att behandlingen bör erbjudas till alla patienter i landet som skulle kunna ha glädje av behandlingen. Socialstyrelsen anser att det finns en underanvändning av terapierna, åtminstone i delar av landet. I en hälsoekonomisk analys har man fastställt att de avancerade terapierna visserligen är relativt dyra, men totalt sett ändå är kostnadsneutrala och ekonomiskt inte innebär en belastning för landet (detta på grund av det faktum att när patienten förbättras blir han/hon mindre beroende av stöd och hjälp och kan ofta stanna längre i yrkeslivet).

När skall man överväga avancerad terapi?

I en konsensusdiskussion med över 100 Parkinsonspecialister ("Navigate PD" studien) enades man om att när patienten trots minst 5 dagliga doser av L-dopa och trots att han/hon prövat de övriga gängse tablettbehandlingarna vid Parkinson (COMT-hämmare, MAO-B-hämmare och dopaminagonister), tillbringar mer än 1-2 timmar i "off" eller med överrörlighet per dag, så ska man överväga avancerad Parkinsonbehandling. En viktig förutsättning är att patienten fortfarande har en effekt av L-dopa. Vilken av de tre avancerade behandlingarna som en enskild patient bör erbjudas beror på en rad faktorer; för DBS finns det en del kontraindikationer (biologisk ålder över 70-75 år, demens och mer uttalad depression) – för dessa patienter är pumpbehandling fortfarande möjlig. För pumpbehandlingarna är den viktigaste kontraindikationen oförmåga att handha en pump-terapi, d.v.s det är viktigt att patient, anhöriga eller den som vårdar patienter klarar att sköta en pumpbehandling.

Behandlingskonferens

Patienter bör bli föremål för så kallad behandlingskonferens inför avancerad Parkinsonbehandling när det föreligger otillräcklig effekt av peroral, transdermal eller intermitterant subkutan läkemedelsbehandling. *En bedömning vid en behandlingskonferens med hälso- och sjukvårdspersonal som har specialistkunskap om rörelsestörningssjukdomar och erfarenhet av alla aktuella åtgärder (DBS, pumpstillförsel av levodopa-karbidopa-gel och apomorfinpump) inför beslut om avancerad behandling har hög prioritet i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid MS och Parkinsons sjukdom (NR PD27, Prioritet 2).*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

I enlighet med Socialstyrelsens riktlinjer bör således inte pumpbehandling startas på patient förrän patienten i fråga fått en bedömning via behandlingskonferens. Vanligen finns den nödvändiga kompetensen på regionsjukhusnivå. Blir bedömningen vid behandlingskonferensen att någon av pumpbehandlingarna är det bästa behandlingsalternativet så kan själva uppstarten av pumpbehandling ske på lokalsjukhuset om kunskap/intresse/resurser finns för detta.

Någon exakt definition finns inte för "otillräcklig effekt ...", men som en tumregel bör man överväga remiss för behandlingskonferens innan man doserar L-DOPA fler än fem doser dagligen, hos patienter som har mer än två timmar besvärande off per dag, besvärande fluktuationer eller terapiresistent tremor.

MR guidat - Fokuserat Ultraljud, MR-g FUS

Tekniken med fokuserat ultraljud är under snabb utveckling och den har bla tillämpats för funktionell neurokirurgi vid Parkinsons sjukdom och Essentiell tremor. Behandlingsprinciperna är de samma som för lesionskirurgi med en lokal påverkan för att inhibera ett överaktivt kretslopp, och för "gamma-knivs / strålkannons" behandling, med multipla strålningskällor som riktas mot en liten volym som tar upp given energi som termiskt lederas. Det är 1024 ultraljudsgeneratorer men en hög f om 620-740kHz som ger hög energi i målpunkten som hettas upp.

Förutsättningarna för MR-g FUS är en mycket nära kontakt med huden med generatorerna och komplett hårrakning måste ske. Behandlingen sker utan penetration av skallbenet och sker i en kombinerad MR / FUS kamera, med en specialiserad stereotaktisk ram. Det finns en kommersiell utrustning i Skandinavien men utredningar pågår om inköp för vidare tillämpningar inom bla neuro-onkologi.

Fördelen är att sköra patienter som bedöms ha svårt att klara av exv DBS operation eller som bedöms ha svårt att hantera DBS tekniken och att man inte behöver ett penetrerande ingrepp som vid VIM lesion. Det möjliggör operation av äldre Parkinson eller Essentiell tremorpatienter med uttalad tremor som kraftigt påverkar ADL funktion och som kräver höga medicindoser, eller patienter med nedsatt kognition som Demens med Lewy Body sjukdom och svårbehandlad tremor.

Nackdelen är, som för andra lesionsmetoder, är dels tidsbegränsade effekter pga plastisk kompensation i de neuronala kretsloppen som genererar tremor, och risk för bestående biverkningar.

Långtidsstudiedata är begränsad, men ökar fn snabbt. I en översikt (Krisna et al. 2018) finns det samlade data om effekter, med komplikationer i form av bestående parestesier/dysestesier i 17-26%, och 6% med bestående gångsvårigheter, vilket är en komplikationsfrekvens i paritet med dem som uppstod efter stereotaktisk termolesions kirurgi innan DBS tekniken etablerade. DBS har fördelen med bättre precision, och justerbarhet mot de kompensatoriska mekanismerna men FUS kan vara lämpligt för en mindre grupp skörare patienter med förväntad kortare tids behandlingseffekt.

VIII. Behandlingssvikt och palliativ vård

Vid avancerad sjukdom kan en del patienter förefalla att inte längre ha någon effekt av antiparkinson-behandlingen, utan är gravt hypokinetiska, med en viss fluktuation i symtomatologin och med psykiska

symtom som oro och konfusion. För denna grupp patienter kan det trots allt finnas ett visst utrymme för levodopa att reducera symtomen om man utsätter eller minskar dosen av andra antiparkinsonläkemedel och andra läkemedel, som kan bidra till de psykiska symtomen. Levodopa bör inte helt utsättas då risken för successiv utveckling av komplett akinesi är stor. Här är det viktigt att notera att det kan ta åtskilliga dagar innan försämring av tillståndet manifesterar sig.

En strategi som används ibland är att koncentrera medicineringen under ett antal timmar under dagen/dygnet med tillfredställande symtomlindring under denna period och avstå från att försöka ge behandling under ett helt dygn vilket ofta leder till besvärande bieffekter. Lågdos apomorfinitinjektion inför måltid och förflyttning förespråkas också av en del och kan ibland ges utan kognitiva bieffekter. Detta förutsätter att patienten finns i någon vårdinstans som kan bedöma behandlingseffekt och när injektion kan ges. På motsvarande sätt kan upplöst L-dopa (MQM) användas.

För denna grupp patienter är det särskilt viktigt att beakta att tillstötande annan sjukdom, inte sällan en infektion, temporärt kan accentuera parkinsonsymtomen. En gravt sjuk parkinsonpatient har begränsad möjlighet att själv påverka sitt tillstånd och är därför i det närmaste helt beroende av den vård och anpassad stimulans som omgivningen ger.

IX. Vanliga frågor

I detta avsnitt ges praktiska råd och handläggningsförslag vid situationer som kan bli aktuella när Parkinsonpatienter vårdas på grund av andra sjukdomar.

Medicinering i samband med elektiv kirurgi

Några helt generella råd kan inte ges och hänsyn behöver tas till såväl operationsindikation som typ av narkos och förväntat tillstånd efter operation.

Diskussion med narkosläkare, operatör, respektive behandlande läkare kan vara av värde. Nedan följer råd som oftast är tillämpliga i syfte att undvika per- och postoperativa komplikationer, däribland uttalad stelhet inför operation, som dels kan försvåra sövning och intubering, dels medföra ökad risk för aspiration. Postoperativa risker som stelhet med pneumoni på grund av atelektasbildning, hallucinos och svår överrörlighet som skulle kunna äventyra sårläggning och ev. protesers hållfasthet.

De flesta inhalationsnarkosmedel potentierar antiparkinsonmedel med risk för kraftigare effekter postoperativt. Neuroleptanalgesi kan framkalla akinesi samt konfusion eller hallucinos i samverkan med dopaminverkande medel.

För interaktioner, bl a MAO-B-I och Petidin® samt vissa antibiotika, se Vanliga interaktioner.

Vid speciella operationer (total gastrektomi eller omfattande tarmoperationer) kan rotigotin plåster användas och i vissa fall subkutan apomorfin-infusionsbehandling. Vid funktionella neurokirurgiska ingrepp för behandling av PS gäller andra förhållanden då effekten av behandling nödvändiggör stora medicinreduktioner. Detta sker i samråd mellan neurokirurg och neurolog i motorikteam i samband med operationerna, se avsnitt Neurokirurgisk behandling.

Vid främst elektivt gastrointestinalt ingrepp med förväntad längre påverkan av tarmmotoriken, kan ett tillfälligt byte av behandling inför operationen vara gynnsam. Perkutant upptag påverkas inte av ingrepp, och byte till rotigotin ett par dygn före ingreppet kan göras. Dosen rotigotin avpassas till den dos L-dopa som ska ersättas och behandlingstiden anpassas till dess att normalt upptag i tarm kan förväntas. Agonister kan ersättas mg för mg med stöd av omvandlingstabell för levodopaekvivalenta doser, i praktiken motsvarar 4 mg rotigotin ca 4 mg ropinorol. Det är en fördel att man inte överdoser under operation, för att undvika de av narkosmedel för hallucinos potentierande effekterna. Ofta kan 4-12 mg rotigotin vara en effektiv dygnsdos i och kring operationsdagarna och ordinarie behandling återstartas efterhand.

Operationsdagen, preoperativt

Om det tar tid innan operationen kommer till stånd, kan man ge T. Madopark Quick Mite® 50 mg, 1-2 st upplöst i liten mängd vätska och ge under tungan i 5 mL spruta. Om man förväntar sig att ventrikel/tarmar påverkas kan man med fördel sätta en V-sond preoperativt och ge medicineringen postoperativt i liten mängd vätska.

Operationsdagen, postoperativt

Ge endast levodopa-medicineringen och ge första dosen efter uppvaknandet i form av Madopark Quick®, 50-100 mg eventuellt i sond eller under tungan om sväljning inte är möjlig. Kan ges så snart patienten kan ta emot medlet. Följ i övrigt ordinarie levodopadosering som från motsvarande doseringstillfälle före operationsdagen. Gör uppehåll med alla övriga medel.

Första post-operativa dygnet

Ge ordinarie levodopa från morgonen men inte övriga typer antiparkinsonmedicinering.

Andra post-operativa dygnet

Ge ordinarie doser från morgonen av alla typer antiparkinsonmedicinering.

Vid hallucinos eller oro

Undvik att ge mer levodopa. Cave alla former av neuroleptika! Vid behov av sedering, ge bensodiazepiner eller Heminevrin® 300-600 mg.

Medicinering som kan ges i sond – För aktuell information se rubriken "Delbarhet" för respektive läkemedel på FASS.se

DBS - praktiskt handhavande vid diagnostiska undersökningar och kirurgi

Diagnostiska undersökningar

1. Vid **EKG** stängs impulsgivarna av och startas efteråt. Ofta har patienten en egen programmerare som kan användas för detta.
2. **Helkroppss-MR** kan göras med vissa godkända impulsgivare och elektroder. I praktiken gäller detta endast patienter som fått ett helt nytt system inopererat efter ca 2010. En del äldre pulsgeneratorer är godkända för MR med head-coil endast. Kontrollera kompatibilitet med tillverkare av DBS-utrustning. Risken med **MR** är dels att inducerade strömmar skadar pulsgeneratoren, men framför allt att magnetinducerad ström i elektroderna värmer upp elektroden i hjärnan och ger upphov till irreversibla skador i hjärnan. För att MR skall kunna genomföras måste systemet vara intakt (inga kabelbrott).
3. **Diagnostiskt ultraljud** ska inte utföras direkt över utrustningen, men är ofarligt använda på avstånd från utrustningen.
4. **Röntgenutrustning** kan i sällsynta fall påverka stimuleringen. Kontrollera att systemet är påslaget efter undersökning.

Terapeutiska åtgärder

1. **Terapeutiskt ultraljud (värmebehandling och behandling av apomorfinsakade noduli)** skall inte användas någonstans på kroppen om patienten har ett DBS-system.
2. **Operationer** av patienter med DBS. Ur narkossynpunkt finns inga kontraindikationer.
3. **Kirurgisk diatermi** skall användas med eftertanke. Det finns ingen kontraindikation mot bipolär diatermi, men vid ingrepp i ansikte och på hals skall energinivån hållas så låg som möjligt. Relativ kontraindikation finns mot monopolär diatermi. Måste monopolär diatermi användas skall neutralplattan placeras på sådant sätt att det elektriska fältet inte direkt kommer att omfatta DBS-dosan eller området för kabel mellan dosa och hjärnelektrod. Risken är dels skador på utrustningen, och om systemet inte är intakt kan läckströmmar ge temperaturökning i hjärnan.

Akuta tillstånd vid Parkinsons sjukdom och andra basalgangliesjukdomar

Vid plötsliga försämringar i Parkinsonsymtom eller nyttillkommen förvirring bör akut somatisk sjukdom eller bristande följsamhet till medicinering uteslutas. För detaljerade handlingsplaner vid konfusion, psykos eller hyperpyrexissyndrom, se handlingsplaner i avsnitt 0.

