

Kontinuerlig behandling med levodopa ved Parkinsons sykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Sterkt fremskreden Parkinsons sykdom er preget av komplikasjoner, spesielt fluktuerende motorisk funksjon, som er vanskelige å kontrollere med tradisjonell peroral medisinering. Vi presenterer vår erfaring med en ny behandlingsmetode – kontinuerlig levodopatilførsel gjennom duodenalsonde – og gir en oversikt over litteratur til støtte for metoden.

Metode. Vi tilbød pasienter med levodoparesponderende fremskreden Parkinsons sykdom den nye behandlingen på registreringsfritak. Etter testing med kontinuerlig nasoduodenal administrasjon av levodopa-/karbidopagel, med klinisk vurdering av behandlingseffekt og registrering av motorisk funksjon, ble permanent behandling gjennom duodenalsonde via perkutan endoskopisk gastroduodenostomi (PEG) iverksatt dersom det ble registrert signifikant bedret motorikk.

Resultat og fortolkning. Ni pasienter ble testet med kontinuerlig nasoduodenal administrasjon av levodopa. Fem får i dag permanent levodopatilførsel via PEG-sonde. Signifikant bedring av motorisk funksjon ble oppnådd hos de testede. Kvalitativ vurdering over en oppfølgingstid på inntil 2,5 år (gjennomsnitt 19,4 måneder) viser at effekten fortsatt er god og metoden sikker. Spesielt for dem som ikke kan få nevrokirurgisk behandling, er dette et godt alternativ. Sammenlikning av alternative behandlingsmetoder blir en viktig oppgave i fremtiden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Christofer Lundqvist

luch@uus.no
Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus
1474 Nordbyhagen
og
Ullevål universitetssykehus
og
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Trond Nystedt

Nevrologisk avdeling

Ola Reiertsen

Kirurgisk avdeling

Ragnvald Grotli

Radiologisk avdeling

Antonie Giæver Beiske

Nevrologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Parkinsons sykdom er en progredierende lidelse. I Norge er prevalensen 1/1 000 (1). Sykdommen er definert av de motoriske symptomene hypokinesi, rigiditet og tremor (2).

Tidlig i forløpet er effekten av og toleransen for medikamentell behandling god. Senere avtar effekten, og kan variere sterkt – avhengig av måltider og hvile. Ved overdosering oppstår dyskinesier. Når dosen blir redusert, kan pasienten bli underdosert og nesten ubevegelig. Det terapeutiske vinduet blir trangere, og pasienten svinger mellom de to ytterlighetene. Hallusinose, ortostatisme og smerter er også vanlige problemer, som medfører redusert livskvalitet (3).

Denne komplikasjonsfasen inntreffer ofte etter noen år. Årlig utvikler ca. 10% av pasientene fluktusjoner, etter ti år med behandling har nesten 100% dyskinesier (4).

I de siste ti år har man forsøkt å forbedre behandlingen ut fra to forskjellige tilnærminger. Den ene har vært å *forebygge* utvikling av komplikasjoner. Studier har vist at behandling med dopaminagonister kan utsette utviklingen av dyskinesier og fluktusjoner (5). Jevnt mulig levodopanivå i blodet virker også forebyggende (5). Den andre tilnærmingen har vært å *behandle* komplikasjonene ved å optimalisere det dopaminerge regime til jevnt mulig nivå i hjernen, med bruk av kombinasjoner av dopaminagonister, nedbrytningshemmere (COMT-hemmere) og hyppig dosering.

Utover dette finnes det i dag tre alternative behandlingsstrategier for denne pasientkategorien – nevrokirurgi (for pasienter under 70 år) og kontinuerlig pumpebasert behandling med dopaminagonisten apomorfin eller med

levodopa. Indikasjon for disse metodene er delvis overlappende. Sammenliknende studier foreligger ikke. Vi vil her beskrive metoden for kontinuerlig levodopaadministrasjon. De to andre nevnte metoder refereres kun summarisk.

