

Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom

Rekommendationer med tillhörande
kunskapsunderlag
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för *Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom*.

Socialstyrelsen vill tacka alla som med stort engagemang och expertkunskande har medverkat i arbetet med att ta fram kunskapsunderlag för dessa riktlinjer. För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av beprövad erfarenhet. För ett antal rekommendationer finns även ett hälsoekonomiskt underlag. Kunskapsunderlaget har inte blivit korrekturläst varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Läsanvisning.....	7
Multiprofessionellt teambaserat arbete, omvårdnad och rehabilitering vid Parkinsons sjukdom	9
Diagnostik och utredning vid Parkinsons sjukdom	102
Behandlingar vid Parkinsons sjukdom.....	159
Uppföljning vid Parkinsons sjukdom	404

Läsanvisning

Figuren nedan visar hur kunskapsunderlaget för ett tillstånds- och åtgärdspar är disponerat.

Rad: 1

Tillstånd: Schizofreni och schizofreniliknande tillstånd

Åtgärd: Behandling med antipsykotiska läkemedel

Rekommendation

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

Motivering till rekommendation

Vägfarande för rekommendationen är åtgärdens effekt på psykotiska symptom och den minskade dödligheten i självmord vid behandling med läkemedel jämfört med ingen läkemedelsbehandling.

Varför är tillståndet allvarligt?

En stor majoritet av de personer som har schizofrenisjukdom har stora funktionsnedsättningar, kognitiva svårigheter, en stor symtombelastning och ett stort behov av vård och stöd. Personer med schizofreni lever i genomsnitt 2-15 år kortare än befolkningen i övrigt.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd ger behandling med antipsykotiska läkemedel (SGA)

- bättre effekt i form av minskade totala symtom mätt med PANSS (positive and negative syndrome scale) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt underlag).

Resultat från pragmatiska studier:

Behandling med antipsykotiska läkemedel i jämförelse med ingen behandling minskar risken för total dödlighet vid schizofreni (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vilka studier ingår i granskningen?

Effekt på symtom: se sidan 24 samt sidan 99 och framåt i Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU:s) systematiska litteraturöversikt *Schizofreni. Läkemedelsbehandling, patientens delaktighet och vårdens organisation* [1].

Resultat från pragmatiska studier: se sidan 36 samt sidan 207 och framåt i SBU-rapporten.

Hälsoekonomisk bedömning

Hos personer med schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd är behandling med antipsykotiska läkemedel kostnadseffektiv jämfört med placebo (skattning).

Tillstånd och åtgärd

Radnummer:

Använd detta nummer för att hitta rätt när du växlar mellan olika dokument, såsom det vetenskapliga underlaget och tillstånds- och åtgärdslistan.

Rangordning: Skala från 1 till 10 där 1 är lika med högst prioritet och 10 är lägst.

Slutsatser
om åtgärdens effekter.

Evidensstyrka:
Exempelvis starkt vetenskapligt underlag.

Rad: G1b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom

Åtgärd: Tillgång till multidisciplinärt team

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tillgång till multidisciplinärt team till personer med Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

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

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ett multidisciplinärt och multiprofessionellt teambaserat arbetssätt gör att olika typer av funktionshinder eller funktionsnedsättningar kan identifieras och åtgärdas redan tidigt i sjukdomsförloppet. Både olika professioner och olika specialister inom samma profession kan behöva samarbeta i teamet kring patienten.

En central uppgift för teamet är att genom samordnade insatser ge en så allsidig bedömning och behandling som möjligt inom rimlig tid, det vill säga en personcentrerad vård och omsorg som fokuserar på hela personen, med sina unika behov, resurser och erfarenheter, och inte bara på sjukdomen.

Samordnade multiprofessionella/multidisciplinära insatser kan ske inom olika vårdnivåer i hälso- och sjukvården (både regional och kommunal hälso- och sjukvård) och kan innebära samordnade bedömningar av tillståndet, samordnade bedömningar i syfte att utgöra underlag för olika intyg, och som underlag för planering av kommande insatser som exempelvis rehabilitering eller multiprofessionell/multidisciplinär rehabilitering. I bedömningarna behöver hänsyn tas till grundsjukdomens svårighetsgrad, eventuell samsjuklighet, personens generella hälsotillstånd och ålder. Målsättningar behöver utgå från individens behov och önskemål. Ett hälsosamtal som erbjuds så tidigt som efter diagnostillfället kan bidra till planeringen av kommande insatser och är viktigt för att ge kunskap och stöd, till exempel för att främja hälsosamma levnadsvanor, stödjande behov av beteendeförändringar och ge kunskap om egenvård.

I de fall en person har behov av både vård- och omsorgsinsatser ska socialtjänsten och hälso- och sjukvården tillsammans upprätta en samordnad individuell plan SIP (2 kap. 7 § 2001:453, SoL, och 3 f § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), HSL), vilken utgör ett viktigt verktyg i samordningen av

personens olika insatser. Till exempel när personen är i avancerad sjukdomsfas och befinner sig på ett särskilt boende, behövs samverkan med personalen på boendet. Individen själv och eventuella närstående ska vara delaktiga i beslut när det gäller vård och omsorg.

Det finns många olika sätt att organisera teamets arbete och forskningen har än så länge inte kunnat visa vilket sätt som är bäst. Det är dock av stor vikt att teamets sammansättning och arbetsfördelning utgår från individens behov. Teamet kan till exempel bestå av arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut, kurator, logoped, neurolog eller andra läkare med fördjupad kunskap om rörelsestörningssjukdomar, psykolog, rehabiliteringsläkare, sjuksköterska och uroterapeut, samtliga med fördjupad kunskap om Parkinsons sjukdom. Detta innebär inte att alla professioner i teamet träffar personen; olika professioner konsulteras vid behov.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid Parkinsons sjukdom ger tillgång till ett multiprofessionellt/multidisciplinärt team patienten möjlighet att förbättra sin funktionsförmåga och en ökad självskattad hälsa.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag till evidensgraderade slutsatser avseende att bedöma effekten av multiprofessionellt/multidisciplinärt teamomhändertagande på självskattad hälsa, funktionsförmåga, livskvalitet eller tillfredsställelse med vården för personer med Parkinsons sjukdom. Det finns en oklarhet mellan inkluderade studier (systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier) avseende själva åtgärdens innehåll. Referenserna visar studier på både MS och Parkinsons sjukdom av relevans för frågeställningen [1-4].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av Parkinsons sjukdom har tagit ställning till följande:

Vid Parkinsons sjukdom ger tillgång till ett multiprofessionellt/multidisciplinärt team patienten möjlighet att förbättra sin funktionsförmåga och en ökad självskattad hälsa.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Väljorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånd- och åtgärdspar.

Referenser

1. Prizer LP, Browner N. The integrative care of Parkinson's disease: a systematic review. J Parkinsons Dis. 2012; 2(2):79-86.
2. van der Marck MA, Bloem BR, Borm GF, Overeem S, Munneke M, Guttman M. Effectiveness of multidisciplinary care for Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. Mov Disord. 2013; 28(5):605-11.
3. Jansen DE, Krol B, Groothoff JW, Post D. Evaluation of a transmural care model for multiple sclerosis patients. J Neurosci Nurs. 2006; 38(5):384-9.
4. Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AM, Gasperini C, Ristori G, Palmisano L, et al. Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73(3):250-5.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-13
Ämne: MS/PD - "Multidisciplinär omhändertagande av MS- resp PD
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr Termtyp *) Söktermer

Multidisciplinärt omhändertagande av MS

- | | | |
|----|-------------|--|
| 1. | MeSH | "Multiple Sclerosis"[Mesh] |
| 2. | FT/TIAB, OT | multiple scleros*[tiab] OR multiple sclerosis*[ot] |
| 3. | | 1 OR 2 |
| 4. | MeSH | "Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Patient Care Team"[Mesh:NoExp] OR "Interprofessional Relations"[Mesh:NoExp] |
| 5. | FT/TIAB | (integrated care[tiab] OR transmural[tiab] OR care team*[tiab] OR consult team*[tiab] OR consultant team*[tiab] OR consultation team*[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR interprofessional[tiab] OR multidisciplinary[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR multiple sclerosis unit*[tiab] OR MS unit*[tiab] OR MS team*[tiab] OR team-work*[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR treatment team[tiab] OR (neuro[tj] AND team*[tj]) OR (neurolog*[ti] AND team[tj]) OR neurologic team[tiab] OR neurological team[tiab] OR neuro team[tiab]) |
| 6. | | 4 OR 5 |
| 7. | | 3 AND 6 |

8. 7 AND Filters: Publication date from 2011/01/01;
English

Multidisciplinärt omhändertagande av PD

9. MeSH "Parkinson Disease"[MeSH]
10. FT/TIAB, OT parkinsons[tiab] OR parkinson's[tiab] OR
parkinson[tiab] OR parkinsons[ot] OR parkinson's[ot]
OR parkinson[ot]
11. 9 OR 10
12. FT/TIAB (integrated care[tiab] OR transmural[tiab] OR care
team*[tiab] OR consult team*[tiab] OR consultant
team*[tiab] OR consultation team*[tiab] OR
interdisciplinary[tiab] OR interprofessional[tiab] OR
multidisciplinary[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR
PD unit*[tiab] OR PD team*[tiab] OR team-
work*[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR treatment
team[tiab] OR (neuro[ti] AND team*[ti]) OR
(neurolog*[ti] AND team[ti]) OR neurologic
team[tiab] OR neurological team[tiab] OR neuro
team[tiab])
13. 4 OR 12
14. 11 AND 13
15. 14 AND Filters activated: Systematic Reviews,
Publication date from 2005/01/01, English
16. 14 AND Filters activated: Randomized Controlled
Trial, Publication date from 2005/01/01, English
17. 14 AND Filters activated: Publication date from
2005/01/01, English

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-17

Ämne: MS/PD - "Multidisciplinär omhändertagande av MS- resp PD

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr Termtyp *) Söktermer

Multidisciplinärt omhändertagande av MS

1. MeSH MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2. FT/TI, AB, KW multiple next scleros*:ti,ab,kw
3. 1 OR 2
4. MeSH MeSH descriptor: [Interdisciplinary Communication]
explode all trees
5. MeSH MeSH descriptor: [Patient Care Team] this term only
6. MeSH MeSH descriptor: [Interprofessional Relations] this
term only
7. FT/TI, AB, KW "integrated care" or transmural or care next team* or
consult* next team* or interdisciplinary or interprofes-
sional or multidisciplinary or multiprofessional or "mul-
tiple sclerosis" next unit* or MS next unit* or MS next

- team* or team next work* or transdisciplinary or
 "treatment team" or "neurologic team" or "neurological team" or "neuro team":ti,ab,kw or neuro* and team*:ti
8. 4 OR 5 OR 6 OR 7
9. 3 AND 8

Publication Year from 2011 to 2015

Multidisciplinärt omhändertagande av PD

10. MeSH MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
11. FT/TI, AB, KW parkinsons or parkinson's or parkinson:ti,ab,kw
12. 10 OR 11
13. FT/TI, AB, KW "integrated care" or transmural OR care next team* or consult next team* or consultant next team* or consultation next team* or interdisciplinary or interprofessional or multidisciplinary or multiprofessional or PD next unit* or "PD team" or team next work* or transdisciplinary or "treatment team" or "neurological team" or "neuro team" or "neurologic team":ti,ab,kw or neuro* and team*:ti
14. 4 OR 5 OR 6 OR 13
15. 12 AND 14
16. 11 AND 13

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials. De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har reviderats.

Rad: G2

Tillstånd: MS och Parkinsons sjukdom

Åtgärd: MS-skola och Parkinsonskola

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda MS-skola och Parkinsonskola till personer med MS och Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Traditionella skolor för att utbilda grupper av patienter har liten effekt på självrapporterad hälsa.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Syftet med MS- respektive Parkinsonskola är att öka patientens kunskap om diagnosen/sjukdomen, dess symtom och behandlingsmöjligheter, samt att lära ut strategier för att kunna vara fortsatt självständig och aktiv. Skolan bidrar därmed till förmågan att hantera och bemästra funktionshinder i vardagen. Även närstående kan med fördel delta.