X. Diagnostik och behandling av parkinsonliknande tillstånd

Sekundär parkinsonism

Läkemedelsutlöst parkinsonism

Symtom: Misstänk diagnos vid symmetrisk debut, relativt snabbt påkommet tillstånd och inkomplett symtombild samt atypiskt förlopp. Misstänk diagnos sekundär parkinsonism vid känd psykiatrisk respektive psykoorganiskt demenstillstånd, som innebär ökad risk. Misstänk läkemedelsutlöst påverkan vid abrupt påkomna symtom eller försämring av annars välfungerande och välbehandlad patient med känd PS. Läkemedelsframkallad parkinsonism är vanligen reversibel vid utsättning av det misstänkta medlet, men i ca 10% av parkinsonism framkallad av anti-dopaminerga medel är symtomen bestående. *Utredning:* Noggrann läkemedelsanamnes, minst 6 månader tillbaka. Samtliga läkemedel är av intresse, men speciellt kan nämnas anti-emetika, neuroleptika, litium, valproat, kolinesterashämmare, kalciumflödeshämmare. DaTSCAN kan vara av värde för att bedöma ev. degeneration av dopaminsystemet.

Behandling: Vid neuroleptikaframkallad parkinsonism: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Byt till "atypiskt" neuroleptikum. 3. Eventuellt akut behandling med antikolinergika. 4. I samråd med psykiatriker kan lågdos levodopa eller agonist övervägas.

Vid kolinesterashämmareframkallad parkinsonism: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Byt medel inom gruppen. 3. Lågdos levodopa. 4. Memantin, vilket kan ge bättre rörelseförmåga.

Vid övriga medel bör utsättning eller byte till annan klass av läkemedel vara möjlig.

Läkemedelsutlöst tremor

Symtom: Misstänk diagnos vid symmetrisk debut av tremor och samtidig behandling med farmaka (t.ex. antidepressiva, valproat, kolinesterashämmare, tyroideamedel och astma/KOL-behandling). Misstänk diagnos vid långvarig behandling med litium. Tremorkarakteristika är vanligen förstärkt fysiologisk tremor med finvågig, högfrekvent kinetisk och positionell tremor, men vilotremor kan förekomma. *Utredning:* Noggrann läkemedelsanamnes, minst 6 månader tillbaka. Mät eventuell litiumhalt.

Behandling: 1. Utsättning eller sänkt dos av misstänkt medel om möjligt. 2. Betablockerare om inte astma/KOL hindrar detta. 3. Antikolinergika vid neuroleptikaframkallad tremor. 4. Lågdos levodopa eller agonist.

Läkemedelsutlösta demenssymtom

Symtom: Misstänk vid kognitiva symtom (nedsatt minne, vakenhet, kortikala defekter) vid PS och samtidig behandling med t.ex. opioidanalgetika, antikolinerga läkemedel mot urinträngningar, vissa antidepressiva, valproat och andra antiepileptika.

Utredning: Noggrann läkemedelsanamnes.

Behandling: Dosminskning eller utsättning av misstänkt medel om möjligt.

Vaskulär parkinsonism

Symtom: Stegvis insjuknande eller relativt abrupt försämring, men långsam progress kan förekomma. Gångsvårigheter, bredspårig gång och med initieringsproblem, beskrivet som "magnetiska fötter", "de små stegens march" ("marche à petit pas"), eller parkinsonism som drabbar nedre kroppshalvan. Oftast mindre symtom av rigiditet respektive tremor i armar. Vid progressiv vaskulär leukoencefalopati kan långsam progression ske till demens. *Utredning:* Fastställande av associerade sjukdomar, inkluderande nedsatt glukostolerans och intermittent hypertoni. MR hjärna med påvisande av periventrikulära lesioner i vit substans. Utredning om progressiv vaskulär leukoencefalopati föreligger. Observera att Parkinsons sjukdom kan föreligga även hos patienter med cerebrovaskulär komorbiditet.

Behandling: Optimera kontroll av gruntsjukdomar. Om inga kontraindikationer finns, bör olika medicinering under minst 4 veckor vardera prövas och utvärderas. Levodopa upp till 400 mg dagligen kan prövas, alternativt en dopaminagonist i relativt låg dos, exv Requip Depot® ca 4 mg eller Sifrol Depot® motsv. 0.26-0.52 eller mg 0.18 mg 1 x 3. I vissa fall är amantadin effektivt i doser upp till 200 mg/dygn.

Den förväntade effekten är långsamt insättande förbättring, som eventuellt inte blir kliniskt tydlig förrän efter utsättning. Effekten är inte dramatisk, men kan innebära skillnad mellan behov av gånghjälpmedel och självständigt gående. Risk för konfusion finns. Till ett behandlingsförsök hör att effekten skall kunna utvärderas och följas upp vilket förutsätter observationsmöjlighet. En gynnsam effekt kan vara notabel först efter insättning och utsättning, exv vad gäller gångförmåga.

Essentiell tremor

Symtom: Tremor, rytmisk oscillation av en kroppsdel, orsakad av alternerande eller synkrona sammandragningar av reciproktt innerverade antagonistiska muskelgrupper. Bilateral positionell tremor med eller utan kinetisk tremor, främst i armar. Huvudtremor kan förekomma. OBS! Påtaglig risk för förväxling med dyston tremor, var särskilt observant på tecken till dystoni. Vid utebliven/dålig effekt på behandlingsförsök bör remiss avgå till motorikteam vid regionsjukhus.

Utredning och behandling: Se Swemodis Tremorriktlinjer.

Dystoni

Symtom: Samtidig kontraktion av muskler (agonist/antagonist) kring en led leder till förlängda kontraktioner, vridningar, repetitiva rörelser eller tremor och kan vara smärtsamt. Dystoni kan förekomma vid PS eller vara sekundär till annan sjukdom. *Utredning:* Kliniskt status, MR hjärna för påvisande av ev fokala lesion i basala ganglierna. SPECT för påvisande av dopaminbrist. Eventuellt gentest för lågpenetrerande dystonigener (DYT 1, 5, eventuellt 7, 11, 12). Vid debut i vuxen ålder och utan familjanamnes är det ovanligt med positiva genetiska fynd.

Behandling: Fokala dystonier behandlas med botulinumtoxin. Generella dystonier behandlas med antikolinergika. Levodopa eller dopaminagonister bör prövas, särskilt hos yngre. Vid svåra symtom kan elektrostimulering i globus pallidus övervägas.

Atypisk parkinsonism (se även Bilaga I: Diagnoskriterier)

Multipel systematrofi (MSA)

Symtom: En progressiv, sporadisk neurodegeneration som karakteriseras av autonom dysfunktion, parkinsonism, ataxi och pyramidbanesyntom i vilken kombination som helst. Symtom kan innefatta ortostatisk hypotension, urininkontinens, inkomplett blåstömning och erektil dysfunktion, bradykinesi, rigiditet, dysartri, blickriktningssnystagmus, Babinskis tecken, postural instabilitet samt ataktisk gång. *Utredning:* MR med avseende på putamen, pons, hjärnstam och cerebellära pedunklar (mellersta). Likvoranalys (neurofilament), urodynamisk undersökning och ortostatiska test. FDG-PET kan användas.

Behandling: Information. Levodopa (upp till 1000 mg/dag) och dopaminagonist i adekvata doser som kan ha god effekt som dock är avtagande i sjukdomsförloppet och kan förvärra blodtrycksproblematiken. Amantadin bör prövas med 200-300 mg dagligen. Blodtryckshöjande medel kan behövas, se Ortostatisk hypotension. KAD eller suprapubiskateter kan krävas. Vid stridor kan C-PAP eller tracheostomi övervägas. Överväg PEG vid sväljningssvårigheter/ aspirationsrisk.

Progressiv supranukleär pares (PSP)

Symtom: Hypokinesi och rigiditet, ofta symmetriskt och axiellt. Tidiga balanssvårigheter och fallrisk, ofta bakåt. Långsamt tilltagande dysartri och sväljningssvårigheter. Förlångsamning av kognitiva, frontala funktioner. Ögonsymtom med låg blinkfrekvens, blefarit och förlångsammade sackader samt tilltagande vertikal blickpares vilken långsamt utvecklas till supranukleär blickparalys. Ögonlocksdispraxi. Nedsatt frontal inhibition. *Utredning:* MR med avseende på atrofi av mesencephalon (kolibri-tecken), cerebellum, pons, övre cerebellära pedunklar. Likvor med förhöjt neurofilament.

Behandling: Information om hög fallrisk, samt hög risk för aspiration. Tidigt insatta gånghjälpmedel och tidigt insatt logopedbedömning av aspirationsrisken. Levodopa upp till 1000 mg dagligen samt Amantadin 200-300 mg dagligen kan prövas försiktigt med hänsyn till konfusionsrisken. Osteoporosbehandling (kalk + D3-vitamin eller bifosfonat) vid fallrisk. Behandling med ögonsalva mot blefarit och botulinumtoxin vid ögonlocksdysspraxi.

Kortikobasal degeneration (CBD), kortikobasalt syndrom (CBS)

Den histopatologiska termen kortikobasal degeneration omfattar även andra sjukdomsbilder (fenotyper), med bl.a. primär progressiv afasi där språkliga kortikala regioner är involverade, men vanligen går formerna inte över i varandra. Långvariga förlopp för CBD finns beskrivna.

Symtom: Progressiv, mer eller mindre asymmetrisk hypokinesi och rigiditet, med kortikala defekter (motorisk apraxi, afasi, parafrasi, kortikal sensorisk defekt, m.m.). Myoklonier, "alien limb"-symtom (främmande extremitet) och relativt snabbt uppkomna dystonier och kontrakturer. Dåligt levodopasvar.

Utredning: MR undersökning med avseende på unilateral kortikal atrofi. Blodflödesmätning av kortex med avseende på selektiva defekter. Likvoranalys av parenkymskademarker.

Behandling: Låg dos levodopa och låg dos dopaminagonist bör prövas. Amantadin kan ha gynnsam effekt och bör prövas.

Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)

Symtom: Progressiv kognitiv degeneration, som interfererar med dagligt liv, som inte nödvändigtvis omfattar minnesproblem. Uppmärksamhets- och fronto-subkortikal samt visuospatial dysfunktion med fluktuerande symtom. Återkommande visuella hallucinationer, som karakteristiskt är detaljerade och väl beskrivbara. Motoriska parkinsonsymtom inom ett år från kognitiv svikt. Dysautonomi med ortostatism föreligger ofta tidigt. *Utredning:* Klinisk bild. Neuropsykologiska tester. Likvoranalys med lågt beta-amyloid. MR, DaTSCAN (om parkinsonism ännu ej föreligger).

Behandling: Information och stöd. DLB-patienter har ofta en allmänt hög känslighet för läkemedel. Kolinesterashämmare kan ha god effekt. Levodopa kan övervägas i låg dos vid funktionshämmande parkinsonism. Neuroleptika är kontraindicerade då de kan ge livshotande biverkningar.

Normaltryckshydrocefalus (NPH)

Symtom: Typiska symtom är långsamt progressiv gånggrubbing med bredbasig och bakåtlutad gång, psykomotorisk förlångsämning och minnesstörning samt tillkomst av inkontinens. En DT eller MR-undersökning visar vidgade ventriklar utan uppenbar atrofi och ibland bild som vid ödem periventrikulärt. *Utredning:* DT eller MR, likvortapptest och lumbalt infusionstest.

Behandling: Shuntning av liquor.

Övriga tillstånd – t.ex. Alzheimers sjukdom

Symtom: Överväg Alzheimers sjukdom vid psykoorganiskt demenstillstånd och kortikala bortfallsymtom, samtidig parkinsonism och frontala dysexekutiva symtom eller konfusion och parkinsonism. *Utredning:* Om inte känd demenstyp, utredning med avseende på etiologi.

XI. Organisatoriska aspekter

Nationella riktlinjer för Parkinsonvården 1 dec 2016

Swemodis har i tidigare versioner av sina riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom förespråkat en övergripande behandlingsstrategi, vårdkedja och olika vårdnivåer som nu än tydligare konkretiseras i de framlagda Nationella riktlinjer (NR) för Parkinsonvården publicerade av Socialstyrelsen 1 dec 2016.

Arbetet var en del av regeringens satsning på vården för personer med kroniska sjukdomar. Socialstyrelsen fick i uppdrag att ta fram de första nationella riktlinjerna för vård vid MS och Parkinsons sjukdom.

I de nya NR slås fast en vårdkedjemodell karakteriserad av kvalitet, tillgänglighet och kontinuitet med tydliga ansvarsnivåer. Allt ifrån bästa möjliga förutsättningar för tidig diagnostik och inledande av lämplig behandling, som sedan skall följas upp på ett ordnat sätt till en fortsatt vård i stadier när komplikationer och behandlingssvikt inträder. Då ges möjlighet vid behandlingskonferens till en samlad bedömning avseende avancerad behandling. Swemodis styrelse har aktivt medverkat i projektorganisationen för NR i egenskap av ordförande för faktagrupp- resp. prioriteringsgrupp avseende Parkinsons sjukdom samt bidragit med experter i arbetet med det medicinska underlaget för PS samt deltagare i den samlade prioriteringsgruppen.

En komplett sammanställning av NR som är på ca 350 tryckta sidor finns att hämta på SoS websida där nu som första NR hela kunskapsunderlaget finns att ta del av.

- a) Nationella riktlinjer – vård för styrning och ledning - 112 sidor.
- b) Nationella riktlinjer – Indikatorer och underlag för bedömningar – utvärdering – 145 sidor
- c) Nationella riktlinjer – Sammanfattning med förbättringsområden – 93 sidor plus ytterligare mtrl på nätet
- d) Kunskapsunderlaget för Parkinsons sjukdom
- e) Hälsoekonomiska underlaget/modellrapport för Parkinsons sjukdom

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2016/2016-12-1>

Centrala rekommendationerna

Här redovisas uppföljning och omhändertagande/rehabilitering. Beträffande diagnostik och symptomatisk behandling hänvisas till respektive avsnitt i Swemodis riktlinjer.