Personer som er under 70 år og der det ikke er kontraindikasjoner for kirurgi, tilbys nevrokirurgisk behandling (deep brain stimulation, DBS). Dette er det som i dag er hyppigst anvendt og best dokumentert. Effekten er ofte god, men metoden er ikke aktuell for eldre pasienter og pasienter som har angst for et operativt inngrep i hjernen (5). De viktigste komplikasjonene er hjerneblødning (6), dysartri og psykiske bivirkninger som konfusjon og depresjon (7, 8). Ifølge Deuschl og medarbeidere er de fleste psykiske bivirkninger forbigående og delvis forårsaket av postoperativ reduksjon av levodopadosen (6).

Kontinuerlig subkutan behandling med dopaminagonisten apomorfin tilført via pumpe har vært hyppigere anvendt i våre naboland enn her i landet, hvor metoden ikke er registrert. Bivirkninger og problemer inkluderer psykiske bivirkninger av preparatet og inflammasjon, fibrose og misfarging ved innstikksstedet. Dette ses hos nesten alle etter en tid (9). Forverring over tid, målt ved nevropsykiatriske variabler, er ikke registrert ved denne metoden (10).

Kontinuerlig behandling med levodopa Shoulson og medarbeidere og Quinn og medarbeidere viste at kontinuerlig intravenøs infusjon med levodopa fikk fluktusjonene til nærmest å forsvinne hos pasienter med Parkinsons sykdom med uttalte på-av-fluktusjoner (11, 12). Subkutan behandling viste seg å være problematisk på grunn av den



Hovedbudskap

- Nevrokirurgi har lenge vært eneste behandlingstilbud i Norge for personer med komplisert Parkinsons sykdom med på-av-fluktusjoner
- Kontinuerlig intraduodenal levodopa-infusjon er et godt alternativ som også kan tilbys pasienter der nevrokirurgi ikke er aktuelt
- Hvorvidt metoden kan være førstevalg for en utvalgt gruppe pasienter som også kan tilbys nevrokirurgi, må vurderes ytterligere

kjemiske beskaffenheter til levodopa, og forsøk med intraduodenal infusjon ble iverksatt (13). Senere studier av både intravenøs og intraduodenal kontinuerlig behandling har bekreftet redusert fluktuasjonstendens og god bedring av dyskinesier (14).

Metoden for kontinuerlig intraduodenal administrasjon via pumpe er utviklet i Uppsala (15, 16). Medikamentet er en gel av levodopa/karbidopa i en suspensjon med karboksymetylcellulose som stabilisator. Sammenlikning med tradisjonell peroral levodopabehandling og medikamenter med langsom frigjøring (slow release) er gjennomført (15, 17, 18). Resultatene er vurdert åpent og delvis blindet via videobasert registrering og elektro-nisk bevegelsesregistrering.

I en randomisert kryssundersøkelse med 12 pasienter behandlet med henholdsvis orale depottabletter eller levodopa via nasoduodenal sonde i tre uker ble det påvist signifikant lavere variasjonskoeffisient av levodopa i plasma med kontinuerlig nasoduodenal behandling, signifikant økning av tiden med nær normal motorisk funksjon og en signifikant bedring av funksjon målt med en validert skala for alvorlighetsgrad av Parkinsons sykdom – Unified Parkinson Disease Rating Scale-skåre (UPDRS) (18). En nylig publisert, randomisert multisenterkryssundersøkelse bekrefter resultatene (19). Bivirkningene er de forventede, basert i tradisjonell levodopabehandling, men det er mindre motoriske fluktusjoner og psykiske bivirkninger. Livskvaliteten ble også bedre, målt med en validert skala.

Sikkerheten i behandlingen over tid er undersøkt i en retrospektiv journalbasert klinisk studie av alle pasienter behandlet med kontinuerlig intraduodenal levodopa fra 1991 til juni 2002. Til sammen er 216 pasientbehandlingsår dokumentert (også norske pasienter er inkludert). Bivirkningene var få (lavere enn ved utgangspunktet før oppstart av kontinuerlig levodopabehandling), og ingen var alvorlige. Hos 84% ble det angitt bedring vedrørende fluktusjoner, og ingen ble verre (Nyholm og medarbeider, upubliserte data).