MS och Parkinson medför över tid inte sällan en ökad förekomst av livsstilrelaterade riskfaktorer såsom otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor. Därtill kommer en ökad sårbarhet för negativa konsekvenser av tobaks-, alkohol- och drogbruk, liksom ökad sårbarhet för biverkningar av vissa läkemedel (särskilt vid polyfarmaci). Följaktligen är en viktig komponent i pedagogiken att stödja patienter att förändra ohälsosamma levnadsvanor.

En MS-skola kan genomföras i form av fysiska eller digitala träffar i grupp, till exempel under ett par timmar per vecka under ett par månader, alternativt koncentrerat till ett eller ett par undervisningstillfällen. Skolan leds oftast av hälso- och sjukvårdspersonal, men kan även involvera personer med MS som kan agera förebilder. Innehållet omfattar allmän information om sjukdomen och dess behandling, bemästrande av vanliga fysiska och mentala besvär (till exempel sömnstörning, fatigue, smärta, depression), avslappning, anpassning, träning och fysisk aktivitet, livsstil och levnadsvanor, stresshantering, nutrition, egenvård och kommunikation.

Parkinsonskolan kan vara teoretisk förankrad, baserad i kognitiv beteendeterapi (KBT) och psykosocialt inriktad, eller traditionellt kliniskt baserad undervisning. Den KBT-baserade Parkinsonskolan (benämnd ”nationella parkinsonskolan”) leds av en till två personer (sjuksköterska och/eller olika hälsoprofessioner) som genomgått en förberedande träning. Upplägget inkluderar tema såsom självkännedom, stress, oro och nedstämdhet, kommunikation och meningsfulla aktiviteter och ”mitt liv med Parkinsons sjukdom”. Den traditionellt kliniskt baserade undervisningen omfattar vanligtvis allmän

information i föreläsningsform om sjukdomen och dess behandling, hjälpmedel och ADL, mobilitet, diet, coping och anpassning, tal, sväljning, oral hygien, och socialt stöd. Även här är syftet att öka personens förmåga till att hantera sin vardag och att befrämja hälsosamt beteende.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS har MS-skola jämfört med sedvanligt omhändertagande utan MS-skola eller annan patientinformation:

- viss (troligen övergående) förbättring motsvarande en absolut effekt på 0,16 avseende självrapporterad hälsa under 6 månader mätt med "Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis" skalan (HAQUAMS 0-5, ett instrument för att mäta sjukdomsspecifik påverkan på livskvalitet) (begränsat vetenskapligt underlag).
- en absolut effekt motsvarande 27–38 procentenheter på patienters förmåga till beslutsfattande och informerade val avseende sin vård och behandling upp till 2 år (begränsat vetenskapligt underlag).
- ingen effekt på depressionssymtom upp till 1 år (måttligt starkt vetenskapligt underlag).
- en liten effekt på ångestsymtom motsvarande 2,0 poäng mätt med "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS, 0-21) upp till 1 år (begränsat vetenskapligt underlag).
- en reduktion med 14,27 poäng på FERUS skalan upp till 1 år (instrument för att mäta självtillit/egenvårdsförmåga) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget av MS-skola är begränsat och de rapporterade effekterna är små och osäkra.

Vid Parkinsons sjukdom har Parkinsonskola jämfört med sedvanligt omhändertagande utan Parkinsonskola:

- ingen effekt på psykosocial börda en vecka efter avslutad Parkinsonskola (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på depressiva symtom (begränsat vetenskapligt underlag)

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av Parkinsonskola på självrapporterad hälsa, psykosociala behov samt läkemedelsbehov vid Parkinsons sjukdom. Effekterna av Parkinsonskola är möjligen kliniskt relevanta även om de generellt varit små, osäkra och svåra att dokumentera i studier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen av effekterna av MS-skola ingår 4 studier, varav 1 är en systematisk översikt (omfattande 4 RCT avseende patientundervisning)[1], 1 randomiserad kontrollerad studie[2], 1 kontrollerad studie [3] och 1 observationsstudie [4]. Slutsatserna baseras på 474 personer för självrapporterad hälsa, 342 personer för patienters förmåga till beslutsfattande och informerade val avseende sin vård och behandling, 365 personer för dess effekt på depressionssymtom, 365 personer för ångestsymtom, och 173 personer för MS-skolans effekt på självtillit och egenvårdsförmåga. De granskade studierna begränsas av avsevärd heterogenitet avseende såväl upplägg, utfallsmått som redovisning och analys av data, vilket avsevärt försvårar möjligheten att jämföra och kvantitativt sammanväga resultaten. Speciellt notabelt är oklarheter avseende de valda utfallsmåtternas relevans, validitet och responsivitet som mått på respektive utfall efter patientundervisning vid MS. Uppföljningstiden har varierat mellan 1,5 månad upp till 2 år.

I granskningen av effekterna av PD-skola ingår 4 studier [5-8], varav 1 är en randomiserad kontrollerad studie, 1 är en kontrollerad studie och 2 är observationsstudier. Slutsatserna baseras på 363 personer för självrapporterad hälsa, 212 personer för psykosocial börda, 61 personer för psykosociala behov och 61 personer för depressiva symtom.. Möjligheten att förbättra aspekter såsom upplevd hälsa och upplevd börda i relation till sjukdomen och dess behandling får anses av stor vikt. Dock begränsas de granskade studierna av kort uppföljningstid, heterogenitet avseende undervisningen, utfallsmått och redovisning och analys av data, vilket avsevärt försvårar möjligheten till kvantitativ sammanvägning av resultaten. Speciellt notabelt är oklarheter avseende de valda utfallsmåtternas relevans, validitet och responsivitet som mått på respektive utfall efter patientundervisning vid Parkinsons sjukdom. Befintliga data talar för att teoretiskt förankrad KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola har fördelar jämfört med traditionell kliniskt baserad Parkinsonskola. Möjligen kan de komplettera varandra. Uppföljningstiden har varierat från direkt efter avslutad Parkinsonskola och upp till 6 månader.

Saknas någon information i studierna?

Ja. För MS-skola saknas information om vårdbehov, patienttillfredsställelse, livskvalitet och hälsoekonomiska aspekter. För Parkinsonsskola saknas information om patienttillfredsställelse, livskvalitet och hälsoekonomiska aspekter.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånd- och åtgärdspar.

Referenser

1. Kopke, S, Solari, A, Khan, F, Heesen, C, Giordano, A. Information provision for people with multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2014; 4:CD008757.
2. Barlow, J, Turner, A, Edwards, R, Gilchrist, M. A randomised controlled trial of lay-led self-management for people with multiple sclerosis. Patient Educ Couns. 2009; 77(1):81-9.
3. Feicke, J, Sporhase, U, Kohler, J, Busch, C, Wirtz, M. A multicenter, prospective, quasi-experimental evaluation study of a patient education program to foster multiple sclerosis self-management competencies. Patient Educ Couns. 2014; 97(3):361-9.
4. Sahebalzamani, M, Zamiri, M, Rashvand, F. The effects of self-care training on quality of life in patients with multiple sclerosis. Iran J Nurs Midwifery Res. 2012; 17(1):7-11.
5. A'Campo, LE, Wekking, EM, Spliethoff-Kamminga, NG, Le Cessie, S, Roos, RA. The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers. Parkinsonism Relat Disord. 2010; 16(2):89-95.
6. Lindskov, S, Westergren, A, Hagell, P. A controlled trial of an educational programme for people with Parkinson's disease. J Clin Nurs. 2007; 16(11C):368-76.
7. Macht, M, Gerlich, C, Ellgring, H, Schrader, M, Rusinol, AB, Crespo, M, et al. Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. Patient Educ Couns. 2007; 65(2):245-52.
8. A'Campo, LE, Spliethoff-Kamminga, NG, Roos, RA. An evaluation of the patient education programme for Parkinson's disease in clinical practice. International journal of clinical practice. 2011; 65(11):1173-9.

Tabellering av inkluderade studier för MS-skola

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Beluttsfattande	Depression	Ångest	Självförmåga	Kommentar
[1]	Köpke et al. 2014	SÖ, sökt till juni 2013 4 RCT n=457	457 personer med MS i Tyskland (2 RCT; n=342), Belgien (1 RCT; n=51) och Storbritannien (1 RCT; n=64) 63-82% kvinnor, medelålder 37-46 (SD 7-10) år.	K: Sedvanlig vård (1 RCT) eller annan info/undervisning (3 RCT) I: MS-skola i grupp, 4 h (2 RCT), 2 h/vecka i 4 veckor (1 RCT), 3 h/vecka i 8 veckor (1 RCT) med teman: Allmänt om MS (2 RCT), Läkemedel (3 RCT), Annan terapi (3 RCT), Sömn/träning/avslappning/anpassning (1 RCT), Träning & fysisk aktivitet (1 RCT), Livsstil & fatigue (1 RCT), Stresshantering (1 RCT), Nutrition (1 RCT), Egenvård (1 RCT)	Fysisk hälsa (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: +2,8 (SD 19,3) I: +8,1 (SD 14,8) P=0,03. Mental hälsa (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -8,6 (SD 13,0) I: +5,7 (SD 22,9) P<0,01. Allmän hälsa (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre):	Patienter aktiva i beslutsfattande 2 år efter MS-skola (1 RCT): K: 74 beslut (42%) I: 93 beslut (69%) Skillnad (I-K): 27% (95%CI, 16%, 37%); P<0,001. Patienter aktiva i beslutsfattande 1 år efter MS-skola (1 RCT): K: 70 beslut (??%) I: 72 beslut (??%) Skillnad (I-K): ??% (??%CI, ??%, ??%); P>0,05. Informerade val (Multidimensional Measure of Informed Choice) 1 år efter MS-skola (1 RCT): K: 18 (20,2%) I: 50 (58,8%) Skillnad (I-K): 38,6% (95%CI,	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre; 1 RCT): Ej signifikant	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre; 1 RCT): Ej signifikant		Endast narrativ review (ingen meta-analys) pga heterogenitet bland studier. Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade Dessutom effekter avseende kunskap om MS (1 RCT); minskat antal besök & telefonsamtal till läkare (1 RCT) medan ingen effekt avseende användning av sjukvårdsresurser rapporterades i 1 RCT. Inga effekter avseende funktionshinder (disability; 2 RCT), självförmåga (1 RCT), tillfredsställelse