Uppföljning

Minst 2 årliga besök/undersökningar (NR PD8, prioritet 2)

"Hälso- och sjukvården bör erbjuda personer med Parkinsons sjukdom återkommande undersökningar, minst 2 ggr per år, hos en läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom".

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Kommentar – Ett kontinuerligt och individanpassat omhändertagande med återkommande undersökningar är grunden för en god vård av personer med Parkinsons sjukdom.

Läkarkontakten kan i perioder av stabil sjukdom ersättas av kontakt med Parkinsonsköterska eller annan profession i Parkinsonsteamet. Uppföljningen bör dock omfatta följande delar:

- anamnes avseende
 - a. motoriska och icke-motoriska problem
 - b. fluktuationer och dyskinesier
 - c. aktuella behandlingar
 - d. livskvalitet
- neurologisk undersökning
- optimering av aktuella behandlingar
- övervägande av rehabiliteringsbehov

Här kommer även framtida utveckling av patientens egen registrering (PER) visavi kvalitetsregistret PARKreg att underlätta genomförandet av uppföljande undersökningar.

Omhändertagande

Parkinsonsjuksköterska

"Hälso- och sjukvården bör erbjuda personer med Parkinsons sjukdom tillgång till Parkinsonsjuksköterska" (NR PD40, Prioritet 2)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering – tillståndet har en stor svårighetsgrad. Parkinsonsjuksköterskan har med sin kunskap en central roll i både den långsiktiga omvårdnaden av patienten och i hanteringen av medicinering eller andra vårdåtgärder. Skapar förutsättningar för en säker och kontinuerlig vård vilket bidrar till en bättre livskvalitet för den enskilde patienten och de närstående.

Kommentar – En Parkinsonsjuksköterska är en person med betydande och aktuell erfarenhet av vård av Parkinsonpatienter och som regelbundet träffar dessa patienter. Parkinsonsjuksköterskan har en central roll i det multidisciplinära teamet (se nedan) genom att fungera som koordinator för patienten, läkare och andra vårdgivare. Parkinsonsjuksköterskan ansvarar för logistiken, kontinuiteten och tillgängligheten i vården. Detta kan göras genom telefonkontakt eller egen mottagning med uppföljningar av patientens läkemedelsbehandling eller vid behov kontakt med andra vårdgivare inom primärvård eller kommunal verksamhet.

Multidisciplinärt team

"Hälso- och sjukvården bör erbjuda personer med Parkinsons sjukdom tillgång till ett multidisciplinärt team". (NR G1b, Prioritet 3).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering – tillståndet har en stor svårighetsgrad. Teamet möjliggör att rätt åtgärder identifieras och genomförs i rätt tid genom samverkan mellan olika professioner. Patientens behov avgör hur teamet organiserar sitt arbete

Kommentar – Ett multidisciplinärt team innebär att flera professioner samverkar tillsammans med patienten och dennes närstående. Åtgärden ger patienten möjlighet att förbättra sin funktionsförmåga och få en ökad självskattad hälsa.

Ett fullständigt Parkinsonsteam består av läkare, sjuksköterska, fysioterapeut, arbetsterapeut, kurator, (neuro)psykolog, logoped och dietist. Det är viktigt att de som ingår i teamet har betydande erfarenhet av sjukdomen. En kvalitetsfaktor för produktivt arbete är att teamet träffas för återkommande fysiska möten minst 1-2 ggr månaden för patientsamverkan.

Det finns stora skillnader i landet när det gäller förekomsten av multidisciplinära team och även om teamets sammansättning och arbetsfördelning utgår från den enskilda patientens behov och därför kan variera över tid så måste grundprincipen vara att ovan professioner måste kunna erbjudas inom ramen för regional samverkan.

Behandlingskonferens

"Hälso- och sjukvården bör erbjuda personer med Parkinsons sjukdom som har otillräcklig effekt av peroral, transdermal eller intermittent subcutan läkemedelsbehandling en bedömning vid en behandlingskonferens med hälso- och sjukvårdspersonal som har specialistkunskap om rörelsesjukdomar och erfarenhet av aktuella åtgärder DBS, pumptillförsel av levodopa-karbidopa-gel och apomorfinpump) inför beslut om avancerad behandling." (NR PD27, Prioritet 2)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering – Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden möjliggör det behandlingsval som ger störst patientnytta.

Kommentar – En behandlingskonferens, där specialister som neurologer, neurokirurger och Parkinsonsjuksköterskor, som alla har kunskap och erfarenhet av rörelsesjukdomar och förutom avancerad standard behandling då även av alla tre avancerade metoderna, torde medverka till att öka tillförlitligheten i behandlingsvalet.

Det övergripande syftet är att i vårdkedjan säkerställa att personer med avancerad sjukdom, särskilt svåra motoriska fluktuationer, får tillgång till bedömning och den behandling som kan ges. I detta sammanhang skall också framhållas att det även är värdefullt att få ventilera hela den kliniska bilden om här finns kognitiva störningar eller psykiatriska symtom och inte minst möta patientens eller närståendes förväntan. Finns möjlighet praktiskt så torde det vara en fördel om patientens PAL närvarar.

Sammanhängande rehabilitering

"Hälso- och sjukvården bör erbjuda sammanhängande teamrehabilitering till personer med Parkinsons sjukdom med påverkad funktionsförmåga." Prioritet 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Icke-göra	FoU
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------	-----

Motivering – Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden förbättrar patientens aktivitet, delaktighet och livskvalitet

Kommentar – Man avser en sammanhängande teamrehabilitering som pågår under en avgränsad tid – ett par veckor till några månader och som kan genomföras antingen i öppen eller sluten vård. Två övergripande syften, dels optimera patientens funktionsförmåga men också för den enskilda patienten hitta strategier att hantera och leva med sin sjukdom.

En upprättad rehabiliteringsplan utgör grunden för rehabiliteringsinsatserna från det interdisciplinära teamet – ett team där flera professioner arbetar övergripande med rehabiliteringsprocessen. Teamet kan utgöras av läkare, sjuksköterskor, arbetsterapeuter, fysioterapeuter, kuratorer men också psykologer, logopeder och dietister. Insatserna kan vara läkemedelsöversyn, omvårdnad, träning och kompensatoriska övningar samt psykologisk behandling. Insatserna måste vara individuellt anpassade och därför variera i intensitet och innehåll.

Väsentligt förstås att fortsatta rehabiliteringsplanen efter vårdperioden kommuniceras med remitterande och återkoppling sker till det lokala multidisciplinära teamet.

Förteckning över godkända neurologiska rehabiliteringsanläggningar finns på de regionala websidorna.

XII. Körkort

Nedan finns i utdrag från Trafikverket/Transportstyrelsens författningssamling de avsnitt som är relevanta för Parkinsons sjukdom och tillstånd med kognitiv påverkan. Avsnittet här är inte heltäckande utan lyfter fram de mest relevanta passagerna vid ingången av 2019. Den fullständiga texten finns tillgänglig på www.trafikverket.se (bla. körkortportalen).

Från 1 februari 2012 gäller en utökad skyldighet för läkare att anmäla patienter som av medicinska skäl kan vara olämpliga att ha körkort eller taxiförarlegitimation.

Om en läkare vid undersökning bedömer att en körkortshavare är olämplig att ha körkort av medicinska skäl och körkortshavaren motsätter sig fortsatt undersökning eller utredning ska läkaren anmäla förhållandet till Transportstyrelsen. Tidigare stod det att läkaren fick anmäla sådana förhållanden. En annan skärpning är att det räcker med att läkaren har gått igenom journalhandlingar för att han eller hon ska kunna anmäla en patient. Tidigare krävdes en undersökning.

Det räcker att en förare, av medicinska skäl, är "olämplig" för att läkaren ska vara skyldig att anmäla. Tidigare var formuleringen "uppenbart olämplig". Förändringen gäller fortsättningsvis både för körkortshavare och för innehavare av taxiförarlegitimation, tidigare hade inte förändringen genomförts för taxiförarlegitimation.

Transportstyrelsens författningssamling



TSFS 2010:125

VÄGTRAFIK

Transportstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om medicinska krav för innehav av körkort m.m.

1 kap. Inledande bestämmelser Allmänt

1 § Dessa föreskrifter innehåller bestämmelser om

1. medicinska krav för innehav av körkortstillstånd, körkort, traktorkort och taxiförarlegitimation,
2. läkares anmälningsskyldighet enligt 10 kap. 2 § körkortslagen (1998:488) och 3 kap. 5 § yrkestrafiklagen (1998:490)

4 § Varje sjukdom, skada eller annat medicinskt förhållande som kan antas påverka förmågan att köra fordon som avses i 1 kap. 1 § körkortslagen (1998:488) ska prövas från trafiksäkerhetssynpunkt. Förhållanden som bedöms innebära en trafiksäkerhetsrisk utgör hinder för innehav. Detta gäller dock inte om risken är obetydlig, varvid större tolerans medges för innehav av behörigheterna AM, A1, A, B, BE och traktorkort än för innehav av behörigheterna C, CE, D, DE och taxiförarlegitimation.

5 § Bedömningen av trafiksäkerhetsrisken och behovet av villkor om läkarintyg och prövning av frågan om fortsatt innehav ska göras med utgångspunkt från det medicinska förhållandets allmänna karaktär och symtombild samt från omständigheterna i det enskilda fallet.

Om förhållandet har nära anknytning till vad som sägs i 2–15 kap. ska ledning hämtas från de krav som anges där. I fråga om andra medicinska förhållanden ska 4 § tillämpas.

Vid en sammantagen bedömning av olika medicinska förhållanden kan hinder för innehav föreligga även om förhållandena var för sig inte utgör hinder enligt 2–15 kap.

Läkarundersökning m.m.

6 § Läkarundersökning och annan undersökning som ska ligga till grund för intyg enligt 3 kap. 1 eller 6 § körkortsförordningen (1998:980) eller enligt Vägverkets föreskrifter (VVFS 1998:88) om taxiförarlegitimation, ska göras med beaktande av vad som anges i 1–16 kap. Undersökningen ska göras med utgångspunkt från de uppgifter som sökanden lämnar och från vad som i övrigt är känt för undersökande läkare. Av intyget ska framgå om den sökande bedöms ha en sjukdom eller medicinskt tillstånd som innebär en trafiksäkerhetsrisk eller inte.

Allmänna råd

Bestämmelserna om läkarundersökning eller annan undersökning i 1–16 kap. bör i tillämpliga delar vara vägledande även vid prövning av frågan om fortsatt innehav med krav på läkarintyg eller annat medicinskt underlag. Inför en sådan undersökning bör läkaren också ta del av körkortsmyndighetens eller prövningsmyndighetens handlingar i ärendet.

7 kap. Neurologiska sjukdomar

För innehav av behörigheterna AM, A1, A, B, BE, C, CE, D, DE, traktorkort eller taxiförarlegitimation

1 § Sjukdomar i nervsystemet som innebär trafiksäkerhetsrisker utgör hinder för innehav.

2 § Vid riskbedömningen ska hänsyn tas till tillståndets kliniska form och utveckling samt behandlingsresultat. Motoriska eller sensoriska symtom som påverkar balans, koordination eller psykomotorisk hastighet, synfältsdefekter samt defekter av kognitiv natur ska särskilt beaktas.

Allmänna råd

Vid Parkinsons sjukdom bör förekomst av s.k. on-off-symtom särskilt beaktas.

3 § Vid Parkinsons sjukdom och särskilt vid behandling med dopamin-agonister, ska risken för insomning vid körning av motordrivet fordon särskilt beaktas och bedömas enligt 12 kap. 16 §.

Villkor om läkarintyg

5 § Vid progressiv sjukdom, t. ex. Parkinsons sjukdom, multipel skleros eller annan neurodegenerativ sjukdom ska villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras med intervall som bedöms lämpligt i varje enskilt fall.

10 kap. Demens och andra kognitiva störningar

För innehav av behörigheterna AM, A1, A, B, BE, C, CE, D, DE, traktorkort eller taxiförarlegitimation

1 § Allvarlig kognitiv störning utgör hinder för innehav. Vid bedömning av om störningen ska anses som allvarlig ska särskild hänsyn tas till nedsättning av uppmärksamhet, omdöme och förmågan att ta in och bearbeta synintryck samt nedsättning av mental flexibilitet, minne, exekutiva funktioner och psykomotoriskt tempo. Dessutom ska känslomässig labilitet och ökad uttrötthet beaktas. Apraxi och neglekt ska särskilt uppmärksammas.

Innehav vid demens

3 § Demens utgör hinder för innehav. Vid lindrig demens kan dock innehav av behörigheterna AM, A1, A, B, BE eller traktorkort medges.

Allmänna råd

Demens bör anses som lindrig om patienten, trots påtagligt försämrad förmåga till aktivt yrkesarbete och sociala aktiviteter, ändå har förmågan att föra ett självständigt liv med ett förhållandevis intakt omdöme.

Villkor om läkarintyg

6 § Vid lindrig demens ska villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras med intervall som bedöms lämpligt i varje enskilt fall.

Vid övriga förhållanden som regleras i detta kapitel får villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras med intervall som bedöms lämpligt i varje enskilt fall.

Allmänna råd

Vid tillstånd med minnesstörning, där demensutveckling kan misstänkas, bör villkor om läkarintyg föreskrivas och prövning av frågan om fortsatt innehav göras minst en gång om året.

7 § Undersökningen ska omfatta en bedömning av sökandens kognitiva funktioner. Läkarens bedömning kan grundas på neuropsykologisk undersökning utförd av neuropsykolog, annan legitimerad psykolog eller legitimerad arbetsterapeut med god kunskap inom området.

Allmänna råd

– Vid hjärnskada och vid misstanke om kognitiva störningar bör ett enkelt test, t.ex. Folsteins Mini-Mental-Test, utföras.