Få av de behandlede pasientene har, etter 4–7 års evaluering, gått tilbake til peroral behandling. Årsaker til seponering har vært avtakende effekt/manglende bedring eller demensutvikling som har ført til problemer med å håndtere pumpen.

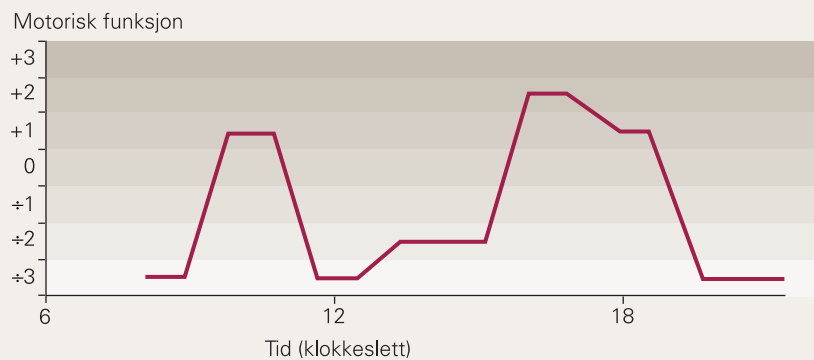
Metode

Kriterier for utvelgelse av pasienter

Henviste pasienter ble evaluert ved poliklinisk fremmøte. Utvelgelseskriteriene var:

- Sikker Parkinsons sykdom med levodopaeffekt og invalidiserende på-av-fluktusjoner
- Dårlig kontroll av tilstanden til tross for optimal peroral behandling
- Kognitivt velfungerende
- Ikke komorbid psykiatrisk sykdom
- Adekvat støtte fra pårørende/primærhelsetjeneste

Figur 1



Eksempel på på-av-registrering av peroralt behandlet pasient. Pasientens funksjon blir vurdert på en VAS-skala, der motorisk funksjon er vurdert fra 0 (nesten normal) til +3 ved overbevegelighet/ufrivillige bevegelser og til -3 ved underfunksjon/parkinsonisme. Fluktusjonene i løpet av dagen fremtrer tydelig

Pasientene blir informert om behandlingen. Andre behandlingsalternativer (spesielt nevrokirurgi) diskuteres, og man er åpen for pasientens egne ønsker. Det tas så en avgjørelse om å gå videre til nasoduodenal testing dersom det er indisert. Det innhentes alltid informert samtykke.

Nasoduodenal test

Pasientene innkalles til en ukes utprøving med nasoduodenalsonde. Uken legges opp som følger:

- Innkomststatus og inntakst blodprøver. Registrering av på-av-skjema (fig 1) i ett døgn med pasientens vanlige medisinering.
- Gjennomlysningsveiledet nedlegging av nasoduodenalsonde i samarbeid med radiolog
- Start av pumpen med levodopainfusjon. På-av-registrering i flere dager. Dosen optimaliseres. Informasjon og øvelser med pumpen
- Sonden fjernes, pasienten går tilbake til peroral medisinerings
- Sluttvurdering i samråd med lege/pasient
- Søknad om individuelt registreringsfritak (Duodopa er registrert i Norge fra oktober 2004) og refusjon av utgifter til fast behandling via trygdekontoret

Innlegging av sonde

Pasientene innkalles til et opphold på omtrent en uke. Uken er planlagt som den ovenfor beskrevne «nasoduodenalprøveuken», med den forskjell at det gjøres gastroskopi og nedlegging av PEG-sonde i stedet for nasoduodenalsonde. Innlegging av sonde gjøres under gastrokopisk kontroll. Jejunal kateter føres inn gjennom PEG-åpningen og trekkes ned til rett forbi Treitz' ligament. Nasoduodenalsonde respektivt innersonde til PEG-sonden er «bengmarksonder». Disse har en spiralformet ende som gjør at sonden, etter at den er i posisjon ved ligamentum Treitz og når mandrengen er fjernet, legger seg som en spiral rundt lumen i duodenum. Dermed beholder sonden sin posisjon i tynntarmen og har mindre tendens til å dra seg opp i ventrikkelen, slik tradisjonelle sonder ofte gjør. Dersom det likevel skjer, kan den via mandrengen vanligvis manipuleres tilbake med hjelp av gjennomlysning uten nytt operativ inngrep eller nedlegging av ny sonde.