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Belutsfattande	Depression	Ångest	Självtröst/Egenvårdsförmåga	Kommentar
					K: -1,2 (SD 18,0) I: +10,1 (SD ?) P<0,01. Fysisk rollfunktion, Smärta, Social funktion, Vitalitet, Emotionell rollfunktion (SF-36; 0-100; 100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 8 v efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: ? (SD ?) I: ? (SD ?) P>0,05. HAQUAMS total score (1-5; 5=bättre; 2 RCT): Förändring sedan baseline vid 1 respektive 2 år efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: ? (SD ?) I: ? (SD ?) P>0,05. Mental hälsa (MHI; 0-100;	24,1%, 53,1); OR, 0,18 (95%CI, 0,09, 0,35) P<0,001.				med informationen (2 RCT).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Belutsfattande	Depression	Ångest	Självförmåga	Kommentar
					100=bättre; 1 RCT): Förändring sedan baseline vid 1 år efter MS-skola; pos/neg förändring = bättre/sämre): K: ? (SD 185,0) I: ? (SD ?) P>0,05.					
[2]	Barlow et al. 2009	RCT, n=105 (4 mån), 75 (12 mån) (142 randomiserade)	Personer med MS i Storbritannien 101 kvinnor, medelålder/grupp 48.2-50.7 (SD 10.1-11.7) år, medelsjukdomsduration/grupp 9.6-12.1 (SD 7.4-8.3) år.	K: Sedvanlig vård (väntelista) I: Generisk egenvård-skola i grupp, 2 h/vecka i 6 veckor med teman: Egenvårdsprinciper, Träning, Hantering av smärta & fatigue, Avslappning, Depression, Nutrition, Kommunikation med familj & hälso-/sjukvårdspersonal, Problemlösning, Målformulering.	Fysisk hälsa (MSIS-29; 0-100; 100=sämre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: +3,3 (99%CI: -1,1, 7,8; ES: -0,13) I: -3,3 (99%CI: -7,3; 0,7; ES: 0,12) P=0,005 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: +1,2 (99%CI: -4,4; 6,8) I: +1,9 (99%CI: -3,1; 6,9)		Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: +/-0.0 (99%CI: -0,8, 0,8; ES: -0,01) I: -0,9 (99%CI: -1,6, 0,1; ES: 0,21) P=0,051	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -0,2 (99%CI: -1,2, 0,7; ES: 0,05) I: -0,7 (99%CI: -1,6, 0,1; ES: 0,16) P=0,331	Självförmåga för egenvård (10-70; 70=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = bättre/ sämre): K: -1,0 (99%CI: -4,2, 2,3; ES: -0,08) I: +3,4 (99%CI: 0,6, 6,5; ES: 0,30) P=0,009 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring =	Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade Därutöver inga effekter avseende smärta, fatigue, kommunikation med läkare, kognitiv symtomhantering (P=0.140-0.953).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Belutsfattande	Depression	Ångest	Självförmåga/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
					P=0,632 Psykisk hälsa (MSIS-29; 0-100; 100=sämre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -2,3 (99%CI: -9,0; 4,4; ES: 0,10) I: -5,9 (99%CI: -12,2; 0,4; ES: 0,25) P=0,324 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -1,1 (99%CI: -8,9; 6,8) I: +1,0 (99%CI: -5,9; 7,7) P=0,065		Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -0,4 (99%CI: -1,3, 0,5) I: +0,6 (99%CI: -0,2, 1,5) P=0,368	Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = sämre/ bättre): K: -0,4 (99%CI: -1,4, 0,6) I: +0,2 (99%CI: -0,8, 1,2) P=0,800	bättre/ sämre): K: +0,5 (99%CI: -3,4, 4,4) I: +0,5 (99%CI: -2,8, 3,8) P=0,132 Självförmåga för MS (Liverpool Self-Efficacy Scale; 11-44; 44=bättre): Förändring sedan baseline vid 4 mån efter skola; pos/neg förändring = bättre/ sämre): K: -0,4 (99%CI: -1,6, 0,9; ES: -0,07) I: +0,9 (99%CI: -0,2, 2,1; ES: 0,16) P=0,049 Förändring sedan 4 mån vid 12 mån efter skola; pos/neg förändring = bättre/ sämre):	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Belutsfattande	Depression	Ångest	Självförmåga/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
									K: -0,5 (99%CI: -2,7, 1,7) I: -1,0 (99%CI: -2,9, 0,9) P=0,161	
[3]	Felcke et al. 2014	CT, n=68 (direkt efter), 64 (6 mån) (75 rekryterade)	Personer med MS sedan <5 år i Tyskland 50 kvinnor, medelålder/grupp 37,12-41,94 (SD 7,83-11,71) år, medelsjukdomsduration/grupp 0,97-1,64 (SD 1,11-1,45) år.	K: Broschyrer med information motsvarande den i MS-skolan. I: Egenvårdsskola i grupp, 90 min/vecka i 5 veckor med teman: Leva med MS, Epidemiologi, Basalt om MS, Diagnostik, Behandling, Prognos, Psykosociala aspekter.	HAQUAMS total score (1-5; 5=bättre): K: Baseline 1,80 (0,52), direkt efter 1,95 (0,58), 6 mån 2,0 (0,67) I: Baseline 1,86 (0,55), direkt efter 1,88 (0,63), 6 mån 1,84 (0,57) Gruppskillnad (repeated measures ANCOVA): P=0,007 (ES/partial eta squared, 0,12).		Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): K: Baseline 4,55 (4,27), direkt efter 4,67 (4,34), 6 mån 5,21 (4,23) I: Baseline 3,77 (3,01), direkt efter 3,52 (3,14), 6 mån 3,16 (2,41) Gruppskillnad över tid (repeated measures ANCOVA): P=0,053 (ES/partial eta squared, 0,063).	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; 0-21; 0=bättre): K: Baseline 6,33 (4,34), direkt efter 7,45 (4,68), 6 mån 7,39 (5,25) I: Baseline 6,16 (4,21), direkt efter 5,06 (3,71), 6 mån 5,39 (3,05) Gruppskillnad över tid (repeated measures ANCOVA): P=0,001 (ES/partial eta squared, 0,193).	Egenvårdsförmåga (FERUS; högre poäng=bättre): K: Baseline 157,82 (28,72), direkt efter 151,06 (26,18), 6 mån 152,28 (28,50) I: Baseline 162,16 (25,01), direkt efter 164,13 (24,72), 6 mån 166,55 (22,82) Gruppskillnad över tid (repeated measures ANCOVA): P<0,001 (ES/partial eta squared, 0,194).	Därutöver inga effekter avseende kunskap om MS (P=0,633; ES/partial eta squared, 0,004).

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Belustfattande	Depression	Ångest	Självförmåga/ Egenvårdsförmåga	Kommentar
[4]	Sah eba lza ma ni et al. 2012	Single-group, pretest-posttest n=50 (53 selektade)	Personer med MS i Iran ? kvinnor, ålder "flirtalet mellan 20-30 år", sjukdomsduration 1-5 år hos 50% >5 år hos 50%.	K: -- I: Egenvård-skola i grupp, 6 träffar å minst 50 minuter under 3 månader med teman: Allmänt om MS, Egenvård avseende mobilitet, fysiska och emotionella/psykologiska symtom.	Fysisk hälsa (MSQOL-54; 0-100; 100=bättre): K: -- I: Baseline 65,21 (10,27), 45 dagar efter 65,53 (10,1) Medelskillnad: 0,32; P=0,004 (?). Emotionell/psykisk hälsa (MSQOL-54; 0-100; 100=bättre): K: -- I: Baseline 59,80 (16,99), 45 dagar efter 63,88 (16,29) Medelskillnad: 4,08; P=0,001 (?).					

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

HAQUAMS = Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis

SF-36 = The Short Form (36) Health Survey is a 36-item, patient-reported survey of patient health

FERUS = Egenvårdsförmåga

MSQOL = multidimensional health-related quality of life measure

Summering av effekt och evidensstyrka för MS-skola

Effektått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (samanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
-----------	--	-------------------------------	---------------------------	---	--	---	-----------

Självrapporterad hälsa (SF-36, 0-100)	64 (1) #1				Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Självrapporterad hälsa (HAQUAMS, 1-5)	410 (3) #1 #3	2,0	0,16	0,08	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Baserat på 1 studie (#3), effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering
Beslutsfattande (patienter aktiva)	342 (2) #1	42 procentenheter	27 procentenheter	OR, 3,53 (95%CI, 2,18, 5,70)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Baserat på 1 studie (n=150; #1), effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering men rapporterat som ingen skillnad mellan grupper
Beslutsfattande (informerade val)	192 (1) #1	20,2 procentenheter	38,6 procentenheter	OR, 0,18 (95%CI, 0,09, 0,35)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	
Depression (HADS, 0-21)	365 (3) #1 #2 #3	5,21	2,05	0,39	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering men rapporterat som ingen skillnad mellan grupper
Ångest (HADS, 0-21)	365 (3) #1 #2 #3	7,39	2,0	0,27	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Effektmått kan ej beräknas i övrigt pga otillräcklig rapportering men rapporterat som ingen skillnad mellan grupper
Egenvårdsförmåga (FERUS)	68 (1) #3	152,28	-14,27	-0,09	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	

Tabellering av inkluderade studier för PD-skola

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Depression	Vårdbehov	Kommentar
[5]	A'Cam po et al. 2010	RCT, n=61 (64 randomiserade)	Personer med Parkinsons sjukdom i Nederländerna utan svårare psykiatriska problem 35 män, medelålder/grupp 64,2-65,5 (SD 9,1-8,9) år, medelsjukdomsduration/grupp 5,5-6 (SD 4,4-5,3) år.	K: Sedvanlig vård (n=29/29 randomiserade) I: KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsoinformation, Stresshantering, Hantering av depression/ångest, Social förmåga, Socialt stöd (n=32/35 randomiserade)	PDQ-39 summary index (0-100; 100=sämre). Förändring sedan baseline vid 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -1,79 (6,73) I: 3,07 (7,81) Medelskillnad (I-K): 4,86 (95%CI, 0,98, 8,73); P=0,015.	BELA-P-k/bothered by (0-76, 76=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: 0,59 (6,05) I: 2,32 (5,27) Medelskillnad (I-K): 1,74 (95%CI, -1,27, 4,74); P=0,252.	BELA-P-k/need for help (0-76, 76=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -0,36 (7,61) I: 1,68 (7,56) Medelskillnad (I-K): 2,04 (95%CI, -2,0, 6,06); P=0,316.	Self-rating Depression Scale (Zung, 25-100; 100=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -1,55 (6,73) I: 1,96 (6,51) Medelskillnad (I-K): 3,51 (95%CI, 0, 7,02); P=0,050.		Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade
[6]	Lindskov et al. 2007	CT, n=96 (97 inkluderade)	Personer med Parkinsons sjukdom i Sverige utan påtaglig kognitiv svikt 53 män, medelålder/grupp 69,3-72,0 (SD 8,4-7,6) år, mediansjukdomsduration/grupp 4,5-4 (min-max 0-25/0-24) år.	K: Sedvanlig vård (på väntelista till Parkinsonskola) (n=48/48 inkluderade) I: Parkinsonskola i grupp 2 timmar/vecka i 6 veckor med teman: Allmänt om PS (symtom, förlopp etc), Medicinsk/kirurgisk behandling, Hjälpmedel/ADL, Mobilitet, Diet, Coping/anpassning, Tal/sväljning, Oral hygien, Socialt stöd (n=48/49 inkluderade)	Fysisk hälsa (SF-12; högre poäng=bättre): K: Baseline 35,6 (9,8), 4 v 33,3 (10,0) I: Baseline 36,2 (10,6), 4 v 34,2 (11,5) Förändring (baseline-4 v; pos/neg förändring = sämre/bättre): K: 1,5 (95%CI, -2,0, 5,0) I: 2,0 (95%CI, -1,8, 5,8)				Dopaminergt läkemedelsbehov (levodopa-ekvivalenter, mg/dygn): K: Baseline 473,5 (247,6), 4 v 488,4 (243,6) I: Baseline 569,5 (333,2), 4 v 573,3 (331,4) Förändring (pos/neg förändring = dosökning/dossökning): K: 14,9 (95%CI, 4,1; 25,7); P=0,015	

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Depression	Vårdbehov	Kommentar
					P=0,393. Mental hälsa (SF-12; högre poäng=bättre): K: Baseline 43,4 (10,4), 4 v 43,7 (11,6) I: Baseline 47,5 (10,9), 4 v 47,3 (11,6) Förändring (baseline-4 v; pos/neg förändring = sämre/bättre): K: 1,1 (95%CI, -2,4; 4,6) I: 2,5 (95%CI, -1,0; 5,9) P=0,361.				I: 3,8 (95%CI, -5,7; 13,2); P=0,887. Jämförelse av förändring mellan grupperna: P=0,062.	
[7]	Macht et al. 2007	Single-group, pretest-posttest n=151 (161 rekryterade)	Personer med Parkinsons sjukdom i Estland, Finland, Tyskland, Italien, Nederländerna, Spanien och Storbritannien 90 män, medelålder 64.4 (SD 9.2) år,	K: -- I: KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Hantering av depression/ångest, Social förmåga, Socialt stöd	PDQ-39 summary index (0-100; 100=sämre). K: -- I: Baseline 30,8 (16,2), direkt efter 30,7 (7,7) Medelskillnad: 0,1; ns.	BELA-P-k/bothered by (0-76, 76=sämre). K: -- I: Baseline 26,7 (15,6), direkt efter 21,0 (14,7) Medelskillnad: 2.7; P<0,001.		Self-rating Depression Scale (Zung, 25-100; 100=sämre). K: -- I: Baseline 42,4 (8,6), direkt efter 42,7 (10,6) Medelskillnad: -0,3; ns.		