– Vid misstanke eller kännedom om minnesstörning bör kompletterande uppgifter om möjligt inhämtas från anhöriga.

– Vid misstanke om störningar i uppmärksamhet bör sökandens förmåga till delad uppmärksamhet och till uppmärksamhet över tid samt effekter av tidspress provas.

– Vid omdömesdefekter bör läkaren försöka bedöma i vad mån dessa har betydelse för trafiksäkerheten.

SFS 2010:799 Lag om ändring i körkortslagen (1998:488);

10 kap.

2 §5 Om en läkare vid undersökning av en körkortshavare finner att körkortshavaren av medicinska skäl är olämplig att ha körkort, ska läkaren anmäla det till Transportstyrelsen. Innan anmälan görs ska läkaren underrätta körkortshavaren. Anmälan behöver inte göras om det finns anledning att anta att körkortshavaren kommer att följa läkarens tillsägelse att avstå från att köra körkortspliktigt fordon. Om en läkare vid undersökning finner det sannolikt att körkortshavaren av medicinska skäl är olämplig att ha körkort och körkortshavaren motsätter sig fortsatt undersökning eller utredning, får läkaren anmäla förhållandet till Transportstyrelsen. Bestämmelserna i första och andra styckena gäller även den som har körkortstillstånd eller traktorkort.

XIII. Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd



Utdrag av de mest relevanta texterna från de rekommendationer som finns i sin helhet i på Socialstyrelsens hemsida, med detaljerad länk: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/parkinsons-sjukdom/133>

SweModis har på uppdrag av Svensk Neurologisk Förening varit med om att ta fram underlag till dessa rekommendationer som, efter bearbetning i såväl Socialstyrelsen och Försäkringskassan, nu är upprättade som beslutsstöd.

Rekommendationerna ska vara *vägledande* för bedömningarna som ska vara individuella och utgå ifrån enskilda individers unika tillstånd. De bygger på kunskaper om sjukdomars naturalförlopp och funktionspåverkan samt kategoriseringar av arbetets typ av belastning och krav. Rekommendationerna är därmed tänkta att beskriva en tankekedja möjlig att applicera på den individuella situationen.

Samsjuklighet

De specifika rekommendationerna är skrivna utifrån en tänkt situation där patienten endast har en, väldefinierad, diagnos. I den verklighet som läkarkåren möter, är samsjuklighet och svårigheter att sortera olika typer av symtom i tydligt avgränsade diagnoser, vanliga. Individer söker exempelvis ofta vård för symtom som kan härledas till olika diagnoser. I sådana fall ska sjukskrivningsbedömningar göras på grundval av den diagnos som bedöms påverka funktionstillståndet mest. Om läkaren bedömer att samsjuklighet förvärrar nedsättningen ska läkaren anföra detta som argument för avsteg från rekommendationen. Om samsjuklighet leder till ett tillstånd där det är svårt eller irrelevant att utse någon huvuddiagnos ska detta anges i det medicinska underlaget (läkarintyget).

Sammanfattning av det försäkringsmedicinska beslutsstödet vid PS:

- I den tidiga fasen har patienten ofta behov av återkommande korttidssjukskrivning för att återhämta sig. Arbeten som kräver hög koncentration, snabb uppfattningsförmåga och god finmotorik (exempelvis skrivförmåga) kan vara olämpliga och nedsatt arbetstid, förändrade arbetsuppgifter och arbetsprövning kan bli aktuellt. Rehabiliteringsinsatser är värdefulla.
- I fluktuationsfasen kan patienter med arbeten som inte kräver fysisk ansträngning och kontinuitet över dagen hålla kvar viss arbetskapacitet. Kunskaper och erfarenhet kan finnas i gott behåll.
- I komplikationsfasen är det ovanligt med arbetsförmåga.

XIV. Referenser

1. Andra Guidelines, översikter, länkar

- Socialstyrelsen (2016)
Nationella Riktlinjer för Parkinsons sjukdom:
<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjermsochparkinsonssjukdom>
- American Academy for Neurology, guidelines
[Länk till AAN Parkinson guidelines](#)
- Danska terapiråd
<http://www.danmodis.dk>
- Gemensamma riktlinjer EFNS, MDS-ES, och ENS (2013)
Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.
Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:16-34.
- Tyska guidelines 2016 (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)
[Idiopathisches Parkinson-Syndrom \(www.dgn.org\)](#)
- National Institute for Health and Clinical Excellence
[NICE Guidelines Parkinson's disease in adults \(2017\), www.nice.org.uk](#)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
[Guideline 113 Parkinson's disease \(2010\)](#)
- Cochrane Reviews on Parkinson's disease
[Cochrane Reviews \(www.cochranelibrary.com\)](#)

1. Utvalda källreferenser

Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet. 2021 Jun 12;397(10291):2284-2303.

de Lau, LM, Breteler, MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5(6):525-35.

Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. J Neurol 2005; 252: 1299–1306.

Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2018 Aug;33(8):1248-1266.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov Disord. 2005; 20: 523-39.

Gorcenko S, Ilinca A, Almasoudi W, Kafantari E, Lindgren AG, Puschmann A. New generation genetic testing entering the clinic. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Apr;73:72-84.

Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. Mov Disord. 2012 Apr;27(4):485-91. doi: 10.1002/mds.23959. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21953990.

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the

European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006; 11: 1186-202.

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 1170-85.

Kikuchi, E. Daily living abilities and work abilities of people with Parkinson's disease. *Work*. 1999; 13(3):239-48.

Krishna V, Sammartino F, Rezai A. A Review of the Current Therapies, Challenges, and Future Directions of Transcranial Focused Ultrasound Technology: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Neurol*. 2018 Feb 1;75(2):246-254.

Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Troster AI, Uitti R, Voon V. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*. 2006; 21 Suppl. 14: 171-96.

Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol*. 2003; 10: 595-604.

Läkemedelsverket. Behandling av Parkinsonism. 2008;19:2.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65(12): 1863-72.

Mele B, Jayna Holroyd-Leduc SV, Ismail Z, Pringsheim T, Goodarzi Z. (2020) Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review. *BMJ Open* 10:e037632.

Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(11): 1695-705.

Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002; 17 Suppl 4: 1-166.

Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging* 2013; 30:587–592

Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1021-1027.

Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, Krauss JK, Henriksen T, Katzenschlager R, Antonini A, Rascol O, Poewe W; National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Oct;21(10):1133-44.

Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004; 9: 547-56.

Post, B, Merkus, MP, de Haan, RJ, Speelman, JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2007; 22(13):1839-51; quiz 988.

Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Apr;19(4):407-15.

Puschmann A, Jiménez-Ferrer I, Lundblad-Andersson E, Mårtensson E, Hansson O, Odin P, Widner H, Brolin K, Mzezewa R, Kristensen J, Soller M, Rödström EY, Ross OA, Toft M, Breedveld GJ, Bonifati V, Brodin L, Zettergren A, Sydow O, Linder J, Wirdefeldt K, Svenningsson P, Nissbrandt H, Belin AC, Forsgren L, Swanberg M. Low

prevalence of known pathogenic mutations in dominant PD genes: A Swedish multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Sep;66:158-165.

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66(7).

Ran C, Brodin L, Forsgren L, Westerlund M, Ramezani M, Gellhaar S, Xiang F, Fardell C, Nissbrandt H, Söderkvist P, Puschmann A, Ygland E, Olson L, Willows T, Johansson A, Sydow O, Wirdefeldt K, Galter D, Svenningsson P, Belin AC. Strong association between glucocerebrosidase mutations and Parkinson's disease in Sweden. *Neurobiol Aging*. 2016 Sep;45:212.e5-212.e11.

Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359(9317): 1589-98.

Reese, SL. Psychosocial factors in Parkinson's disease. *Dis Mon*. 2007; 53(5):291-5.

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.

Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-198.

Wirdefeldt K, Gatz M, Reynolds CA, Prescott CA, Pedersen NL. Heritability of Parkinson disease in Swedish twins: a longitudinal study. *Neurobiol Aging*. 2011 Oct;32(10):1923.e1-8.

Bilaga I: Diagnoskriterier

(ej validerade översättningar från engelska)

Diagnostiska kriterier för Parkinsons sjukdom uppdateras över tiden. I tidigare versioner av dessa riktlinjer har vi presenterat NINDS Diagnostic Criteria for Parkinson Disease (Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. *Diagnostic criteria for Parkinson Disease. Arch Neurol* 1999; 56 (1):33-39) och UK Parkinson's Disease Society Brain Bank diagnostiska kriterier (Gibb WR, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52). MDS har relativt nyligen kommit ut med nya diagnostiska kriterier som allmänt accepterats och vi har därför valt att endast redogöra för dem.

MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD

Postuma RB, Berg D, Stern M et. Al, *Movement Disorders*, Vol. 30, No. 12, 2015

Sammanfattning av Diagnostiska kriterier för PS enligt MDS (2015):

Nödvändigt kriterium är parkinsonism, vilket definieras som förekomst av bradykinesi* i extremitet i kombination med minst 1 av vilotremor och rigiditet. Undersökning avseende alla kardinaltecken ska utföras som beskrivet i MDS-Unified Parkinson Disease Rating Scale. Efter att ha fastställt att patienten har parkinsonism krävs för diagnos av:

Kliniskt etablerad PS:

1. Frånvaro av absoluta uteslutningskriterier (se tabell nedan)
2. Åtminstone två stödjande kriterier (se tabell nedan)
3. Inga röda flaggor

Kliniskt trolig PS:

1. Frånvaro av absoluta uteslutningskriterier.
2. Om "röda flaggor" förekommer balanseras de av stödjande kriterier. Närvaro av en "röd flagga" balanseras av minst ett stödjande kriterium; Närvaro av två "röda flaggor" kan balanseras av minst två stödjande kriterier. Om det finns mer än två "röda flaggor" kan diagnosen kliniskt trolig PS inte ställas.

*) Bradykinesi = avtagande amplitud och/eller frekvens vid upprepade rörelser.

MDS kriterie-tabell

Stödjande kriterier	
1	Otvetydigt god effekt av dopaminverkande behandling. När behandling startades återfick patienten normal eller nästan normal funktion. Om sådan god effekt inte har dokumenterats kan effekten av dopaminverkande behandling ändå betraktas som otvetydigt god om: a) Det har uppstått tydlig förbättring när dosering ökas eller tydlig försämring när dos minskas. Med tydlig förbättring menas antingen >30% förbättrad UPDRS III eller ett övertygande vittnesmål om förbättring enligt patient eller anhörig. b) Dokumenterade on/off-fluktuationer som i något skede innefattat förutsägbara wearing-off mot slutet av dosintervall.
2	Förekomst av levodopautlösta dyskinesier.
3	Vilotremor i extremitet synlig vid klinisk undersökning (aktuell eller tidigare dokumenterad observation).
4	Förlust av luktsinne eller kardiell sympatisk denervation som dokumenterats med MIBG-scintigrafi.
Absoluta exklusionskriterier	

1	Otvetydiga cerebellära avvikelser, som t.ex. cerebellär gångstörning, ataxi i extremitet eller cerebellär påverkan på ögonmotorik (ihållande blickriktnings-nystagmus, square-wave nystagmus, hypermetriska sackader).
2	Vertikal blickpares vid blick nedåt eller förlängsammade sackader vid sackad nedåt.
3	Inom fem år från symtomdebut uppfyller patienten diagnostiska kriterier för trolig frontotemporal demens (av frontalt beteende-typ) eller primär progressiv afasi.
4	Parkinsonism är begränsad till nedre extremiteter även efter minst 3 år med symtom.
5	Behandling med dopaminreceptorhämmande läkemedel eller dopamin-uttömmande läkemedel i doser och med tidsförlopp förenliga med läkemedelsutlöst parkinsonism.
6	Avsaknad av observerbar effekt av höga doser l-dopa trots minst måttliga parkinsonsymtom.
7	Otvetydiga kortikala bortfallssymtom såsom avsaknad av grafestesi och stereognosi (trots bevarade primära sensoriska funktioner), förekomst av ideomotor apraxi eller progressiv afasi.
8	Normal funktionsavbildning av det presynaptiska dopaminsystemet (med t.ex. PET eller SPECT).
9	Förekomst av annan dokumenterad förklaring till parkinsonism där det är troligt att detta orsakar patientens symtom, eller om läkare med stor erfarenhet av parkinsondiagnostik anser att det är mer troligt att orsaken till patientens symtom är en annan än Parkinsons sjukdom.

Röda flaggor

1	Snabb utveckling av gångstörning som leder till behov av rullstol inom 5 år.
2	Fullständig avsaknad av progress av symtom eller statusfynd inom 5 år om förklaringen till detta inte är behandling.
3	Tidig bulbär dysfunktion: Svår dysfoni eller dysartri (oförståeligt tal mesta del av tiden) eller svår dysfagi (krävs minst timbalkost eller NG-sond/PEG) inom de första 5 åren.
4	Inspiratorisk andningspåverkan: inspiratorisk stridor dagtid och/eller nattetid eller frekventa inspiratoriska djupa suckar
5	Svår autonom dysfunktion inom de första 5 åren av sjukdomen, t.ex: a) Ortostatisk hypotension, >30 mm systoliskt eller >15 mm diastoliskt efter 3 minuter i stående. Observera att detta förutsätter avsaknad av dehydrering eller andra orsaker till ortostatism, såsom annan sjukdom eller mediciner. b) Uttalad blåsretention eller urininkontinens (dock ej om mycket lång anamnes på detta eller om det är lindrig ansträngningsinkontinens hos kvinnlig patient). Blåsretention skall inte kunna förklaras av prostatasjukdom och måste hos män vara associerad med erektil dysfunktion.
6	Upprepade fall (>1 per år) på grund av nedsatt balans inom de första 3 åren.
7	Oproportionerlig antecollis (dyston) eller kontrakturer i händer/fötter inom 10 år av sjukdom.
8	Inget av de vanliga ickemotoriska symtomen föreligger trots minst 5 års sjukdom. Vanliga ickemotoriska symtom avser: sömnstörning (fraktionerad sömn, dagsomnolens, REM-sömnstörning), autonom dysfunktion (förstoppning, urinträngningar, symtomgivande ortostatism), hyposmi eller psykatriska symtom som depression, ångest, hallucinationer.
9	Pyramidbanebortfall (central svaghet eller reflexstegring) som inte kan förklaras av annan sjukdom/skada. Lindrig reflexassymetri och isolerat Babinskis tecken inkluderas inte i detta.
10	Bilateral symmetrisk parkinsonism. Patient eller anhörig uppger att symtom startat bilateralt och utan sidoskillnad och man finner ingen sidoskillnad vid klinisk undersökning.