Oppfølging og vurdering av pasientene

Pasientene får kontakt med et behandlingsteam bestående av sykepleier/hjelpepleier og lege. De tar kontakt direkte med teamet ved eventuelle problemer. Klinisk evaluering

Tabell 1 Pasientdata vedrørende pasienter testet med intraduodenal levodopainfusjon ved Akershus universitetssykehus

	Median (spredning)
Antall pasienter	9
Alder (år)	64 (62–79)
Debutalder (år)	13 (7–18)
Levodopa antall år	12 (7–15)
Levodopadosering (mg/d)	678 (500–1 050)
Antall Parkinson-medisiner (unntatt levodopa)	3
Parkinson-relatert funksjon i på-fase (UPDRS)	35 (23–45)
Funksjon i av-fase (UPDRS)	57 (42–66)
Hoehn & Yahr-stadium (på)	2,9 (2–4)
ADL-funksjon etter Schwab & England (%)	69 (30–90)

ring skjer under innleggelse og med på-av-registrering etter en, tre, seks og 12 måneder. Pasientene undersøkes nevrologisk, og generell nevrologisk status suppleres med vurdering av Parkinson-relatert funksjon med validerte skåringssystemer. Eventuelle behandlingskomplikasjoner vurderes, og dosejustering gjøres. Sentralt i evalueringen er utregning av hvor lenge pasienten er i god fase. Erfaringene, positive som negative, vedrørende behandlingen blir diskutert.

Resultater

Etter oppstart av behandlingen i 2002 er 11 pasienter med komplisert Parkinsons sykdom blitt vurdert. Alder og sykdomsrelaterte data ved vurderingen fremgår av tabell 1. To pasienter var over 70 år og på grunn av alderen ikke aktuelle for nevrokirurgisk behandling, de øvrige var yngre, men ønsket i første omgang ikke nevrokirurgisk behandling.

Ni pasienter ble testet med nasoduodenal levodopa, mens en ikke ønsket testing etter å ha mottatt informasjon og en ikke klarte å gjennomføre testen pga. angst. Av disse ble sju på basis av testing anbefalt permanent behandling via PEG-sonde. To valgte primært å takke nei til tilbudet fordi de i mellomtiden hadde fått tilbud om nevrokirurgisk behandling. Fem fikk altså innlagt sonde. Av disse har en etter eget ønske etterpå fått den fjernet. Av de to som fikk tilbud om nevrokirurgisk behandling, har en etterpå ønsket og fått kontinuerlig levodopa via PEG-sonde grunnet utilstrekkelig effekt og bivirkninger av den nevrokirurgiske behandlingen. Fem får fortsatt permanent levodopabehandling via sonden. Det viktigste kriteriet for å avgjøre om pasienten har effekt av behandlingen er forskjellen på god funksjon i på-av-registreringen. For hele den nasoduodenalt testede gruppen ble det en signifikant bedring fra 21 % til 43 % i prosentuell tid med god funksjon per døgn ($p = 0,009$). Pasientene som fikk kontinuerlig behandling, angav at de var mer stabile, at de hadde bedre muligheter til å klare hverdagslige gjøremål og jobb og at de fikk større selvstendighet. Det reduserte antall daglige medisintak ble fordelaktig fremhevet, mens pumpens størrelse og det at man alltid må ha den på seg, ble negativt bemerket. Kun noen få pasienter er hittil blitt fulgt lenge nok til at Parkinson-skårene kan sammenliknes. De to som har vært behandlet i over halvannet år, har begge fått bedre funksjonsskåreverdier (UPDRS (on)-skåre 33–24) og ADL-skåre (65–95 % selvstendig).