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Självrapporterad hälsa	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Depression	Vårdbehov	Kommentar
[8]	A'Campo et al. 2011	Single-group, pretest-posttest n=55	Personer med Parkinsons sjukdom i Nederländerna 37 män, medelålder 68,0 (SD 11.1) år, mediansjukdomsduration 8,6 (6,7) år.	K: --(jämförelse sker med RCT-data från A'Campo et al. 2010) I: KBT-baserad psykosocialt psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Hantering av depression/ångest, Social förmåga, Socialt stöd	PDQ-39 summary index (0-100; 100=sämrre). K: -- I: Baseline 37,9 (13,4), 1 vecka efter avslutad skola 34,2 (13,1), 6 mån efter avslutad skola 36,8 (13,0) Jämförelse över tid: P=0,045 Jämförelse vs RCT (1v efter skola): vs K(RCT): P=0,011 vs I (RCT): P=0,751					Replikation av RCT (A'Campo et al. 2010) med extended uppföljning till 6 mån

PDQ-39 = the long form Parkinson's Disease Questionnaire, with 8 discrete scales

SF-12 = the short form of SF-36 (physical and mental component summary scales)

BELA-P = a questionnaire for measuring psychosocial problems and need for help in Parkinson's disease

PEPP = Patient Education Program Parkinson

Zung, 25-100 = Self-rating Depression Scale

Summering av effekt och evidensstyrka för PD-skola

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (samanställning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Självrapporterad hälsa (PDQ-39, 0-100)	267 (3) #1 #3 #4				Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka (sammansättning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Självrapporterad hälsa (Fysisk hälsa; SF-12)	96 (1) #2	33,3	-0,9	-0,03	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision	
Självrapporterad hälsa (Mental hälsa; SF-12)	96 (1) #2	43,7	-3,6	-0,08	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	
Psykosocial börda (BELA-P-k; 0-76)	212 (2) #1 #3		1,74		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#1); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Psykosociala behov; (BELA-P-k; 0-76)	61 (1) #1		2,04		Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#1); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Depression (Zung, 25-100)	61 (1) #1		3,51		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Vårdbehov (levodopa-ekvivalenter, mg/dygn)	96 (1) #2	488,4	-84,9	-0,17	Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-16

Ämne: MS/PD – MS- resp PD-skola (G rad 2)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
5.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Consumer Health Information"[Mesh] OR "Patient Education as Topic"[MeSH] OR "Directive Counseling"[MeSH] OR "Counseling"[MeSH:NoExp]
8.	FT	patient education*[tiab] OR education program*[tiab] OR group education*[tiab] OR self-manag*[tiab] OR self care[tiab] OR educational program*[tiab] OR patient education*[ot] OR education program*[ot] OR group education*[ot] OR self-manag*[ot] OR self care[ot] OR educational program*[ot]
9.		7. OR 8.
10.		(3. OR 6.) AND 9.
11.		10. AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial
14.	SB	11. NOT medline[sb]

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) SB = PubMeds filter för: - systematiska översikter (systematic[sb]) - alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]) FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-16

Ämne: MS/PD – MS- resp PD-skola (G rad 2)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Consumer Health Information] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Directive Counseling] explode all trees
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Counseling] this term only
13.	FT/TI, AB, KW	"patient education*" or "education program*" or "group education*" or "self-manag*" or "self care" or "educational program*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
14.		9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13.
15.		(5. OR 8.) AND 14.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT/TI, AB, KW = Fritext-term/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **)CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har reviderats.

Rad: G4

Tillstånd: Parkinsons sjukdom

Åtgärd: Parkinsonskola för närstående

Rekommendation

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

Hälsö- och sjukvården kan erbjuda Parkinson-skola för närstående till personer med Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Åtgärden har en liten effekt på psykosocial börda.

Kommentar: Sjukdomen har stor påverkan på anhöriga och det finns ett stort värde i att träffa personer i samma situation.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Undervisning för närstående till personer med Parkinsons sjukdom (närståendeskola) i form av fysiska träffar i grupp. Undervisningen sker i form av upprepade träffar om cirka 1,5 timmar per vecka under 8 veckor. Undervisningsprogrammet är teoretiskt förankrat KBT-baserat psykosocialt inriktat. Innehållet omfattar områden såsom självmonitorering, hälsopromotion, stresshantering, närståendutmaningar, social förmåga och stöd, under ledning av 1–2 personer (oftast sjuksköterska) som genomgått förberedande träning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom ger närståendeskola jämfört med sedvanligt omhändertagande utan närståendeskola

- måttlig men övergående effekt (7,05 poäng) på psykosocial börda (begränsat vetenskapligt underlag)
- tydlig men övergående effekt (11,38 poäng) på psykosociala behov (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på självrapporterade depressiva symtom samt hälsovärdering (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekterna av närståendeskola för närstående till personer med Parkinsons sjukdom är kliniskt relevanta, även om de generellt varit små och osäkra. Undantag från detta gäller effekter avseende hälsovärdering, vilket endast kan anses relevant vid hälsoekonomisk utvärdering av cost-utility/-effectiveness. Parkinsons sjukdom är en kronisk sjukdom som påverkar fler-

talet aspekter av livet, inte bara hos den drabbade individen utan även dennas familjemedlemmar och andra närstående, vilka inte sällan själva är äldre och med sviktande hälsa. Då omhändertagande och behandling av kroniska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom primärt riktas mot den drabbade patienten finns en risk att närståendes situation inte uppmärksammas av vården. Möjligheten att stötta närstående för att förbättra deras upplevda hälsa och börda får därför anses av stor vikt. Dock begränsas de granskade studierna av begränsad uppföljningstid, utfallsmått och redovisning och analys av data, vilket försvårar sammanvägning och tolkning av resultaten. Speciellt notabelt är oklarheter avseende de valda utfallsmåtternas relevans, validitet och responsivitet som mått på respektive utfall efter närståendundervisning. Uppföljningstiden har varierat från direkt efter avslutad närståendeskola upp till 6 månader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 studier [1–3], varav 1 är en randomiserad kontrollerad studie och 2 är observationsstudier. Slutsatserna baseras på 231 personer för psykosocial börda, 231 personer för psykosociala behov, 181 personer för självrapporterad hälsa, 181 personer för depressiva symtom och 44 personer för hälsovärdering.

Saknas någon information i studierna?

Ja. För närståendeskola saknas information om närståendebörda, livskvalitet och hälsoekonomiska aspekter.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. A'Campo, LE, Spliethoff-Kamminga, NG, Macht, M, EduPark, C, Roos, RA. Caregiver education in Parkinson's disease: formative evaluation of a standardized program in seven European countries. *Qual Life Res.* 2010; 19(1):55-64.
2. A'Campo, LE, Wekking, EM, Spliethoff-Kamminga, NG, Le Cessie, S, Roos, RA. The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16(2):89-95.
3. A'Campo, LE, Spliethoff-Kamminga, NG, Roos, RA. An evaluation of the patient education programme for Parkinson's disease in clinical practice. *International journal of clinical practice.* 2011; 65(11):1173-9.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Självrapporterad hälsa	Depression	Hälsovärdering	Kommentar
[1]	A'Camp o et al. 2010	Single-group, pretest-posttest n=137	Närstående till personer med Parkinsons sjukdom i Estland, Finland, Tyskland, Italien, Nederländerna, Spanien och Storbritannien 27 män, medelålder 62.2 (SD 11.3) år.	K: -- I: KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Närståendestöd, Sociala förmågor, Socialt stöd	BELA-A-k/bothered by (0-60, 60=sämre). K: -- I: Baseline 17.7 (11.1), direkt efter 13.4 (11.5) Medelskillnad: 4.3; P<0.006.	BELA-A-k/need for help (0-60, 60=sämre). K: -- I: Baseline 22.7 (13.2), direkt efter 1.1 (0.9) Medelskillnad: 12.1; P<0.001.	EQ5D VAS (0 - 100; 100=bästa tänkbara hälsa) K: -- I: Baseline 69.1 (19.2), direkt efter 75.6 (20.5) Medelskillnad: 6.5; ns.	Self-rating Depression Scale (Zung, 25-100; 100=sämre). K: -- I: Baseline 39.2 (9.4), direkt efter 38.3 (8.7) Medelskillnad: 0.9; ns.		
[2]	A'Camp o et al. 2010	RCT, n=44 (46 randomiserade)	Närstående till personer med Parkinsons sjukdom i Nederländerna 17 män, medelålder/grupp 61,5-63,39 (SD 11.26-8.83) år.	K: Sedvanlig vård (n=19/20 randomiserade) I: KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Närståendestöd, Sociala förmågor, Socialt stöd (n=25/26 randomiserade)	BELA-A-k/bothered by (0-60, 60=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -4.8 (6.66) I: 2.25 (5.41) Medelskillnad (I-K): 7.05 (95% CI, 2.96, 11.14); P=0.001.	BELA-A-k/need for help (0-60, 60=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -6.33 (8.37) I: 5.05 (9.03) Medelskillnad (I-K): 11.38 (95% CI, 5.36, 17.40); P=0.001.	EQ5D VAS (0 - 100; 100=bästa tänkbara hälsa) Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: 2.0 (14.01) I: 0.67 (14.91) Medelskillnad (I-K): -1.33 (95%CI, -11.33, 8.66); P=0.788.	Self-rating Depression Scale (Zung, 25-100; 100=sämre). Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: -1.23 (10.46) I: 1.39 (8.22) Medelskillnad (I-K): 2.62 (95%CI, -3.71, 8.94); P=0.407.	EQ5D (0-1; 1=perfekt hälsa) Förändring sedan baseline 1 vecka efter avslutad skola (pos/neg förändring = bättre/sämre): K: 0.03 (0.15) I: -0.07 (0.23) Medelskillnad (I-K): -0.10 (95%CI, -0.24, 0.04); P=0.159.	Deskriptiva data för respektive tidpunkter ej redovisade
[3]	A'Camp o et al.	Single-group,	Närstående till personer med	K: -- (jämförelse sker med RCT-data från	BELA-A-k/bothered by	BELA-A-k/need for help				Replikation av RCT

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Psykosocial börda	Psykosociala behov	Självrapporterad hälsa	Depression	Hälsovärdering	Kommentar
	2011	pretest-posttest n=50	Parkinsons sjukdom i Nederländerna 15 män, medelålder 66.6 (SD 7.5) år.	A'Campo et al. 2010) I: KBT-baserad psykosocialt inriktad Parkinsonskola i grupp (Patient Education Program Parkinson; PEPP), 90 minuter/vecka i 8 veckor med teman: Information, Självmonitorering, Hälsopromotion, Stresshantering, Närståendestöd, Sociala färdigheter, Socialt stöd	(0-60, 60=sämre). K: -- I: Baseline 16.4 (13.1), 1 vecka efter avslutad skola 13.3 (11.5), 6 mån efter avslutad skola 17.6 (13.1) Jämförelse över tid: P=0.007 Jämförelse vs RCT (1v efter skola): vs K(RCT): P=0.001 vs I (RCT): P=0.656	(0-60, 60=sämre). K: -- I: Baseline 23.6 (15.1), 1 vecka efter avslutad skola 18.6 (15.3), 6 mån efter avslutad skola 23.3 (15.0) Jämförelse över tid: P=0.889 Jämförelse vs RCT (1v efter skola): vs K(RCT): P<0.001 vs I (RCT): P=0.994				(A'Campo et al. 2010) med extended uppföljning till 6 mån

PDQ-39 = the long form Parkinson's Disease Questionnaire, with 8 discrete scales

EQ5D VAS = records the respondent's self-rated health on a vertical, visual analogue scale

SF-12 = the short form of SF-36 (physical and mental component summary scales)

BELA-P = a questionnaire for measuring psychosocial problems and need for help in Parkinson's disease

PEPP = Patient Education Program Parkinson

Zung, 25-100 = Self-rating Depression Scale

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Psykosocial börda (BELA-A-k; 0-60)	231 (3) #1 #2 #3		7.05		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#2); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Psykosociala behov; (BELA-A-k; 0-60)	231 (3) #1 #2 #3		11.38		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#2); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Självrapporterad hälsa (EQ5D VAS, 0-100)	181 (2) #1 #2		1.33		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#2); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Depression (Zung, 25-100)	181 (2) #1 #2		2.62		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Absolut effekt baserad på en studie (#2); Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering
Hälsovärdering (EQ5D; 0-1)	44 (1) #2		0.10		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Effektmått kan ej beräknas pga otillräcklig rapportering