Kliniska diagnostiska kriterier för mild kognitiv svikt, MCI, vid Parkinsons sjukdom

Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-56

Movement Disorder Society preliminära diagnostiska kriterier för PD-MCI.

Avser test med validerade och specificerade instrument.

Nivå I – PD-MCI (låg grad av stöd i tester för diagnos)

Montreal Cognitive assessment (MoCa),

Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition

- PD-MCI diagnostiseras om minst två neuropsykologiska test visar nedsatt funktion vid användande av ett testbatteri med bara ett test per kognitiv domän eller ett testbatteri som täcker mindre än fem kognitiva domäner.

Nivå II PD-MCI

- Den säkrare diagnosen grad kräver ett testbatteri som innehåller minst två tester för var och en av följande fem kognitiva domäner: uppmärksamhet och arbetsminne, exekutiv funktion, språk, minne, samt visuospatial funktion.
- Nedsatt funktion i minst två tester krävs för PD-MCI diagnos. Om nedsatt funktion påvisas i en eller flera olika domäner kan undergruppering ske i PD-MCI en domän eller PD-MCI multipla domäner.

DIAGNOSTISKA KRITERIER FÖR PD-MCI

Inklusionskriterier

1. Diagnosen Parkinsons sjukdom enligt UK PD Brain Bank kriterier
2. Gradvis kognitiv försämring enligt patient eller annan person eller behandlande läkare
3. Kognitiv svikt enligt neuropsykologiska tester eller ett globalt kognitivt test
4. Den kognitiva svikten ger ingen påtaglig effekt på den funktionella självständigheten

Exklusionskriterier

1. Parkinson demens (se nedan)
2. Annan förklaring till kognitiv störning (delirium, depression, läkemedelsbiverkning mm)
3. Andra parkinsonsymtom som kan ge kognitiv svikt (svår ångest, depression, psykos, ökad dagtrötthet mm)

Kliniska diagnostiska kriterier för demens vid Parkinsons sjukdom

Emre M, Aasland D, Brown R et al. Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Movem. Dis.* 2007; 12: 1689-1707.

I. Kliniska huvudkaraktäristiska:

1. Parkinsons sjukdoms diagnos enligt UKQS Brain Bank kriterier
2. Långsamt progredierande och smygande insättande demens-syndrom inom ramen för en klarlagd Parkinsons sjukdom, diagnostiserat genom anamnes och kliniska och neuropsykologiska undersökningar, definierat genom:
 - Nedsatt kognitiv funktion i mer än en domän.
 - Nedsättning jämfört med en pre-morbid nivå.

- Nedsättning av en nivå som påverkar dagliga funktioner/livsöring (socialt, yrkesmässigt eller personlig ADL) oberoende av motoriska eller dysautonoma symtom.

II. Associerade kliniska tecken

1. Kliniska tecken på kognitiva störningar

- Uppmärksamhet: Nedsatt. Nedsättning av spontan och fokuserad uppmärksamhet, låg prestation i uppmärksamhetstest; variation av uppmärksamhetsfunktioner under dagen och mellan dagar.
- Exekutiva funktioner: Nedsatt. Nedsättning i funktioner som kräver initiering, planering, konceptbildning, mentala regelbildningar, mentala ramar och rambyten, mental flexibilitet eller mental stabilitet, nedsatt mental hastighet (bradyfreni)
- Visuo-spatiala funktioner: Nedsatt. Nedsatt funktion där visuo-spatial orienteringsförmåga, perception eller konstruktion krävs.
- Minnesfunktioner: Nedsatt. Nedsättning av fri händelsehågkomst, eller nyinläring av material. Minnet förbättras av påminnelser, igenkänning bättre än spontan fri hågkomst.
- Språkfunktioner: Språkfunktionerna är vanligen intakta. Nedsättning av ordåtkomst och förståelse av komplexa meningar kan förekomma.

2. Kliniska tecken på beteenderubbningar

- Apati: nedsatt spontanitet; motivations- och intresseförlust för aktiviteter som kräver engagemang.
- Personlighetsförändring och stämningsläge, inkluderande depression och ångest.
- Hallucinationer: vanligen visuella och komplexa med människor, djur eller föremål.
- Vanföreställningar: vanligen paranoida, som underlägsenhet, intrångsidéer (främmande inneboende person), omtolkningar.
- Betydande dagtrötthet.

III. Kliniska tecken som inte utesluter PDD, men som inger diagnostisk tveksamhet

- Samtidig närvaro av ett onormalt tillstånd som i sig kan ge upphov till kognitiv svikt, men som inte bedöms vara orsak till demensen, t ex förekomst av hjärnabbildningstecken på vaskulär(a) lesion(er).
- Okänt tidsintervallet mellan uppkomst rörelsesymtom och kognitiva symtom.

IV. Kliniska tecken som indikerar annan orsak eller sjukdom som ger upphov till kognitiv påverkan som, om närvarande omöjliggör en tillförlitlig PDD diagnos

- Kognitiva svikt- och beteende-störningar som endast kan relateras till situationer och tillstånd som karakteriseras av:
 - Akut konfusion som beror på:
 - o Systemiska sjukdomar
 - o Läkemedelsreaktion
 - o Djup depression enligt DSM IV
- Kliniska tecken på "möjlig vaskulär demens" enligt NINDS-AIREN kriterier. (demens som kan relateras till cerebrovaskulär sjukdom genom påvisande av fokala neurologiska tecken vid neurologisk status-undersökning, t ex hemipares, sensoriska defekter och påvisande av relevanta tecken till cerebrovaskulär sjukdom vid hjärnabbildning, **OCH** ett samband mellan dessa två tillstånd genom att en av följande gäller: debut av demens inom 3 månader efter ett stroke-insjuknande, plötslig försämring av kognitiva funktioner eller fluktuerande, stegvis progredierande försämring av kognitiva funktioner.

Kliniska diagnoskriterier PDD

OBS! notera ordningsföljd – starkare diagnoskriterier först:

Sannolik demens vid Parkinsons sjukdom

A: Kliniska huvudkaraktistika

Bägge skall vara uppfyllda

B: Associerade kliniska tecken:

- Typisk profil av kognitiv profil, defekter med nedsättning av minst 2 av de 4 kärndomänerna (nedsatt uppmärksamhet, som kan fluktuera, nedsatta exekutiva funktioner, nedsatta visuo-spatiala funktioner och nedsatt fri hågkomst, som vanligen förbättras av påminnelse).
- Närvaro av minst ett beteende-symtom (apati, depressions- eller ångesttillstånd, hallucinationer, vanföreställningar, betydande dagtrötthet) stärker diagnosen "sannolik demens vid Parkinsons sjukdom", men frånvaro av beteende-symtom utesluter inte diagnosen.

C: Ingen av grupp III-symtom uppfylls.

D: Ingen av grupp IV-symtom uppfylls.

Möjlig demens vid Parkinsons sjukdom

A: Kliniska huvudkaraktistika

Bägge skall vara uppfyllda

B: Associerade kliniska tecken:

- Atypisk profil av kognitiv påverkan inom en eller flera kognitiva domäner, t.ex betydande eller impressiv (s k flytande) afasi, eller renodlad impräglingsrelaterad minnespåverkan (med avsaknad av gynnsam effekt av påminnelse eller i tester med igenkänningsuppgifter) med bevarad vakenhet.
- Beteende-störningar kan, men behöver inte förekomma.

ELLER

C: Ett eller flera av grupp III-symtom uppfylls.

D: Ingen av grupp IV-symtom uppfylls.

Multipel systematrofi (MSA)

– reviderade kriterier 2008

Gilman S, Low P.A, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C.J, Kaufmann H, Klockgether T, Lang A.E, Lantos P.L, Litvan I, Mathias C.J, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning G.K.

Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci 1999; 163: 94-98.

Revidering 2008: Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees AJ, Poewe W, Quinn NP, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670-676.

Diagnostiken har tre nivåer av säkerhet:

I. Definitiv MSA

Kräver neuropatologiska fynd i form av utbredd och riklig förekomst av α -synucleinpositiva gliala cytoplasmatiske inklusionskroppar i kombination med neurodegenerativa förändringar i striatonigrala eller olivopontocerebellära strukturer.

II. Sannolik MSA

En sporadisk, progressiv sjukdom hos vuxna (> 30 års ålder), som karakteriseras av:

- Autonom dysfunktion med urininkontinens (defekt blåskontroll förenat med erektil dysfunktion hos män) eller en ortostatisk hypotension med blodtrycksfall inom 3 min i stående med minst 30 mm Hg systoliskt eller 15 mm Hg diastoliskt

OCH

- Parkinsonism med dåligt levodopasvar (bradykinesi med rigiditet, tremor eller postural instabilitet)

ELLER

- Ett cerebellärt syndrom (gångataxi, med cerebellär dysartri, extremitetsataxi eller cerebellär okulomotorisk dysfunktion)

III. Möjlig MSA

En sporadisk, progressiv sjukdom hos vuxna (> 30 års ålder), som karakteriseras av:

- Parkinsonism (bradykinesi med rigiditet, tremor eller postural instabilitet)

ELLER

- Ett cerebellärt syndrom (gångataxi, med cerebellär dysartri, extremitetsataxi eller cerebellär okulomotorisk dysfunktion)

OCH

- Minst ett symptom som tyder på autonom dysfunktion (som inte på annat sätt kan förklaras; urinträngningar, inkomplett blåstömning, erektil dysfunktion hos män eller signifikant ortostatiskt blodtrycksfall i stående som inte uppnår gränserna för sannolik MSA)

OCH minst ett av följande symptom:

Möjlig MSA-P eller MSA-C

- Babinskis tecken med hyperreflexi
- Stridor
- MR-fynd (atrofi av putamen, mellersta cerebellära pedunkeln, pons eller cerebellum)

Möjlig MSA-P

- Snabbt progredierande parkinsonism
- Dåligt levodopasvar
- Postural instabilitet inom 3 år från debut av motoriska symptom
- Gångataxi, cerebellär dysartri, extremitetsataxi eller cerebellär okulomotorisk dysfunktion
- Dysfagi inom 5 år från debut av motoriska symptom
- Atrofi av putamen, mellersta cerebellära pedunkeln, pons eller cerebellum påvisad med MRT
- Hypometabolism vid glukos-PET-undersökning (FDG-PET) i putamen, hjärnstam eller cerebellum

Möjlig MSA-C

- Parkinsonism (bradykinesi och rigiditet)
- Atrofi av putamen, mellersta cerebellära pedunkeln eller pons påvisad med MRT
- Hypometabolism vid glukos-PET-undersökning (FDG-PET) i putamen
- Presynaptisk nigrostriatal dopaminverkande denervation på SPECT- eller PET-undersökning

Symtom (röda flaggor) som styrker respektive talar emot MSA-diagnos:

Stödjande symptom

- Orofacial dystoni
- Oproportionell antecollis
- Camptocormia (svår anterior ryggradsflexion) och/eller Pisa-syndromet (svår lateral ryggradsflexion)
- Kontrakturer i händer och fötter
- Inspiratoriska suckar
- Svår dysartri

- Nydebuterande eller eskalerande snarkningar
- Kalla händer och fötter
- Patologiska skratt- eller gråtattacker
- Ryckig, myoklon postural-/aktionstremor

Symtom som talar emot MSA

- Klassisk pillertrillar-vilotremor
- Kliniskt signifikant neuropati
- Hallucinationer oberoende av medicinering
- Debutålder > 75 år
- Familjeanamnes med ataxi eller parkinsonism
- Svår dysfoni
- Demens enligt DSM-IV
- Vitsubstansförändringar av MS-typ på MRT

Progressiv Supranukleär Pares (PSP)

Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. Neurology 1996; 47: 1-9.

Möjlig PSP

Obligata inklusionskriterier:

- Gradvis progressiv sjukdom
- Debut vid 40 års ålder eller senare

OCH ANTINGEN

- Vertikal (uppåt eller nedåt) supranukleär blickpares

ELLER

- såväl förlångsamning av vertikala saccader som betydande postural instabilitet med fall under det första sjukdomsåret
- Inga hållpunkter för andra sjukdomar som kan förklara symtom och fynd

Obligata exklusionskriterier:

- Nyligen genomgången encefalit
- "Alien limb"-fenomen, Kortikal sensorisk defekt, fokal frontal eller temporoparietal atrofi
- Hallucinationer eller vanföreställningar utan koppling till dopaminverkande medicinering
- Kortikal demens av Alzheimer-typ (svår amnesi och afasi eller agnosi, enligt NINCDS-ADRA-kriterier)
- Betydande, tidiga cerebellära symtom eller betydande, tidig, oförklarad dysautonomi (uttalad hypotension och störning av urinvägsfunktioner)

Stödjande kriterier

- Symmetrisk akinesi eller rigiditet, mer proximal än distal
- Onormal nackhållning, framför allt retrocollis
- Dåligt eller inget levodopasvar på parkinsonism
- Tidig dysfagi och dysartri
- Tidiga kognitiv svikt inkluderande minst två av följande: apati, nedsatt abstrakt tänkande, nedsatt verbalt flöde, språkutnyttjande eller ordupprepning, eller frontala disinhibitionssymtom

Sannolik PSP

Obligata inklusionskriterier

- Gradvis progressiv sjukdom

- Debut vid 40 års ålder eller senare
- Vertikal (uppåt eller nedåt) supranukleär blickpares

OCH

- Betydande postural instabilitet med fall under det första året med symtom
- Inga hållpunkter för andra sjukdomar som kan förklara symtom och fynd

Obligata exklusionskriterier

- Uttalade, unilaterala parkinsonistiska symtom (bradykinesi)
- Neuroradiologiska fynd avseende skada inom relevanta strukturer (basalganglie- eller hjärnstamsinfarkter, hjärnlobsatrofi).
- Whipples sjukdom, påvisad med PCR teknik

Definitiv PSP

Obligata inklusionskriterier

- Kliniskt möjlig eller sannolik PSP

OCH

- typiska histopatologiska PSP-fynd.

Demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB)

McKeith I.G, Dickson D.W, Lowe J, et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2005; 65: 1863-1872.*

1. Centrala karakteristika (essentiella för diagnos av möjlig eller sannolik DLB)

- Demens definierad som progressiv kognitiv svikt, av tillräcklig grad för att påverka förmågan till en normal social eller yrkes-funktion.
- Påtaglig eller permanent minnesförsämring behöver inte förekomma tidigt i förloppet, men är vanlig med sjukdomsprogression.
- Defekter i uppmärksamhet, exekutiva och visuo-spatiala funktioner är särskilt framträdande vid neuropsykometriskt test.

2. Kärnkaraktistika (två kärnkaraktistika räcker för diagnos sannolik DLB, ett för möjlig DLB).

- Fluktuerande kognitiv funktion med uttalad variation i uppmärksamhet och vakenhet.
- Återkommande visuella hallucinationer, som är karaktistiskt detaljerade.
- Spontana parkinsonism-symtom.

3. Stödjande symtom

(om ett eller flera av dessa symtom föreligger, tillsammans med ett eller flera kärnkaraktistika, kan diagnosen sannolik DLB ställas. Vid avsaknad av kärnkaraktistikum, räcker ett eller flera stödjande symtom för möjlig DLB. Sannolik DLB-diagnos skall inte ställas på basis av endast stödjande symtom).

- REM-sömnsbeteendestörning
- Uttalad neuroleptikakänslighet
- Lågt upptag av ligand för dopamintransportör i de basala ganglierna med SPECT eller PET

4. Andra stödjande symtom (vanligt förekommande men utan att ha bevisad diagnostisk specificitet)

- Upprepade fall och svimningar
- Tillfälliga, oförklarliga medvetandeförluster
- Uttalad dysautonomi, t.ex. ortostatisk hypotension och urininkontinens
- Hallucinationer (exklusive synhallucinationer)
- Systematiska vanföreställningar
- Depression
- Relativt bevarade mediala temporallobstrukturer på CT/MRI
- Generellt låg perfusion på SPECT/PET, med låg occipital aktivitet
- Lågt upptag på MIBG-myokardskintigrafi
- Uttalad förlångsamning på EEG med skarpa vågor temporalt

5. DLB är mindre sannolikt

- Med strokeinsjuknande med fokala neurologiska bortfallssymtom eller fynd vid CT/MR undersökning
- Status- eller undersökningsfynd som påvisar sjukdom eller hjärnlesion som partiellt eller tillfyllest kan förklara den kliniska bilden
- Om parkinsonism endast uppträder för första gången vid en avancerad fas av demens

6. Tidsutveckling av symtom

- Diagnos DLB skall ställas när demens uppträder före eller samtidigt med parkinsonism (om parkinsonism förekommer). Diagnosen PS med demens skall användas för att beskriva demens vid väl etablerad PS. I samband med forskning definieras tidsgränsen till inom ett år (från demens till parkinsonism).

Kortikobasal degeneration (CBD), kortikobasalt syndrom (CBS)

Histopatologiskt verifierad kortikobasal degeneration (CBD) uppvisar heterogen klinik och det har varit svårt att etablera kliniska diagnostiska kriterier. Det mest uppdaterade systemet (Armstrong et al., 2013)⁵ är baserat på en genomgång av 267 histopatologiskt verifierade fall av CBD och identifierar fem kliniska syndrom vid CBD: (1) kortikobasalt syndrom (CBS); (2) spatiellt/frontalt syndrom; (3) agrammatisk variant av primär progressiv afasi; (4) progressiv supranukleär pares-syndrom; samt (5) ett Alzheimerlikt demenssyndrom. Risken för överdiagnosticering av CBD vid Alzheimerlik demens bedöms dock stor och endast de fyra första syndromen bör därför ligga till grund till CBD diagnos. Två uppsättningar diagnostiska kriterier kan användas – den första har forskningsinriktning och identifierar CBD med större specificitet men sämre sensitivitet medan den andra identifierar kliniskt möjlig CBD, som kan orsakas av CBD men även av andra tauopatier.

Diagnostiska kriterier för kortikobasal degeneration (CBD) enligt Armstrong et al., 2013^a

	Kliniska forskningskriterier för sannolik CBD	Kliniska kriterier för möjlig CBD ^b
Förlopp	Smygande debut och med successiv försämring	
Duration	Minst ett år	
Debutålder (år)	≥ 50	Ingen begränsning
Hereditet (2 eller fler släktingar)	Ej tillåtet	Tillåtet
Fenotyper	1) Troligt CBS eller 2) SFS/APPA plus minst ett CBS-symtom (a-f)	1) Möjligt CBS eller 2) SFS/APPA eller 3) PSP + minst ett CBS-symtom (b-f)
Tau-mutation	Ej tillåtet	Tillåtet

Kliniska syndrom som kan förekomma vid CBD-patologi

Syndrom	Karaktäristiska symtom
<u>Troligt kortikobasalt syndrom (CBS)</u>	Asymmetrisk debut av två av : a) rigiditet eller akinesi i extremitet, b) dystonia i extremitet, c) myoklonus i extremitet; samt två av : d) orobuckal apraxi eller apraxi i extremitet, e) kortikalt sensoriskt bortfall, f) alien limb fenomen (inte bara involuntärt lyft)
<u>Möjligt kortikobasalt syndrom (CBS)</u>	Asymmetrisk/symmetrisk debut av någon av : a) rigiditet eller akinesi i extremitet, b) dystonia i extremitet, c) myoklonus i extremitet; samt någon av : d) orobuckal apraxi eller apraxi i extremitet, e) kortikalt sensoriskt bortfall, f) alien limb fenomen (inte bara involuntärt lyft)

⁵ Armstrong, M.J., et al., Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology, 2013. 80(5): p. 496-503

<u>Spatiellt/Frontalt syndrom (SFS)</u>	Två av: a) exekutiv nedsättning, b) beteende eller personlighetsförändring, c) visuospatiell nedsättning
<u>Agrammatisk primär progressiv afasi (APPA)</u>	Mödosamt agrammatiskt tal plus minst en av: a) nedsatt förståelse av meningsbyggnad/grammatisk konstruktion med relativt bevarad förståelse för enstaka ord, eller b) trevande, förvrängt tal (tal-apraxi)
<u>Progressiv supranukleär pares (PSP)</u>	Tre av: a) axial eller symmetrisk rigiditet i arm/ben eller akinesi, b) postural instabilitet eller fall, c) inkontinens, d) beteendeförändring, e) supranukleär vertikal blickpares eller sänkt vertikal sackadhastighet

a) Exklusionskriterier för både trolig CBD (kliniska forskningskriterier) och för möjlig CBD (kliniska kriterier):

- Tecken till Lewy-kroppssjukdom: klassisk 4 Hz Parkinsontremor, utmärkt och bestående levodoparespons eller hallucinationer
- Tecken till multisystematrofi: dysautonomi eller framträdande cerebellära bortfall.
- Tecken till amyotrofisk lateral skleros: förekomst av symptom på både övre och nedre motorneuronskada.
- Semantisk eller logopen variant av primär progressive afasi.
- Strukturell lesion talande för fokal genes.
- Granulin-mutation eller låga nivåer av plasma-progranulin (frontotemporal demens); TDP-43 mutationer (ALS); FUS- mutationer (ALS).
- Tecken på Alzheimerdemens (exkluderar vissa fall med CBD med samtidig amyloidinlagring): (1) CSF-fynd som talar starkt för Alzheimer såsom låg CSF betaamyloid/tau kvot; (2) positiv 11C-Pittsburgh compound B PET; eller (3) genetisk mutation talande för AD.

b) Möjlig CBD innebär ett kliniskt syndrom som är förenligt med CBD men som också kan överlappa med andra tau-patier.

Essentiell Tremor (ET)

För diagnoskriterier se SWEMODIS terapiriktlinjer/praktiska råd för Tremor.

Bilaga II: Praktiska handlingsplaner vid akuta tillstånd

Handlingsplan om konfusion vid PS eller andra sjukdomar i basala ganglier

Konfusion (Delirium-Akut konfusion-Akut psykoorganiskt syndrom) F05.9

Karakteristika/symtom: Störd uppmärksamhet och koncentrationsförmåga. Omtolkning av sinnesintryck. Motorisk hypo- eller hyperaktivitet. Nutid och förfluten tid, minnen och framtid blandas samman. Patienten kan uppleva sig vara på flera olika platser samtidigt.

Utredning: Uteslut urinretention. Mycket vanliga utlösande faktorer är farmaka, intoxication, metabola rubbningar (diabetes, elektrolytrubbningar), skalltrauma, infektioner (UVI, ÖLI, pneumoni, sepsis, meningit och encefalit), CNS-lesion och störd cirkulation. En ovanlig men mycket allvarlig orsak till konfusion är också det maligna syndromet (hyperpyrexia, se nedan).

Behandling: Kontrollera saturation och cirkulation. Sänk alltid eventuell feber. God omvårdnad i lugn miljö och försök undvika ljud i angränsade utrymmen: Ljus i rummet men ej skarpt ljus. Ta bort överflödiga föremål eller föremål som kan ge upphov till feltolkningar, lagom mycket stimuli. Lämna inte patienten ensam längre perioder. Undvik onödiga förflyttningar. Begränsa antalet personer som har med patienten att göra. Sök ögonkontakt vid samtal och presentation vid varje ny kontakt, med information om var patienten befinner sig och varför. "Jag-stödjande" förhållningssätt. Informera i varje steg om vad som skall ske vid eventuella ingrepp och förflyttningar. Tala tydligt, konkret och en sak i taget.

- Uteslut alla läkemedel som är möjliga att undvara: Nyinsatta farmaka som ofta är utlösande är antikolinergika, analgetika (särskilt tramadol och opioider), antiparkinsonmedel (särskilt amantadin, dopaminagonister, MAOBhämmare), antiepileptika, antihistaminer, benzodiazepiner, betablockerare, digitalis, diuretika, kortison, NSAID, neuroleptika, antidepressiva. Nyinsatta Parkinsonläkemedel bör sättas ut. Undvik dock snabb och fullständig utsättning av dopaminverkande läkemedel. Levodopa tolereras ofta bäst, men kan behöva reduceras (se rekommendation under "Handlingsplan vid psykos").
- Behandla orostillstånd/sömnrubbning/lätt agitation: Bekräfta patienten – "följ" patienten i förvirringen. Argumentera eller diskutera inte. Undvik konfrontation och aggressioner.
- Behandla psykotiska symtom: Se nedan. Anhöriga informeras om att tillståndet kan hävas och att innehållet i konfusionen är ointressant.

Uppföljning: Patienterna kan ha fragmentariska minnen av konfusionen vilket är fortsatt förvirrande och skrämmande. Patienter kan uppleva oro för vad som hänt med skamkänslor, ofta skuld-känslor, och fortsatt rädsla för framtiden.

Handlingsplan vid psykos

Organisk hallucinos (F06.0 + Y 46.7 utlöst av antiparkinsonmedel)

Karakteristika/symtom: Typiskt med förstadier: Livliga drömmar, mardrömmar, illusioner, systematiska vanföreställningar och hallucinos. Konfusion kan föregå psykos, ibland ses övergångsfaser. Synhallucinoser är vanligen ljudlösa, mycket tydliga och välformade (bilder och filmer som spelas upp). Hörselhallucinos är mest typiskt för depression och inte antiparkinson-farmakaframkallat. Underliggande riskfaktorer är hos yngre sömnrhythmrubbning och parasomnier som REM-sömnslutbeteenderubbning (RBD), hög antiparkinson-medicinering, depression och polyfarmaci. Hos äldre är det lång sjukdomsduration och svårighetsgrad, samt förekomst av kognitiv svikt och demensriskfaktorer.

Utedning: Följ samma principer som vid konfusion. Underliggande orsaker eftersöks, identifieras och behandlas: Uteslut infektion, elektrolytrubbning, annan somatisk åkomma. Kontrollera saturation och cirkulation. Mycket vanliga faktorer är farmaka, intoxication, metabola rubbningar (diabetes, elektrolytrubbningar), skalltrauma, infektioner (UVI, ÖLI, pneumoni, sepsis, meningit, encefalit), CNS-lesion och störd cirkulation.

Behandling: Eliminera förvärrande faktorer och minska antiparkinson-medicinering men avsluta den inte helt (se nedan). Sänk alltid eventuell feber. Uteslut urinretention.