Diskusjon

Vår erfaring med behandling av pasienter med Parkinsons sykdom i komplikasjonsfasen er at kontinuerlig levodopainfusjon er et verdifullt behandlingsalternativ. Spesielt må det fremheves at flere av pasientene har vært skeptiske til nevrokirurgisk behandling eller av annen grunn ikke har kunnet tilbys nevrokirurgi. Tidligere var det eneste alter-

nativet til nevrokirurgi fortsatt peroral behandling, ofte med utilfredsstillende effekt. Det er svært viktig å utrede pasientene nøye med nasoduodenal testing for å se om funksjonen virkelig blir bedre før man går videre med innlegging av PEG-sonde. På denne måten har vi oppdaget at noen ikke er egnet for behandlingen. Pasientene vet også hva de kan forvente seg og kan være med på avgjørelsen på et langt bedre grunnlag før endelig behandling via PEG-sonde settes i verk.

Spesielt i de første svenske studiene hadde man en del problemer med den tekniske funksjon av infusjonspumpen, særlig med dislokasjon av duodenalsonden til ventrikelen. Etter at man skiftet til bengmarksonde, slik vi benytter, har man sett mindre av de nevnte vansker.

Intraduodenal kontinuerlig behandling med levodopa innebærer imidlertid store medikamentkostnader (Duodopa er nå i Norge registrert med en pris på ca. kr 1 000 per behandlingsdag). Vanskeligere å beregne er tilleggskostnader og utgifter relatert til teknisk hjelp, legebesøk, hjemmesykepleie, sykehjem, reisekostnader osv. Dersom pasienten blir mer selvhjulpne, blir også kostnadene til pleie mindre. Pasientens livskvalitet, som ofte er hovedproblemet ved komplisert Parkinsons sykdom, må ikke glemmes.

Konklusjon

Vi finner at intraduodenal administrasjon av levodopa har en plass blant behandlingsalternativene for pasienter med komplisert Parkinsons sykdom med invalidiserende fluktasjoner. Å finne behandlingsmetodens plass i relasjon til de andre beskrevne alternativer blir en viktig oppgave i fremtiden. Man kan ønske seg sammenliknende studier av alternative metoder, men slike foreligger ennå ikke. Spesielt må målet være å utarbeide kunnskapsbaserte seleksjonskriterier for de respektive behandlingsmetoder. Viktig er det også å vurdere den totale kostnad for behandlingen og å relatere denne utgiften til effekten på pasientens livskvalitet.

Manuskriptet ble godkjent 29.6. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: *Christofer Lundqvist har vært foreleser ved et møte arrangert av Neopharma, som produserer Duodopa. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.*

Litteratur

1. Tandberg E, Larsen JP, Nessler EG et al. The epidemiology of Parkinson's disease in the county of Rogaland, Norway. *Mov Disord* 1995; 10: 541–9.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–4.
3. Dodel RC, Berger K, Oertel WH. Health-related quality of life and healthcare utilisation in patients with Parkinson's disease: impact of motor fluctuations and dyskinesias. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1013–38.

4. Ahlskog JE, Muenter M.. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–58.
5. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: S56–S63.
6. Deuschl G, Wenzelburger R, Kopper F et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: a therapy approaching evidence-based standards. *J Neurol* 2003; 250 (suppl 1): I43–I6.
7. Lagrange E, Krack P, Moro E et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology* 2002; 59: 1976–8.
8. Herzog J, Volkmann J, Krack P et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1332–7.
9. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF et al. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci* 2001; 22: 93–4.
10. Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: 174–5.
11. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144–8.
12. Quinn N, Parkes JD, Marsden CD. Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology* 1984; 34: 1131–6.
13. Sage JI, Schuh L, Heikkilä RE et al. Continuous duodenal infusions of levodopa: plasma concentrations and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 36–44.
14. Schuh LA, Bennett JP jr. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. I. Continuous intravenous levodopa shifts dose response for production of dyskinesias but not for relief of parkinsonism in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1545–50.
15. Nilsson D, Hansson LE, Johansson K et al. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 175–83.
16. Bredberg E, Nilsson D, Johansson K et al. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 117–22.
17. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 343–8.
18. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 156–63.
19. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–23.