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-16

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
5.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Caregivers/education"[Mesh] OR "Family/education"[Mesh]
8.	FT	care giver education*[tiab] OR care giver information*[tiab] OR care giver intervention*[tiab] OR care giver support[tiab] OR caregiver counseling[tiab] OR caregiver education*[tiab] OR caregiver information*[tiab] OR caregiver intervention*[tiab] OR caregiver support[tiab] OR caregiver training[tiab] OR carer program*[tiab] OR carer training[tiab] OR counseling of care giver*[tiab] OR counseling of caregiver*[tiab] OR counselling of care giver*[tiab] OR counselling of caregiver*[tiab] OR educate care giver*[tiab] OR educate caregiver*[tiab] OR education for care giver*[tiab] OR education for caregiver*[tiab] OR family teaching[tiab] OR interventions for care giver*[tiab] OR interventions for caregiver*[tiab] OR programs for care giver*[tiab] OR programs for caregiver*[tiab] OR teach carer*[tiab] OR teach families[tiab] OR teach family[tiab] OR care giver education*[ot] OR care giver information*[ot] OR care giver intervention*[ot] OR caregiver education*[ot] OR caregiver information*[ot] OR caregiver intervention*[ot] OR caregiver support[ot] OR caregiver training[ot] OR carer program*[ot] OR carer training[ot] OR counseling of care giver*[ot] OR counseling of caregiver*[ot] OR counselling of care giver*[ot] OR counselling of caregiver*[ot] OR educate care giver*[ot] OR educate caregiver*[ot] OR education for care giver*[ot] OR education for caregiver*[ot] OR interventions for care giver*[ot] OR

		interventions for caregiver*[ot] OR programs for care giver*[ot] OR programs for caregiver*[ot] OR teach carer*[ot]
9.		7. OR 8.
10.		(3. OR 6.) AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial
14.	SB	11. NOT medline[sb]

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])

- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-16
Ämne: Närstående till personer med MS/PD – Information riktad till närstående (G rad 4)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Caregivers] explode all trees and with qualifier(s): [Education - ED]
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Family] explode all trees
11.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Education - ED]
12.		10. AND 11.
13.	FT/TI, AB, KW	"care giver education*" or "care giver information*" or "care giver intervention*" or "care giver support" or "caregiver counseling" or "caregiver education*" or "caregiver information*" or "caregiver intervention*" or "caregiver support" or "caregiver training" or "carer

program**" or "carer training" or "counseling of care giver*" or "counseling of caregiver*" or "counselling of care giver*" or "counselling of caregiver*" or "educate care giver*" or "educate caregiver*" or "education for care giver*" or "education for caregiver*" or "family teaching" or "interventions for care giver*" or "interventions for caregiver*" or "programs for care giver*" or "programs for caregiver*" or "teach carer*" or "teach families" or "teach family":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

14. 9. OR 12. OR 13.

15. (5. OR 8.) AND 14.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: G5b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, svår dysfagi

Åtgärd: Gastrostomi

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gastrostomi till personer med Parkinsons sjukdom och svår dysfagi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Nyttan med åtgärden (förbättrad nutrition, minskad risk för aspirationspneumoni) överväger riskerna.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensus-förfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom kan leda till stora sväljningssvårigheter med risk för både undernäring och aspirationspneumoni. Inläggning av gastrostomi innebär ett kirurgiskt inläggande av en sond för näringstillförsel en så kallad PEG.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid Parkinsons sjukdom med svår dysfagi är patientnyttan av inläggning av PEG (förbättrad nutrition, minskad risk för aspirationspneumoni) större än riskerna med åtgärden.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär kända biverkningar och oönskade effekter men nyttan med åtgärden anses större än riskerna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag till evidensgraderade slutsatser avseende inläggande av PEG vid Parkinsons sjukdom med svår dysfagi.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av Parkinsons sjukdom har tagit ställning till följande påstående:

Vid Parkinsons sjukdom med svår dysfagi är patientnyttan av inläggning av PEG (förbättrad nutrition, minskad risk för aspirationspneumoni) större än riskerna med åtgärden.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-15

Ämne: Dysfagi vid MS/PD – Inläggande av PEG (G rad 5)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
4.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
5.	MeSH	"Nervous System Diseases"[Majr] OR "Deglutition Disorders"[Majr]
6.	FT	neurological disease*[tiab] OR dysphagia[tiab] OR swallow*[tiab] OR deglutition disorder*[tiab] OR neurological disease*[ot] OR dysphagia[ot] OR swallow*[ot] OR deglutition disorder*[ot]
7.		1. OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6.
8.	FT	Percutaneous endoscopic gastrostom*[tiab] OR Percutaneous endoscopic gastrostom*[ot]
9.		7. AND 8
10.		9. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
11.	SB	10 AND systematic[sb]
12.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
13.		12. AND 8.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly

SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-15

Ämne: Dysfagi vid MS/PD – Inläggande av PEG MS/PD rad 5)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
6.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Nervous System Diseases] explode all trees
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Deglutition Disorders] explode all trees
9.	FT/TI, AB, KW	"neurological disease*" or dysphagia or swallow* or "deglutition disorder*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.		1. OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9.
11.	FT/TI, AB, KW	"percutaneous endoscopic gastrostom*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12.		10. AND 11.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
----------------	---------------

2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: G6

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, nedsatt röststyrka

Åtgärd: Rehabiliteringsinsatser av kommunikation,
Lee Silverman Voice Treatment-metoden (LSVT)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda rehabiliteringsinsatser av kommunikation, Lee Silverman Voice Treatment – metoden (LSVT) till personer med nedsatt röststyrka vid Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Vid Parkinsons sjukdom som påverkar talförmågan ger åtgärden patienten en förbättrad kommunikationsförmåga.

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensus-förfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Nedsatt röst- och talfunktion förekommer hos cirka 70–90 procent av patienter med Parkinsons sjukdom. De vanligaste symtomen är nedsatt röststyrka, försämrad artikulation samt avvikelser i taltempo och satsmelodi. Kommunikationsförmågan kan också påverkas av kognitiv och språklig nedsättning, exempelvis svårigheter att hitta ord och att hålla tråden vid samtal eller berättande eller förändringar av uppmärksamhet och minne. Att ha en nedsatt kommunikationsförmåga kan upplevas som handikappande och leda till inskränkningar i aktiviteter och livskvalitet. Behandlingsinsatser av logoped kan bestå av röst- och talträning, exempelvis enligt intensivt strukturerat behandlingsprogram med fokus på ökad fonatorisk kraft genom LSVT-metoden, eller andra insatser till exempel i syfte att kontrollera taltempot eller förbättra artikulationen. Tekniska kommunikationshjälpmedel kan också användas som alternativt eller kompletterande kommunikationssätt. Effekter som beskrivs, framför allt av LSVT, har klinisk relevans vad gäller både omfattning och varaktighet. Det gäller framför allt röststyrka vid spontantal, läsning och uthållen fonation.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid Parkinsons sjukdom som påverkar personens talförmåga ger rehabiliteringsinsatser av kommunikation med fokus på ökad fonatorisk kraft, Lee Silverman Voice Treatment-metoden (LSVT), patienten en förbättrad kommunikationsförmåga.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna användas som underlag till evidensgraderade slutsatser avseende rehabiliteringsinsatser av kommunikation, Lee Silverman Voice Treatment-metoden (LSVT) vid Parkinsons sjukdom som påverkar personens talförmåga.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av Parkinsons sjukdom har tagit ställning till följande:

Vid Parkinsons sjukdom som påverkar personens talförmåga ger rehabiliteringsinsatser av kommunikation med fokus på ökad fonatorisk kraft, Lee Silverman Voice Treatment-metoden (LSVT), patienten en förbättrad kommunikationsförmåga.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Herd Clare, P.; Tomlinson Claire, L.; Deane Katherine, H. O.; Brady Marian, C.; Smith Christina, H.; Sackley Catherine, M.; Clarke Carl, E. (2012) Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, 1-41
2. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KHO, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, Clarke CE. (2012) Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, 1-69

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-15
Ämne: MS/PD som påverkar personens talförmåga – Rehabiliteringsinsatser av kommunikation
 (G rad 6) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
4.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	"Voice Disorders"[Mesh] OR "Language Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Speech Disorders"[Mesh] OR "Speech"[Mesh]
7.	FT	speech[tiab] OR language[tiab] OR dysarthria[tiab] OR intelligibil*[tiab] OR voice[tiab] OR respirat*[tiab] OR communicat*[tiab] OR speech[ot] OR language[ot] OR dysarthria[ot] OR intelligibil*[ot] OR voice[ot] OR respirat*[ot] OR communicat*[ot]
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	"Rehabilitation of Speech and Language Disorders"[Mesh]
10.	FT	voice therap*[tiab] OR voice treatment*[tiab] OR voice training[tiab] OR speech therap*[tiab] OR language therap*[tiab] OR speech-language pathol*[tiab] OR speech and language pathol*[tiab] OR logopedic therap*[tiab] OR logopaedic therap*[tiab] OR voice therap*[ot] OR voice treatment*[ot] OR voice training[ot] OR speech therap*[ot] OR language therap*[ot] OR speech-language pathol*[ot] OR speech and language pathol*[ot] OR logopedic therap*[ot] OR logopaedic therap*[ot]
11.		9. OR 10.
12.		5. AND 8. AND 11.
13.		12. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
14.	SB	13. AND systematic[sb]
15.		13. NOT 14.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
 SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
 FT = Fritextterm/er
 tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-15
Ämne: MS/PD som påverkar personens talförmåga – Rehabiliteringsinsatser av kommunikation
(G rad 6) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
17.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
21.	FT/TI, AB, KW	"multiple scleros*" or "disseminated scleros*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
22.		1. OR 2. OR 3. OR 4. OR 5. OR 6.
23.	MeSH	MeSH descriptor: [Voice Disorders] explode all trees
24.	MeSH	MeSH descriptor: [Language Disorders] this term only
25.	MeSH	MeSH descriptor: [Speech Disorders] explode all trees
26.	MeSH	MeSH descriptor: [Speech] explode all trees
27.	FT/TI, AB, KW	speech or language or dysarthria or intelligibil* or voice or respirat* or communicat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
28.		8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12.
29.	MeSH	MeSH descriptor: [Rehabilitation of Speech and Language Disorders] explode all trees
30.	FT/TI, AB, KW	"voice therap*" or "voice treatment*" or "voice training" or "speech therap*" or "language therap*" or "speech-language pathol*" or "speech and language pathol*" or "logopedic therap*" or "logopaedic therap*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
31.		14. OR 15.
32.		7. AND 13. AND 16.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: G7

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, dysfagi

Åtgärd: Rehabiliteringsinsatser av sväljförmåga, kompensatoriska strategier

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda rehabiliteringsinsatser av sväljförmåga, kompensatoriska strategier till personer med Parkinsons sjukdom och dysfagi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad och sväljsvårigheter kan vara livshotande. Effekten av kompensatoriska strategier är stor på sväljrelaterad livskvalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Sväljningssvårigheter (dysfagi) är ett mycket vanligt förekommande problem vid Parkinsons sjukdom. Motorisk eller sensorisk funktionsnedsättning kan påverka den orala fasen men även initieringen av själva sväljningen. Ofullständig cricofaryngeal relaxation eller öppning förekommer också och dessa svårigheter kan enskilt eller i kombination leda till aspiration av vätska eller föda. Det är vanligt att det tar längre tid för patienten att äta och viktnedgång ses ofta. Obehandlad dysfagi kan leda till aspirationspneumoni. Åtgärden består vanligen av en kombination av insatser såsom kompensatoriska insatser och elektrisk stimulering. Kompensatoriska insatser innebär att motoriska övningar, bolusmodifiering och manövrar för ökat luftvägsskydd utförs för att skydda luftvägarna, liksom konsistensmodifiering och träning i syfte att stärka muskulaturen. Kompensatoriska åtgärder består av traditionell terapi (TT) och Video-Assisted Swallowing Therapy (VAST, biofeedback via videoinspelning av sväljning).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid sväljningssvårigheter vid Parkinsons sjukdom ger VAST jämfört med enbart TT

- signifikanta positiva effekter på skalor som mäter sväljrelaterad livskvalitet (SWAL-QOL, "symptom frequency"; 7,26–8,88) och vid skattning av food residue/residual av bolus (FEES; 1,73–0,44) (begränsat vetenskapligt underlag)
- signifikant större positiv effekt vid uppföljning fyra veckor efter avslutad intervention för delskalorna "burden", "eating desire", "social

functioning”, ”mental health” och ”symptoms”(begränsat till otillräckligt vetenskapligt underlag)

- signifikant positiv effekt vid utvärdering med Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ, 14,65–12,73) (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 studier [1–3], där alla 3 är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras som mest på sammanlagt 130 personer för ett av effektmått (SWAL-QOL) medan övriga slutsatser baseras på mellan 42 och 90 personer enligt följande: 90 personer för FEES (preswallow posterior spill och initiering av faryngeal reflex), 42 personer för FEES (food residue), 90 personer för VFS, 42 personer för SWAL-QOL subskala burden och 130 personer för SWAL-QOL subskala symptom frequency, 42 personer för SDQ, 88 personer för MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) och Dysphagia Severity Scale (DSS).