- God omvårdnad i lugn miljö: Som vid konfusion.
- Uteslut alla läkemedel som är möjliga att undvara: Vanliga utlösande farmaka, om nyinsatta, är antiparkinsonmedel, analgetika, antikolinergika, antiepileptika, antihistaminer, benzodiazepiner, betablockerare, digitalis, diuretika, kortison, NSAID, neuroleptika och tricykliska antidepressiva.
- Minska antiparkinsonmedicinering: Minska dosen eller sätt ut i följande ordning (var uppmärksam på utveckling av malignt syndrom): 1. antikolinergika, 2. amantadin, 3. MAO-B-hämmare, 4. dopaminagonister, 5. COMT-hämmare. Om otillräcklig effekt inom något dygn: 6. halvera levodopadosen.
- Behandla kvarvarande hallucinos och psykos: Om mycket orolig ge inj. eller T. Stesolid 5 mg. OBS! Undvik injicerbara neuroleptika som potentiellt kan ge hyperpyrexissyndrom.
- Om svårhanterad hallucinos: Kvetiapin (Seroquel®, Quetiapin®) 25 mg till natten (1:a hand), T. Leponex® (klozapin) 25 mg (2:a hand). Injektionsform av Leponex finns som licensmedel.

Alternativ 1: Kvetiapin

Börja med 25 mg, vanlig slutdos är 50-150 mg. Sedativ och antipsykotisk effekt. Ibland ses försämring av motorisk funktion vid doser >100 mg och hos dementa. Cirka en tredjedel av patienterna har ingen eller otillräcklig effekt, då lönar det sig att pröva klozapin. Biverkningar: sederig, hypotension.

Alternativ 2: Klozapin

Börja med 6.25-12.5 mg till natten, vanlig slutdos är 25-50 mg. Kan ges i endosförfarande på denna indikation (annan dosering än i FASS). Effektivt, förvärrar ej motoriska symtom. Undvik kombination med andra potentiellt benmärgstoxiska preparat. Biverkningar: Risk för leukopeni, agranulocytos 0.4-2 %. **Regelbundna blodprovskontroller är nödvändiga – se FASS.** I övrigt sederig, hypotension, hypersalivation, konfusion och myokardit. Eosinofil myokardit har rapporterats och regelbundna EKG-undersökningar rekommenderas i FASS. Man bör inleda behandling på sjukhus p.g.a risk för mycket uttalad sederig som kan förekomma vid engångsdoser redan på 6.25-12.5 mg.

Andra farmaka:

Kolinesterashämmare (Aricept®, Exelon®) eller memantin (Ebixa®) kan vara effektiva på hallucinos vid samtidig demens, studier pågår.

OBS: Zyprexa® (olanzapin) och Risperdal® (risperidon) ger försämrad motorisk funktion och användning av dessa vid psykos är **"icke-göra"** enligt nationella riktlinjer.

Uppföljning: Anhöriga informeras om att tillståndet kan hävas och att innehållet i psykosen är irrelevant. Patienterna kan ha fragmentariska minnen av psykosen vilket är fortsatt förvirrande och skrämmande. Patienter kan uppleva oro för vad som hänt med skamkänslor, ofta skuldskänslor, och fortsatt rädsla för framtiden.

Handlingsplan för hyperpyrexissyndrom vid Parkinsons sjukdom.

Tillståndet är ekvivalent med malignt neuroleptika-syndrom och i det mest uttalade fallen karaktäriseras det av hög feber, medvetandepåverkan, stelhet och muskelsönderfall med höga värden av CK, och myoglobulin i blod och ev urin. Hos Parkinsonpatienter kan hyperpyrexissyndrom (malignt syndrom) uppkomma också vid utsättning av dopaminverkande läkemedel eller t.o.m. avstängning av DBS. Risken för malignt syndrom ökar också vid samtidig infektion och vid uttorkning. Om konfusion uppträder hos Parkinsonpatient bör således inte all dopaminverkande behandling utsättas.

Typiska symtom (alla behöver inte föreligga)

- Feber
- Uttalad rigiditet
- Mental påverkan - konfusion, medvetandesänkning / agitation
- Autonom påverkand (tachykardi, tachypné, salivering, svettning)
- Myoklonier (särskilt vid serotonergt syndrom), dystoni
- Ataxi, nystagmus, okulogyra reaktioner
- Positiv Babinski

I de mindre uttalade fall kan konfusion, feber, muskelstelhet i exv benen men inte armarna förekomma och man ser då lägre värden av CK/myoglobulin i blod och ev urin.

Laboratiefynd: Förhöjd halt CK, kreatinin, myoglobulin (serum/urin), vita blodkroppar, leverenzym (ASAT/ALAT), urea, proteinuri. Sänkta nivåer av kalcium, magnesium.

Behandling: Om neuroleptikum givits, skall detta sättas ut. OBS! Det är ofta långa kliniska halveringstider och lång biologisk effekt på receptorer trots kortare halveringstid i blod.

Ett utvecklat syndrom är en medicinsk akut situation och oftast är intensivvård nödvändig. Eventuella infektioner behandlas, men feber behandlas med paracetamol, och nedkylning, samt elektrolytrubbningar med adekvat vätskeersättning IV.

Muskelrelaxation kan uppnås med med bensodiazepiner po eller IV, alternativt med det perifert verkande medlet dantrolen 10 mg/kg IV x 2 – 3 (som vid malign hypertermi).

Bäst dokumentation föreligger för dopaminersättning med bromokriptin - som ges i doserna 2.5 - 5 mg x 3 till dess effekt uppnås (maximalt 60 mg/ dygn). Amantadin kan ges i doser 100 mg x 2- 3.

Vid framgångsrik behandling reverseras feber och uttalad rigiditet inom ca ett dygn. CK bör minska inom ett par dygn och autonom påvekan inom några dygn.

Bilaga III: Accelerometri/aktigrafi för utvärdering av motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom – Parkinson Kinetigraph, PKG

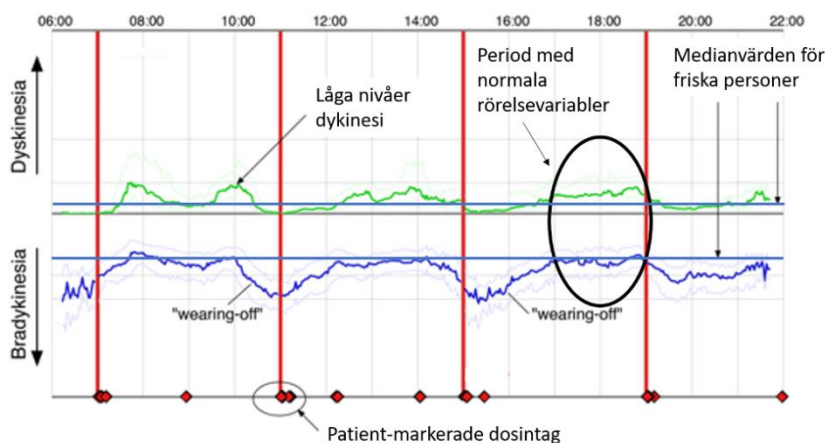
Objektiv rörelsemätning med bärbara sensorer (wearables) för utvärdering av rörelsestörningar har möjliggjorts genom senare års miniatyrisering av elektronik och förbättrad datahantering och analys. Det finns för närvarande två system som har regulatoriska godkännanden, dels Kinesia™ (Great Lakes NeuroTechnologies, godkänt av FDA) och dels Parkinson Kinetigraph, PKG (Global Kinetics Corporation), som även har CE-märkning. Då den senare har fått betydande spridning i Sverige finns det anledning att avge rekommendationer avseende användning och tolkning av PKG-mätningar.

Bakgrund: PKG har varit tillgängligt i Sverige sedan 2013 och börjar bli accepterat som ett objektiva komplement till dagböcker och anamnestisk intervju. PKG är en handledsburen aktigraf som mäter spontant rörelsemönster under upp till 6 dygn. Mätdata uttolkas som tre parkinsonrelaterade rörelsemått, Bradykinesi-index (BK), Dyskinesi-index (DK) och tremor-episoder. Dessutom mäts immobilitet, vilket framför allt korrelerar till sömn, samt beräknas ett motoriskt variabilitetsmått, fluktuationsdyskinesiscor (FDS) som samvarierar med graden av motoriska fluktuationer. Det finns referensvärden för BK, DK och FDS baserade på en normalpopulation. Vid genomförande av ambulatorisk rörelsemätning kan åtgärdskod AN100 Långtidsregistrering av aktivitet/rörelse användas.

Indikationer för PKG-mätning: PKG-mätningar är ett komplement till sedvanlig anamnes och är av störst värde när patientens anamnestiska uppgifter är svåra att tolka, om patienten har svårt återge eller komma ihåg sina symtom och/eller när det är svårt att få tillförlitliga uppgifter från anhöriga/omvårdnadspersonal. Indikation för PKG-mätning kan finnas när patient eller läkare misstänker läkemedelsrelaterade symtomfluktuationer. Ett annat tänkbart användningsområde är utvärdering inför och efter start av avancerad behandling och under dositeringar. Screening med PKG för att upptäcka motoriska fluktuationer och annan suboptimal behandlingseffekt har diskuterats men evidens för screening saknas ännu. Det är heller ännu inte visat i studier att användning av PKG leder till förbättrade resultat i form av livskvalitet. Ett rimligt antagande är att denna typ av mätningar får störst effekt för patienter vars behandlande läkare träffar relativt få Parkinsonpatienter.

Mätning och uttolkning: PKG-mätningar görs vid de flesta Universitetssjukhus i Sverige och kan oftast genomföras utan att patienten kommer till kliniken eftersom apparaturen kan sändas fram och åter med post. Vid mätning bör man notera vilken arm som PKG-dosan bärs på.

Mätningar kan ske med eller utan läkemedelspåminnelser. Patienter med nedsatt kognitiv förmåga kan bli stressade av läkemedelspåminnelser och ha svårt att kvittera dem.



Figur 1

Exempel på BK- (blå linje) och DK- (grön) medelvärdeskurvor från 6 dagars mätning

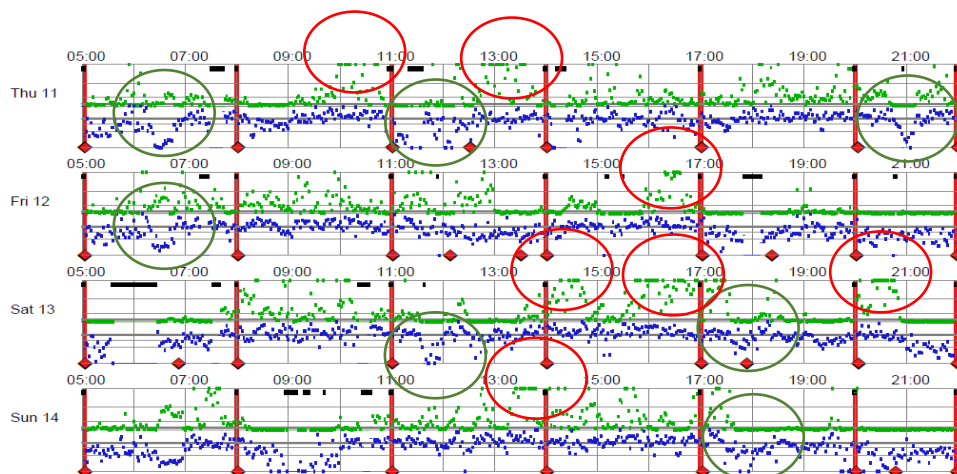
Allmänna rekommendationer om uttolkning av PKG: SWEMODIS rekommenderar att uttolkning sker av person med betydande erfarenhet av att tolka PKG-rapporter. Efter mätning bör resultaten diskuteras med patient/anhörig för att undvika att aktivitetsrelaterade artefakter tolkas som motoriska fluktuationer.

Exempelvis kan regelbundna vanor med fysisk aktivitet/träning/promenad annars misstolkas som dyskinesi-episoder och regelbunden läsning av morgontidning eller regelbunden middagslur kan misstolkas som off-fluktuation.

Återkoppling till patienten är också viktig av pedagogiska skäl.

Några praktiska råd angående tolkning

- Tänk på att PKG primärt mäter rörelse i ena armen. Om patienten har utpräglat lateraliserade symtom eller övervägande benbesvär kan mätningen bli missvisande.
- Avsaknad av påvisbara motoriska fluktuationer innebär inte att motoriska eller icke-motoriska fluktuationer kan uteslutas.
- Förekomst av tremor kan ibland användas för att detektera off-fluktuationer som inte framgår tydligt av BK, men efterhör om tremor eller icke-motoriska off är besvärande innan doser justeras baserat på tremorförekomst.
- Immobilitet skall i allmänhet tolkas som sömn, men hos extremt hypokinetiska patienter är det möjligt att sömnluk immobilitet utgörs av uttalad bradykinesi.
- Titta på förekomst av immobilitetsperioder (=sömn) innan genomsnittskurvor tolkas. Riklig förekomst av immobilitet medför att patienten kan se mer bradykinetisk ut än vad som verkligen är fallet.
- Läkemedelsrelaterade försämringar i BK syns inte alltid på genomsnittskurvorna – det är därför viktigt att även granska mätvärden från enskilda dagar. Detta gäller särskilt oförutsägbara fluktuationer (Se exempel nedan).
-



Figur 2: Förekomst av oregelbundna hyperkinesier (röda cirklar) och off-fluktuationer (gröna cirklar) som kan missas på medelvärdeskurvor

Användning av PKG-mått som målvärden för behandling

I allmänhet är bradykinesi det viktigaste symtomet som skall behandlas. Följande målnivåer har föreslagits (Odin et al 2018)⁶, men är ännu inte tillräckligt utvärderade kliniskt:

Bradykinesi	
Optimal kontroll	Median-BK < 23
Acceptabel kontroll	Median-BK ≥ 23 och ≤ 25
Okontrollerad	Median-BK > 25
Dyskinesi	
Optimal kontroll	Median-DK <7 och FDS <10.8
Acceptabel kontroll	Median-DK 7-9 och FDS <13 utan tydliga dosrelaterade fluktuationer
Okontrollerad	Median-DK >9
Tremor	
Optimal kontroll	Ingen påvisbar tremor = <1% av dagen med tremorepisoder
Acceptabel kontroll	Ej fastställt
Okontrollerad	Påvisbar tremor (≥ 1%) som stör patienten

Det är viktigt att framhålla att PKG-mått alltid måste tolkas mot bakgrund av kliniska omständigheter. Exv. kan en person som sitter i rullstol inte förväntas nå normala BK-värden oavsett hur välbehandlad hen är. Likaledes kan BK vara högt p.g.a suboptimalt levodopa-svar eller på grund av inaktivitet relaterat till depression. Vid okontrollerat högt BK kan dosökning förstås också vara kontraindicerad p.g.a ortostatism eller hallucinationer och de faktiska behandlingsmålen är som alltid individuella.