Åtgärd i interventionsgruppen i en av studierna bestod av traditionell terapi (motoriska övningar, bolusmodifiering, manövrar för ökat luftvägsskydd) kombinerat med Surface Electrical Stimulation (motorisk och sensorisk) jämfört med enbart traditionell terapi i samma omfattning. I en annan studie bestod åtgärden av Video-Assisted Swallowing Therapy (VAST) vilket innebär att biofeedback via videoinspelning av sväljning ges under behandlingen som i övrigt liknar traditionell terapi enligt ovan. VAST jämfördes med enbart traditionell terapi i samma omfattning.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Manor, Y, Mootanah, R, Freud, D, Giladi, N, Cohen, JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(2):207-11.
2. Baijens, LW, Speyer, R, Passos, VL, Pilz, W, van der Kruis, J, Haarmans, S, et al. Surface electrical stimulation in dysphagic Parkinson patients: a randomized clinical trial. *Laryngoscope.* 2013; 123(11):E38-44.
3. Heijnen, BJ, Speyer, R, Baijens, LW, Bogaardt, HC. Neuromuscular electrical stimulation versus traditional therapy in patients with Parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia: effects on quality of life. *Dysphagia.* 2012; 27(3):336-45.

Tabellering av inkluderade studier, kompensatoriska insatser

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Sväljrelaterad QoL (SWAL-QOL)	Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ)	Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES)	Kommentar
[1]	Manor et al., 2013	RCT 42 patienter	PS Medelålder 68,8 år 57 % män/42 % kvinnor Motoriska symptom, medel 8,1 år H & Y medel 2,2	K: individualiserad TT (sväljövningar, kompensatoriska tekniker) 5 x 30 min under 2 veckor + 1 session 4 veckor efter sista tillfället K: Individualiserad TT (se ovan) + VAST 5 x 30 min under 2 veckor + 1 session 4 veckor efter sista tillfället	Sign större förbättring för I (VAST) (pre-post) på subskalor ("burden" 8,88 -7,26 och "symptoms" 57-47,1 p<0,05 och p<0,005 resp) Post och FU (VAST) större förbättring för I än K på "burden" 8,44-6,58 p<0,05; "eating desire" 19,06-15,37 p<0,05; "social functioning" 20,12-17 p<0,05; "mental health" 20,62-14,31 p<0,001 "symptoms" 54,94-45,74 p<0,05	K (TT): base-line: 14,27 (7,2), post 13,43 (7,03), FU 13,08 (7,2) I: base-line: 14,65 (5,8), post 12,73 (7,6), FU 9,05 (5,3) (sign skillnad mellan K och I (p<0,005) I: (VAST) dessutom sign skillnad pre-post (p<0,001) och post -FU p<0,05)	FEES utfall på "food residue" Större förbättring i I (VAST) än K (TT) p<0,05) I pre-post 1,73 (0,93) - 0,44 (0,44) och K pre 1,48 (1,06) - 0,95 (0,81) (och sign förbättring i båda grupperna pre-post p<0,05) Inga skillnader i övriga mått (bolus flow time, bolus location, P-A)	

Summering av effekt och evidensstyrka, kompensatoriska insatser

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
1. Sväljrelaterad QoL, SWAL-QOL Subskala "burden"	42 (1) #1	7,05-7,26	7,26-8,88 (p<0,05)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Oklart hur randomiseringen gjordes, viss bortfall och endast en studie.
2. Swallowing Disturbance Questionnaire, SDQ	42 (1) #1	14,27-13,47	14,65-12,73 (p=0,005)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Oklart hur randomiseringen gjordes, viss bortfall och endast en studie.
3. Sväljrelaterad QoL, SWAL-QOL subskala "symptom frequency"	130 (2) #1 #3	49,68-47,1 10 (effekt i kontrollgruppen, TT)	47,1 - 57,0 (p=0,005) 4 (n.s)		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Oklar randomiseringsmetod i ena studien, konsekutiv randomisering i andra studien. Bortfall i båda studierna som kan ha påverkat utfallet. Olika utfall (ena studien större effekt i kontrollgruppen)
4. Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing, FEES (food residue, skala 0-3)	42 (1) #1	1,48-0,95 (#2)	1,73-0,44		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Oklart hur randomiseringen gjordes, viss bortfall och endast en studie.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-15
Ämne: MS/PD som påverkar personens sväljförmåga – Rehabiliteringsinsatser av sväljförmåga
 (G rad 7) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
4.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR disseminated sclerosis[tiab] OR disseminated sclerosis[ot]
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	"Deglutition Disorders"[Mesh] OR "Deglutition"[Mesh]
7.	FT	dysphagia[tiab] OR swallow*[tiab] OR deglutition*[tiab] OR dysphagia[ot] OR swallow*[ot] OR deglutition*[ot]
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	"Rehabilitation"[Majr]
10.		therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR training[tiab] OR intervention[tiab] OR rehabilitat*[tiab] OR therap*[ot] OR treatment*[ot] OR training[ot] OR intervention[ot] OR rehabilitat*[ot]
11.		9. OR 10.
12.		5. AND 8. AND 11.
13.		12. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
14.	SB	13. AND systematic[sb]
15.		12. NOT 14.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
 SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
 FT = Fritextterm/er
 tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: G8

Tillstånd: MS eller Parkinsons sjukdom, nedsatt funktionsförmåga

Åtgärd: Sammanhängande teamrehabilitering

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda sammanhängande teamrehabilitering till personer med nedsatt funktionsförmåga vid MS eller Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

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

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

MS och Parkinsons sjukdom är kroniskt progredierande neurologiska sjukdomar, för vilka botande behandling saknas. Personer med någon av sjukdomarna kan behöva lära sig att hantera en varierande uppsättning funktionsnedsättningar av till exempel styrka, kondition, koordination och kognitiva nedsättningar såsom svårighet med nyinlärning och minnesproblematik. Andra vanliga problem vid MS involverar blåsa och tarm samt olika sensoriska nedsättningar. För att lära sig att hantera och leva med sin sjukdom kan personer med MS eller Parkinsons sjukdom behöva rehabilitering, oavsett om det är motoriska eller kognitiva nedsättningar som påverkar personens förmåga.

En sammanhängande teamrehabilitering pågår under en avgränsad period (ett par veckor eller ett par månader), och kan genomföras inom både slutenvården eller öppenvården. Teamrehabiliteringen har två syften, dels att optimera personens funktionsförmåga (reducera funktionsnedsättningar, aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskränkningar), och dels att ge undervisning och stödja personen i att hantera och leva med sin sjukdom.

I en sammanhängande teamrehabilitering har man ett interdisciplinärt arbetssätt. Det innebär att flera professioner arbetar tillsammans och att även personen och eventuella närstående är delaktiga när det gäller att bedöma, planera och genomföra rehabiliteringen. Närståendes möjlighet att vara delaktiga och eventuellt behov av stöd kan också behöva beaktas.

Inför rehabiliteringen behöver svårighetsgraden och de funktionella konsekvenserna av personens sjukdom beaktas, liksom eventuell samsjuklighet och generella hälsotillstånd. Rehabiliteringsinsatserna behöver anpassas efter personens förutsättningar och behandlingsmålen bör vara realistiska. Vissa insatser kan till exempel behöva uteslutas på grund av behandlingsrestriktioner.

Bedömningen sammanställs sedan i en tydlig rehabiliteringsplan, där man beskriver personens svårigheter, delmål och mer långsiktiga mål som ska

uppnås under rehabiliteringen, de planerade åtgärderna och tidsplanen. För personer i arbetsför ålder är till exempel återgång till, eller upprätthållande av, arbete (eller studier) ofta väsentligt ur såväl ekonomisk, social som psykologisk synvinkel.

Rehabiliteringsplanen upprättas i samverkan med personen och eventuella närstående och utgör sedan grunden för hur rehabiliteringen ska genomföras med den enskilda personen. Åtgärderna är alltid skraddarsydda för att passa den enskilda personens behov och kan därför variera i intensitet och innehåll. Längden på rehabiliteringsperioden är beroende av innehållet i planen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid MS som påverkar personens funktionsförmåga ger sammanhängande rehabilitering jämfört med kontrollgrupp på kortsikt

- en signifikant förbättring avseende aktivitetsförmågan motsvarande en standardiserad medelvärde skillnad (SMD) 0,21 mätt med funktionsskalorna "Functional Independence Measure" (FIM) "Guy's Neurological Disability Scale" (GNDS) och "Barthel Index" (BI) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en signifikant förbättring avseende delaktighetsnivån motsvarande en SMD 0,23 mätt med "London Handicap Scale" (LHS) "Human Activities Profile" (HAPA och HAPM, kort- och långsiktig förbättring av delaktighetsnivå) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en signifikant förbättring av livskvalitet mätt med SF-36 ($p=0,001$) (begränsat vetenskapligt underlag).
- ingen effekt på funktionsnedsättning inklusive blåsrelaterade problem (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Det saknas studier om effekt av åtgärden specifikt för personer med Parkinsons sjukdom. Klinisk erfarenhet talar för att uppmätta effekter hos MS-patienter också är relevanta för patienter med Parkinsons sjukdom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1], där nio RCT (randomiserade kontrollerade studier) och en CCT (kontrollerade kliniska studier) ingår. Slutsatserna baseras på 954 MS-patienter och 73 vårdgivare.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier om effekt av åtgärden specifikt för personer med Parkinsons sjukdom. Klinisk erfarenhet talar för att uppmätta effekter hos MS-patienter också är relevanta för patienter med Parkinsons sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånd- och åtgärdspar.

Referenser

1. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T, Amatya B.
Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis
Cochrane Database Syst Rev. 2011; (12).

Tabellering av inkluderade studier Vi behöver inte lägga till studier från de reviews som vi nu lägger till?

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Impairment Svenska: Kroppsfunktion/strukturer (funktionsnedsättning)	Effektmått B – Activity Svenska: Aktivitet (aktivitetsbegränsning)	Effektmått C – Participation Delaktighet (delaktighetsinskränkning)	Effektmått D – Livskvalitet/Hälsa	Kommentar
[1]	Khan F et al., 2007 uppdaterad 2011 (Freeman et al. 1997 Craig 2003 Storr 2006)	SÖ inkl. 9 RCT och 1 CCT	954 MS patienter (outpatients och inpatients) och 73 vårdgivare	K: Enstaka vårdinsatser, företrädesvis av läkare eller sjuksköterska, Minimal nivå av intervention tex endast information, Vänstelista. I: Sammanhängande teamrehabilitering S	Oförändrad påverkan av funktionsnedsättning inkl blåsrelaterade problem efter msammanhängande teamrehabilitering. Mätt med: EDSS, AMCA FAMS och MSIS	Kortsiktig förbättring av aktivitetsförmågan Mätt med: FIM, GNDS, BI, 9HPT, TW10	Kortsiktig förbättring av delaktighetsnivå. Mätt med: LHS, HAP, LASQ och MSIS-29	Mätt med SF-36	

FIM: Functional Independence Measure; motor scale: self-care, mobility, transfer skills and continence. GNDS: Guy's Neurological Disability Scale
BI: Barthel Index. 9HPT: Nine-Hole Peg Test. TW10: Timed 10-meter walking test. EDSS: Expanded Disability Status Scale. AMCA: Amended Motor Club Assessment
MSIS: Multipel Sclerosismpåverkan Scale. MSIS-29: Multipel Sclerosis Impact Scale. FAMS: Functional Assessment in MS. SF-36: mood measurements
HAP: Human Activities Profile. HAPM: Human Activities Profile which comprises a maximum score domain. HAPA: Human Activities Profile which comprises a adjusted score domain. LASQ: Life Appreciation and Satisfaction Questionnaire. LHS: London Handicap Scale

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A - Kroppsfunktion/strukturer (funktionsnedsättning)	954 MS patienter Freeman et al. 1997 Craig 2003 Storr 2006		EDSS mobility score 3,5 – 8,5 AMCA= P=0,03		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Oförändrad påverkan av funktionsnedsättning inkl blåsrelaterade problem upp till 12 månader efter sammanhängande teamrehabilitering
B – Aktivitet (aktivitetsbegränsning)	954 MS patienter		FIM ES +0,21 BI p=0,02 GNDS P=0,03	FIM: mean +3,9; 95% CI +1,76,+6,12	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Kortsiktig förbättring av aktivitetsförmåga i interventionsgruppen mätt med FIM, GNDS och BI
C –Delaktighet(delaktighetsinskränkning)	954 MS patienter		LHS ES +0,23 HAP: HAPM p<0,01, HAPA p<0,02 MSIS-29 ns	LHS: mean +2,76; 95% CI -0,44,+5,96	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Kortsiktig förbättring av delaktigheten i interventionsgruppen mätt med LHS, SF-36 och HAP
D – Livskvalitet/Hälsa	954 MS patienter		SF-36 p=0,001		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Kortsiktig förbättring av livskvalitet

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-21

Ämne: MS/PD som påverkar personens funktionsförmåga – Individualiserad, målinriktad teamrehabilitering (G rad 8)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Majr:NoExp] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Majr] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Majr]
2.	FT	multiple scleros*[ti] OR relapsing remitting multiple sclerosis[tiab] OR RRMS[tiab] OR secondary progressive multiple sclerosis[tiab] OR SPMS[tiab] OR primary progressive multiple sclerosis[tiab] OR PPMS[tiab] OR PRMS[tiab] OR progressive relapsing multiple sclerosis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR relapsing remitting multiple sclerosis[ot] OR RRMS[ot] OR secondary progressive multiple sclerosis[ot] OR SPMS[ot] OR primary progressive multiple sclerosis[ot] OR PPMS[ot] OR PRMS[ot] OR progressive relapsing multiple sclerosis[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
5.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Rehabilitation"[Majr]
8.	FT	rehabilitation[tiab] OR rehabilitation[ot]
9.		7. OR 8.

Multiple sclerosis

10.		3. AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Randomized Controlled Trial
14.		11. AND Filters: Controlled Clinical Trial
15.	SB	11. NOT medline[sb]

Parkinson disease

16.		6. AND 9.
17.		16. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
18.	SB	17. AND systematic[sb]
19.		17. AND Filters: Randomized Controlled Trial
20.		17. AND Filters: Controlled Clinical Trial
21.	SB	17. NOT medline[sb]

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly SB = PubMeds filter för: - systematiska översikter (systematic[sb]) - alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]) FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-01-21
Ämne: MS/PD som påverkar personens funktionsförmåga – Individualiserad, målinriktad teamrehabilitering (G rad 8)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
4.	FT/TI, AB, KW	"multiple sclerosis*" or "disseminated sclerosis*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5.		1. OR 2. OR 3. OR 4.
6.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
7.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8.		6. OR 7.
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Rehabilitation] explode all trees
10.	FT/TI, AB, KW	rehabilitat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11.		9. OR 10.

Multiple sclerosis

12. 5. AND 11.

Parkinson disease

13. 8. AND 11.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har reviderats.

Rad: PD40

Tillstånd: Parkinsons sjukdom

Åtgärd: Tillgång till Parkinsonsjuksköterska (sjuksköterska med särskild utbildning eller betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tillgång till Parkinsonsjuksköterska (sjuksköterska med särskild utbildning eller betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom) till personer med Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Parkinsonsköterskan har med sin kunskap en central roll i både den långsiktiga omvårdnaden av patienten och hantering av medicinering eller andra vårdåtgärder.

Kommentar: En Parkinsonsjuksköterska är en person som har betydande och aktuell erfarenhet av vård av parkinsonpatienter och som regelbundet träffar dessa patienter. Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en kronisk sjukdom som påverkar såväl den drabbades som dennas närståendes välbefinnande och flertalet aspekter av livet. Möjligheten att förbättra aspekter såsom upplevd hälsa, icke-motoriska symptom och följsamhet avseende aktuella terapiriktlinjer får därför anses av stor vikt.

Sjuksköterskans fördjupade kunskaper i Parkinsons sjukdom är nödvändig vid initiering och uppföljning av behandling, värdering av sjukdomsaktivitet och symtomatologi. Parkinsonsjuksköterskan medverkar till att koordinera vård och rehabilitering, förbättra eller bibehålla livskvalitet, förbättra eller bibehålla tillfredsställelse med vården samt till att förbättra hälsa och funktionsförmåga.

Effekterna av Parkinsonsjuksköterskan är kliniskt relevanta även om de generellt varit små och osäkra [1–3].

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid Parkinsons sjukdom ger kontinuerlig kontakt med en Parkinson-sjuksköterska patienten ökade möjligheter att få adekvat symtomlindring och psykosocialt stöd samt ökad självskattad hälsa.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag till evidensgraderade slutsatser för att bedöma effekten av tillgång till Parkinsonsjuksköterska. Sjuksköterskans fördjupade kunskaper i Parkinsons sjukdom är nödvändiga vid initiering och uppföljning av behandling, värdering av sjukdomsaktivitet och symtomatologi. Parkinsonsjuksköterskan medverkar till att koordinera vård och rehabilitering, förbättra eller bibehålla livskvalitet, förbättra eller bibehålla tillfredsställelse med vården samt förbättra hälsa och funktionsförmåga.

Effekterna av Parkinsonsjuksköterska är kliniskt relevanta även om de generellt varit små och osäkra [1–3]. Parkinsons sjukdom är en kronisk sjukdom som påverkar såväl den drabbades som dennas närståendes välbefinnande och flertalet aspekter av livet. Möjligheten att förbättra aspekter såsom upplevd hälsa, icke-motoriska symtom och följsamhet avseende aktuella terapiriktlinjer får därför anses av stor vikt. Dock begränsas de granskade studierna av ospecifik intervention, tveksamma utfallsmått, bristande design och redovisning av data, vilket avsevärt försvårar möjligheten till sammanvägning av resultaten. Dessutom är effekterna av denna typ av intervention sannolikt till stor del kontextberoende. Studierna är genomförda i Storbritannien och den största eller mest rigorösa studien inom deras primärvårdssystem begränsar evidensvärdet avsevärt för svenskt vidkommande, då Parkinsonsjuksköterskan i Sverige företrädesvis agerar inom sjukhusbaserad öppen- och slutenvård. Speciellt notabelt är oklarheter avseende de valda utfallsmåtternas relevans, validitet och responsivitet som mått på respektive utfall efter införande av Parkinsonsjuksköterska. Uppföljningstiden har varierat från 6 månader upp till 2 år.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av Parkinsons sjukdom har tagit ställning till följande påstående:

Vid Parkinsons sjukdom ger kontinuerlig kontakt med en Parkinson-sjuksköterska patienten ökade möjligheter att få adekvat symtomlindring, psykosocialt stöd och ger patienten ökad självskattad hälsa.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Jahanshahi, M, Brown, RG, Whitehouse, C, Quinn, N, Marsden, CD. Contact with a nurse practitioner: a short-term evaluation study in Parkinson's disease and dystonia. Behav Neurol. 1994; 7(3):189-96.
2. Reynolds, H, Wilson-Barnett, J, Richardson, G. Evaluation of the role of the Parkinson's disease nurse specialist. Int J Nurs Stud. 2000; 37(4):337-49.
3. Jarman, B, Hurwitz, B, Cook, A, Bajekal, M, Lee, A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. Bmj. 2002; 324(7345):1072-5.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-16

Ämne: Parkinsons sjukdom – Parkinsonsjuksköterska (Sjuksköterska med särskild utbildning och/eller betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom) (PD rad 40)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/nursing"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinsonism[ti] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.	FT	nurse[ti] OR nurses[ti] OR nursing[ti] OR advanced practice nurse*[tiab] OR nurse clinic[tiab] OR nurse clinics[tiab] OR nurse specialist*[tiab] OR nurse-led[tiab] OR specialist nurse*[tiab] OR advanced practice nurse*[ot] OR nurse clinic[ot] OR nurse clinics[ot] OR nurse specialist*[ot] OR nurse-led[ot] OR specialist nurse*[ot]
4.		2. AND 3.
5.	FT	nurse specialist in Parkinson's disease[tiab] OR nurse specialists in Parkinson's disease[tiab] OR Parkinson's disease nurse*[tiab] OR Parkinson's nurse*[tiab] OR Parkinson's specialist nurse*[tiab] OR PD nurse specialist*[tiab] OR specialized PD nurse*[tiab] OR nurse specialist in Parkinson's disease[ot] OR nurse specialists in Parkinson's disease[ot] OR Parkinson's disease nurse*[ot] OR Parkinson's nurse*[ot] OR Parkinson's specialist nurse*[ot] OR PD nurse

		specialist*[ot] OR specialized PD nurse*[ot]
6.		1. OR 4. OR 5.
7.		6. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
8.	SB	7. AND systematic[sb]
9.		7. AND Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial
10.	SB	7. NOT medline[sb]

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-16
Ämne: Parkinsons sjukdom – Parkinsonsjuksköterska (Sjuksköterska med särskild utbildning och/eller betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom) (PD rad 40)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Nursing - NU]
2.	FT/TI	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti (Word variations have been searched)
3.	FT/TI FT/TI, AB, KW	nurse or nurses or nursing:ti or "advanced practice nurse*" or "nurse clinic" or "nurse clinics" or "nurse specialist*" or "nurse-led" or "specialist nurse*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4.		2. AND 3.
5.	FT/TI, AB, KW	"nurse specialist in Parkinson's disease" or "nurse specialists in Parkinson's disease" or "Parkinson's disease nurse*" or "Parkinson's nurse*" or "Parkinson's specialist nurse*" or "PD nurse specialist*" or "specialized PD nurse*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6.		1. OR 4. OR 5.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: 41a

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, påverkad gångförmåga

Åtgärd: Gånginriktade rehabiliteringsinsatser – träning på gång/löppband

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gånginriktade rehabiliteringsinsatser – träning på gång- eller löppband till personer med Parkinsons sjukdom och påverkad gångförmåga.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har en kliniskt relevant effekt på gånghastighet och medför inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillståndet och åtgärden

Gång vid Parkinsons sjukdom kännetecknas framför allt av långsammare gång och kortare steglängd. Gångförmågan vid Parkinsons sjukdom påverkas av många olika faktorer såsom till exempel hypo- och bradykinesi, rigiditet, avvikande kroppshållning och nedsatt balans. Att kunna gå självständigt kräver god balansförmåga. Även kognitiva funktioner har betydelse för gångförmågan. Degeneration av basala ganglierna vid Parkinsons sjukdom resulterar i svårigheter för kroppens feedbacksystem, vilket medför nedsatt förmåga att integrera olika sensoriska signaler som är av vikt för vår gångförmåga. I takt med att sjukdomen tilltar förvärras gångproblemen.

Begränsad gångförmåga i form av sänkt gånghastighet är väldokumenterat hos personer med Parkinsons sjukdom och påverkar deras vardagliga liv. Att öka gånghastigheten kan leda till ökad självständighet i vardagliga aktiviteter och kan antas leda till en förbättrad livskvalitet hos personer med Parkinsons sjukdom. Således är förbättrad gånghastighet ett viktigt effektmått på gånginriktade rehabiliteringsinsatser hos personer med Parkinsons sjukdom.