⁶ Odin et al., NPJ Parkinsons Dis. 2018; 4: 14., <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41531-018-0051-7>

Bilaga IV: Klinisk genetisk utredning och genetisk vägledning

Allmänna aspekter

I tidigare språkbruk betecknades en genetisk variant som "**mutation**" när man höll den ansvarig för en sjukdom och som "polymorfism" när man menade att den inte var kopplad till en sjukdom. Man föredrar numera det neutrala uttrycket "**variant**" ("genvariant", "genetisk variant") som betonar att det finns ett kontinuerligt spektrum av varianter från mycket hög till låg eller ingen effekt på sjukdomsrisk. Genetiska varianter delas enligt vedertagna kriterier in i 5 klasser: patogena – sannolikt patogena – av oklar signifikans (Engelska: *VUS, variant of unknown significance*) – sannolikt godartade – godartade.

Penetrans är kvoten av antalet anlagsbärare med sjukdom delad med antalet av alla anlagsbärare. Parkinsons sjukdom manifesteras inte vid födseln utan senare under livet, och penetransen av genetiska varianter för Parkinsons sjukdom är därför alltid åldersberoende. Vid flera av de kända monogenetiska Parkinsonformerna är penetransen ofullständig, vilket innebär att inte alla anlagsbärare kommer att insjukna, även om de lever länge. Detta är särskilt uttalad vid den totalt sett vanligast förekommande monogenetiska Parkinsonformen orsakad av en heterozygot variant p.Gly2019Ser i *LRRK2* genen, och måste tas i beaktande när information ges till patienten eller anhöriga.

Beteckningen av genetiska varianter har förändrats genom tiden och äldre och nyare litteratur kan innehålla olika beteckningar för samma variant. Idag används som regel följande delar för att på ett entydigt sätt beskriva en variant: Genens namn (exv. *LRRK2*), varianten på nukleotidnivå (c.6055G>A) och på proteinnivå (p.(Gly2019Ser) – där parenteser markerar att detta är beräknad och inte observerad i DNA analysen), samt minst en av följande: absolut position på kromosomet och vilket referensgenom man refererar till (exv. chr12:40340400 (GRCh38.p12) or 12-40734202-G-A (GRCh37) eller entydig beteckning av gentranskript (exv. NM_198578.4 eller ENST00000298910.7). Dessa uppgifter bör journalföras – de brukar finnas med på originalutlåtandet från genetisk undersökning och behöver kunna återfinnas senare eftersom nomenklaturen tyvärr ändras genom åren.

Patienter med symtomdebut innan 30 – 35 års ålder

Gentestning avseende **recessiv PS** anses indicerad för personer med ovanligt tidig symtomdebut, upp till 30-35 års ålder. Gentest bör omfatta både sekvensanalys av **PRKN**, **PINK1** eller **DJ1**, och analys avseende kopietalsvariationer (deletioner, duplikationer av en eller flera exon) av dessa gener. Detta erbjuds som standardtest av de flesta genetiska laboratorerna. Vissa laboratorier genomför testning i en logisk ordning eftersom *PRKN* variationer är vanligast, följt av *PINK1* och sedan *DJ1*. Numera blir det dock allt vanligare med nya generationens gensekvensering (NGS) där alla frågeställningar besvaras med samma analys. Recessiv sjukdom uppstår när patogena varianter finns på båda allel (bi-alleliska varianter: homozygota eller sammansatt heterozygota).

Personer med dessa tre recessiva Parkinsonformerna brukar ha ett gott svar på levodopa och långvarigt god effekt av DBS operation. De utvecklar sällan autonoma symtom och verkar inte ha en ökad risk för kognitiv funktionsnedsättning eller demens. Den patologiska processen förblir – så långt bekant idag – begränsad till övre hjärnstammen och verkar inte involvera cortex eller andra CNS områden, inte heller perifera eller autonoma nervsystemet. För patienten och familjen kan det vara en lättnad att få veta att sjukdomen inte brukar föras vidare till nästa generation (så länge inte partnern råkar bära på en patogen variant i samma gen, vilket kan uppträda genom slump men är vanligare vid konsanguinitet!).

Lik alla andra former av PS med mycket tidig debut uppvisar dessa former en hög förekomst av dystoni och dyskinesier. Om den kliniska bilden sedan symtomdebut är den av dystoni-Parkinsonism, så bör även andra genetiska former av detta syndrom undersökas, i första hand genom tillägg av genanalys för de dopa-responsiva dystonierna. Se även avsnittet om kombinerade syndrom med Parkinsonism nedan.

Patienter med minst två första- eller andragradssläktingar med PS, med karakteristisk klinisk bild eller som härstammar från särskilda populationer

Flera missensevarianter i *LRRK2* och *SNCA*, genduplikation och -triplikation av *SNCA*, och en enda missensevariant i *VPS35* är etablerade orsaker till **dominant PS**. Varianter i ett flertal övriga gener har de senare åren föreslagits som ytterligare orsaker till dominant PS, men de flesta anser att dessa rön behöver replikeras innan dessa övriga gener kan användas för gentestning inom sjukvården. För testning avseende dominant Parkinsonsgener behöver *LRRK2*, *VPS35* och *SNCA* analyseras avseende missensevarianter, exempelvis genom riktad genpanel eller helexomsekvensering. Vid negativa fynd behöver kopietalsanalys för *SNCA* genomföras, eftersom duplikationer i *SNCA* är näst vanligast förekommande i Sverige med en större regional anhopning från minst en stor släkt med rötter i Blekinge där över 40 personer har insjuknat.

Den vanligast förekommande mutation i *LRRK2*, p.(Gly2019Ser), uppvisar en mycket hög förekomst i den ashkenazi- och serafijudiska befolkningen samt bland nordafrikanska araber. I dessa **populationer** har upp till 40% av alla Parkinsonspatienter denna mutation. Den förekommer världen över men är mycket mera sällsynt i de flesta befolkningarna. En stor screeningstudie av över 2200 svenska patienter fann denna variant enbart hos 0.54% av patienterna. Enbart 20-70% av de som bär denna mutation utvecklar PS vid 80 års ålder; detta innebär att den biologiska effekten av denna variant är begränsad; trots att denna variant räknas till de "monogenetiska orsakerna" till PS intar den snarast en mellanställning mellan genetisk riskfaktor och monogenetisk "orsak" till sjukdomen. Andra faktorer bidrar till att sjukdomen utvecklas. Detta förklarar varför den kliniska bilden vid denna mutation är varierande och snarlik den av vanlig "idiopatisk" PS. Omhändertagandet av patienter med dessa varianter inom sjukvården skiljer sig inte från iPS, men vissa familjer kan få en förklaring till varför flera medlemmar har utvecklat sjukdomen. De andra vedertagna patogena varianter i *LRRK2* har högre biologisk effekt och är förenade med något svårare sjukdom med något tidigare debutålder. Av dessa har särskilt *LRRK2* p.(Asn1437His) har påvisats hos svenska och norska patienter.

I genen **VPS35** är än så länge enbart en enda variant, p.(Asp620Asn), bekräftat som orsak dominant PS; även denna variant har identifierats i Sverige. Den kliniska bilden är lik den av idiopatisk PS men med avsevärt tidigare debutålder mellan 34 och 68, i medel 51, års ålder. Symtom från autonoma nervsystemet är ofta inte framträdande vid denna form.

De patogena varianterna i **SNCA**-genen (som koderar för alfa-synukleinproteinet) leder däremot till en relativt karakteristisk klinisk bild med en kombination av Parkinsonism, tidig kognitiv funktionsnedsättning, markant dysautonomi ofta med ortostatism, och i senare skede myoklonus och demensutveckling hos de svårast drabbade. Även här varierar dock den kliniska svårigheten och de flesta men inte alla anlagsbärare utvecklar sjukdom. I den kliniska bilden kan kognitiva symtom (främst exekutiva) eller även psykiatriska symtom (psykos, beteendeförändring) dominera, och patienterna kan uppfylla kriterier för DLB eller även psykiatrisk sjukdom snarare än för PD. Neuropatologiskt ser man en ökad – ibland massiv – inlagring av alfa-synuklein i diffus fördelning i centrala samt i perifera, främst autonoma, nervsystemet. Patologin uppvisar även gliala inklusioner av alfa-synuklein, liknande (men inte lik) de vid MSA. Dessa patienter uppvisar generellt ett minst måttligt levodopasvar men har ökat benägenhet till hallucinationer och försämring av ortostatiska blodtrycksfall under dopaminerg stimulering. Parkinsonismen är sällan det mest framträdande problemet. Många behöver blodtryckshöjande behandling, och stöd i vardagen på grund av nedsatt exekutiv funktion. Läkemedelsbehandling som vid DLB kan provas.

Att tänka på inför gentest

Genetisk utredning med genpanel-/helexom-/helgenomundersökning kan relativt ofta leda till fynd som inte är helt entydiga. Detta kan föranleda ytterligare kliniska eller genetiska utredningar. En noggrann beskrivning av den kliniska bilden är en essentiell förutsättning för ett korrekt testresultat. De flesta neurologer är inte specialinriktade på genetik och de flesta läkare i klinisk genetik är inte neurologer; direktkontakt och goda lokala rutiner för samarbete kan behövas för optimal kommunikation. Genetiska utredningar leder ibland till psykologiska reaktioner inom familjen och beredskap för detta bör finnas. Krisreaktioner som uppstår kring genetiska frågeställningar hanteras vanligen genom primärvårdens krisbearbetning, med psykologer och andra som har erfarenhet av krishantering, men som saknar kunskap om den enskilda sjukdomen ifråga. Faktakunskap vad gäller

frågeställning sjukdomen och genfyndet behöver tillhandahållas från den som beställt genanalysen och som förmedlar kontakt med krishanteringsenheten.

När genetiska testresultatet erhållits

Gentestresultatet måste vägas in i en helhetsbedömning och andra undersökningsfynd. Patienten kan vara bärare av en genetisk variant men även ha symtom av annan sjukdom. Gentestning av släktingar med eller utan liknande symtom kan öka sannolikheten att en variant är orsaken till patientens sjukdom, men om enbart ett fåtal familjemedlemmar kan testas blir beviskraften av sådan "kosegregation av genotyp och fenotyp" inom ett släktträd ofta relativt begränsad.

Positiva genetiska fynd meddelas som regel genom personligt samtal med läkare vid ett återbesök. Skriftlig sammanfattning ska ges till patienten. Originalsvaret från gentestningen bör skannas till patientens journal, och exakt genvariant även skrivs in i patientens journal för senare referens. Positiva genetiska fynd avser en genetisk variant har påvisats och som bedöms orsaka patientens sjukdom. De flesta genetiska diagnoser är sällsynta sjukdomar där aktuellt och detaljerad information finns i databaserna www.omim.org eller www.genereviews.org. Översiktlig information om ärftlighetsgången kan ges, men remiss till Klinisk genetik bör erbjudas för mer ingående information till patient, släktmedlemmar, anhöriga. Remiss för krishantering kan behövas även senare i förloppet.

Genetisk undersökning även med modern NGS teknologi kan leda till negativt gentestresultat trots att sjukdomen är genetiskt orsakat – exempelvis

- eftersom bakomliggande gen inte är upptäckt ännu,
- eftersom genen inte var med i aktuell genpanel,
- eftersom relevant klinisk information inte nått fram till genetiker som valde ut analysmetoden
- på grund av tekniska faktorer vid analysen, eller
- eftersom man valde att genomföra enbart en undersökning av proteinkoderande genomdelar (exon – helexomsekvensering) och inte hela genomet (helgenomsekvensering) och den sjukdomsorsakande genvarianten ligger utanför exonerna.

Negativa genetiska testsvar kan meddelas per brev eller vid nästa personliga kontakt med patienten. Ett negativt genetiskt test behöver inte innebära att sjukdomen i fråga inte har någon genetisk orsak eller inte är ärftlig. Det är sjukdomsmanifestationen i sig och familjeanamnesen som bestämmer om det finns en klar hereditet eller en sjukdomsmanifestation som vid genetisk sjukdom. Det kan fortfarande vara (mycket) sannolikt att sjukdomen har en genetisk orsak även om den i nuvarande testning inte kunnat fastställas än. Vid hög misstanke på genetisk orsak kan förnyade eller fördjupade genetiska analyser med bla bioinformatisk analys genomföras vid Kliniska genetiska kliniker eller inom klinisk forskning.

Remiss till klinisk genetik

Vid positiv gentest: patient (proband) och familjemedlemmar bör erbjudas mer ingående information till patient, släktmedlemmar, anhöriga och vidare familjeutredning. Om gentestningen har genomförts på externt labb så är det viktigt att en kopia av originalutlåtandet skickas med.

Vid negativ gentest och fortsatt hög misstanke på genetisk orsak kan förnyade eller fördjupade genetiska analyser med bla bioinformatisk analys begäras.