Även förmågan att göra två saker samtidigt så kallad dual-tasking (att gå samtidigt som man gör en annan motorisk eller kognitiv aktivitet) kan påverkas vid Parkinsons sjukdom, vilket kan leda till försämrad gångförmåga och ökad fallrisk. Det kan till exempel bli svårt att gå och samtala samtidigt, eller att gå och samtidigt bära på ett föremål. Dual tasking kan även användas för att stegra svårighetsgraden då man tränar.

Träning har ett tydligt vetenskapligt stöd för sin hälsofrämjande effekt. Hos personer med Parkinsons sjukdom syftar träning inte bara till att bibehålla eller förbättra den fysiska funktionsförmågan utan även till att förhindra sekundära komplikationer.

Gångträning kan ske på olika sätt, till exempel på gång- eller löppband; antingen som en del av en annan träning eller fristående. Träningen inriktas

vanligen på att ta längre steg och att öka gånghastigheten. Träningens svårighetsgrad kan stegras genom att lägga till en samtidig kognitiv uppgift (dual tasking). I klinisk verksamhet kombineras ofta gång- och balansträning, se 41b.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Slutsatser om åtgärden

Vid Parkinsons sjukdom ger gångträning på gång- eller löpband, jämfört med annan form av träning

- ökad gånghastighet med 0,07 meter per sekund (MD 0,07, 95% KI 0,03 till 0,12), (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ökad stridelängd (stride= 2 steg) med 0,04 meter (MD 0,04, 95% KI 0,00 till 0,05), (begränsat vetenskapligt underlag)

Det går inte att bedöma effekten av träning på gång- eller löpband på motoriska symtom mätt med UPDRS III eftersom endast en mindre studie identifierats. Ingen av de två inkluderade studierna rapporterade balansförmåga, mobilitet, förekomst av fall eller fallfrekvens.

Kommentar

För att en ökning av gånghastigheten ska vara kliniskt relevant bör den vara 0,06 meter per sekund (liten effekt), medan en ökning på 0,14 meter per sekund räknas som moderat, och 0,22 meter per sekund som stor effekt [3]. För vissa personer som redan kan gå med relativt hög hastighet (1.2. m/s) skulle en ökning av gånghastigheten på 0,1 meter per sekund kunna innebära skillnaden mellan att komma över ett övergångsställe på utsatt tid eller inte.

De två studier som ingår inkluderade personer med Parkinsons sjukdom med en svårighetsgrad som motsvarar Hoehn & Yahr 1-3 (Cochrane) och Hoehn & Yahr 1-2 (RCT studie) [1, 2]. Därmed är resultaten inte generaliserbara till de med svår Parkinsons sjukdom (Hoehn & Yahr 4-5).

Evidensgraderingen (GRADE) har genomförts av författarna i översikten av Mehrholz et al [1].

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier, varav en systematisk översikt och en randomiserad kontrollerad studie [1, 2]. I den systematiska översiktsartikeln av Mehrholz och kollegor från 2015 (Cochrane) [1], summerar författarna den effekt som träning på gång- eller löpband har på gånghastighet och stridelängd hos personer med Parkinsons sjukdom. De har sammanvägt resultaten från 17 studier (sammanlagt 520 personer) för att utvärdera effekten på gånghastighet, och tio studier (sammanlagt 333 personer) för att utvärdera effekten på stridelängd. Studier som ingår i översikten är publicerade mellan år

2000 till 2014, och är randomiserade kontrollerade studier. Mehrholz och kollegor har även publicerat en förkortad version av samma översikt [4].

Då den systematiska översiktsartikeln publicerades 2015 så gjordes även en översyn av randomiserade kontrollerade studier som publicerats sedan dess, varpå ytterligare en studie inkluderades i detta underlag [2]. Den publicerades år 2017 och syftade till att jämföra effekterna av högintensiv träning på gång- eller löpband mot medelintensiv träning eller sedvanlig vård, på UPDRS III. I studien ingick 128 personer med Parkinsons sjukdom i sjukdomsfas Hoehn och Yahr 1-2. Träningsperioden pågick i 26 veckor och deltagarna tränade 4 gånger per vecka.

Denna granskning har endast gällt effekter direkt efter träningsperiodens slut. En litteraturöversikt av Mak och kollegor [5] har undersökt långtidseffekter av träning och fysioterapi vid Parkinsons sjukdom och funnit positiva effekter av träning upp till ett år efter avslutad träning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt (Skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (Riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp (ex. behandling med placebo)	Interventionsgrupp (behandling A)					
A –Gånghastighet (m/s)	–	–	K1. MD 0.07 m/s (95% CI 0.03 till 0.12; P=0.001) (till fördel för interventionsgruppen)	–	K1. N=434 (14 studier) [1]	K1. ⊕⊕⊕○ ¹ Måttligt starkt vetenskapligt underlag	K1=aktiv kontroll
			K2. MD 0.4 m/s (95% CI -0.06 till 0.87; P=0.09) (till fördel för interventionsgruppen)		K2. N=76 (3 studier) [1]	K2. ⊕○○○ ² Otillräckligt vetenskapligt underlag	K2=passiv kontroll
B –Stride längd (m) (stride= 2 steg)	–	–	K1. MD 0.04 m (95% CI 0.00 till 0.05; P=0.05)(till fördel för interventionsgruppen)	–	K1. N=315 (9 studier) [1]	K1. ⊕⊕○○ ³ Begränsat vetenskapligt underlag	K1=aktiv kontroll
			K2. MD 0.11 m (95% CI -0.02 till 0.24; P=0.09) (till fördel för interventionsgruppen)		K2. N=18 (1 studie) [1]	K2: Endast en enskild liten studie.	K2=passiv kontroll

GRADE utförd av Mehrholtz och kollegor [1]. Orsak till nedgradering: ¹ Risk för bias. ²Mycket oprecisa data och risk för publikationsbias. ³Risk för bias och oprecisa data.

Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i intervention (I)- och kontrollgrupp (K)	Utfall A - gånghastighet	Utfall B - Stride längd	Utfall C - UPDRS III	Övrigt
Mehrholtz et al 2015, [1]. SÖ/META, Låg risk för bias i den systematiska översikten. Inkluderade studier har låg till oklar risk för bias generellt.	PD H&Y 1–3, 58-74 år, 18 studier, 623 deltagare	I: Träning på gång/löpband K1: aktiv kontrollgrupp eller gångträning K2: Ingen träning	Medelskillnad i interventionsgruppen jämfört med: K1. MD 0.07 m/s (95% CI 0.03 till 0.12; P=0.001) N=434 (14 studier) K2. MD 0.4 m/s (95% CI -0.06 till 0.87; P=0.09) N=76 (3 studier) Både K1 och K2 sammanvägda MD 0.09 m/s (95% CI 0.03 to 0.14; P=0.001) N=520 (17studier)	Medelskillnad i interventionsgruppen jämfört med: K1. MD 0.04 m (95% CI 0.00 till 0.05; P=0.05) N=315 (9 studier) K2. MD 0.11 m (95% CI -0.02 till 0.24; P=0.09) N=18 (1 studie) Både K1 och K2 sammanvägda MD 0.05 (95%CI 0.01 to 0.09; P=0.01 N=333 (10 studier)		
Schenkman et al 2018, [2]. RCT, USA, Låg risk för bias.	PD H&Y 1-2, medelålder 64(40-80) år, 128 randomiserade till 3 grupper,	I1: Högintensivträning på gång/löpband			I1: Differensen 0,3 (95%CI, -1.7 to 2.3) vs 3.2 (95%CI, 1.4 till 5.1), P = 0.34	Endast en studie med få deltagare. Otillräckligt un-

6 månaders uppföljning	I2: Medelintensiv-träning på gång/löpband K: Sedvanlig vård (usual care)		I2: 2.0 (95% CI, 0.38-3.7) vs 3.2 (95%CI,1.4 till 5.1), P=0.03	derlag för tillförlitliga slutsatser om UPDRS III. GRADE-bedömning ej utfört.
------------------------	---	--	--	---

Frågeställning och PICO

(Uppdatering 2021, 41abc)

Vilken effekt har gånginriktade rehabiliteringsinsatser på gågförmågan hos patienter med Parkinsons sjukdom?

- Population/tillstånd: Vuxna, Parkinsons sjukdom
- Intervention/åtgärd: Gång- och balansträning, motorkognitiv gång- och balansträning, t.ex. Dual-task training, gångträning med cueing.
- Kontrollgrupp: Ingen intervention, placebo, sedvanlig träning eller annan träning.
- Utfallsmått:
 - Gånghastighet
 - Steglängd/stridelängd
 - Balansförmåga (Mini-BESTest, FGA, DGI, Bergs skala)
 - Mobilitet (Timed up and Go (TUG))
 - Förekomst av fall
 - Fallfrekvens
 - Frysningar vid gång (FOGQ), gäller cueing
 - Dual-task interference
- Studietyp: SÖ/RCT.
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, engelska och nordiska språk. Publikationsår från och med 2015.

Sökdokumentation

Uppdatering 2021-sökning från och med 2015 till 2021-10-27

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	206
Artiklar som lästes i fulltext	4
Artiklar som kvalitetsgranskades	1 SÖ, 1 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	1 SÖ, 1 RCT

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-27

Ämne: PD som påverkar personens gågförmåga - Gånginriktade rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR PD)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinson Disease/rehabilitation"[Majr] OR parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson's disease[tw] OR parkinsons disease[tw] OR parkinson disease[tw] OR parkinsons[tw]	119,730
2.	MeSH	"Endurance Training"[Majr] OR Walking[Majr] OR "Gait Disorders, Neurologic/rehabilitation"[MeSH] OR treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR cues[tiab]	206,60

		OR cueing[tiab] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR locomotor training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR dual-task[tiab] OR motor-cognitive[tiab] OR postural balance[tiab]	
3.		1 AND 2	1,918
		Publication date from 2015 - Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	
4.	MeSH/FT	3 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta- analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta- analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	154
5.		3 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish	193
6.		3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	74

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-27
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gångenriktade rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	4458
2.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti	7750
3.		1 OR 2	8638
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Endurance Training] explode all trees OR MeSH descriptor: [Walking] this term only OR MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH]	4711
5.	FT/TI, AB	(treadmill or physiotherapy or cue* or "walking exercise*" or "physical therap*" or "locomotor training" or "nordic walking" or "endurance training" or "gait training" or "balance training" or "balance	35698

	exercis*" or "dual task exercise" or "motor-cognitive exercise" or "postural balance exercise"):ti,ab,kw	
6.	4 OR 5	38917
7.	3 AND 6	CDSR 14
		Central 947
8.	7 AND Year first published 2015	CDSR 6
		Central 610
9.		
10.		

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials. **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-10
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/rehabilitation"[Majr]
2.	FT/TI, OT	parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	Exercise[Majr] OR Exercise Therapy[Majr] OR Walking[Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR "Gait Disorders, Neurologic/rehabilitation"[MeSH]
5.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR cue*[tiab] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR locomotor training[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7
		Filters activated: Meta-Analysis
9.		7

- Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2008/01/01, English
10. FT/TI, MeSH randomised[ti] OR randomized[ti] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
11. 7 AND 10

Filters activated: published in the last 5 years

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritext-term/ertab= sökning i title- och abstractfälten.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-13
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
13.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti
14.		1 OR 2
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
18.	MeSH	"Resistance Training"[Majr]
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
20.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or cue* or walking next exercise* or physical next therap* or "locomotor training" or strengthening next program* or strengthening next exercis* or "strength training" or "resistance training" or strength next exercis* or walking next exercis* or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or balance next exercis*:ti,ab,kw or training:ti
21.		4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
22.		3 AND 10 Publication Year from 2008 to 2015
23.		3 AND 10 Publication Year from 2010 to 2015

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Exkluderade studier

Uppdatering 2021-sökning från och med 2015 till 2021-10-27

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Mehrholtz, 2016	Förkortad version av redan inkluderad Cochrane-review av samme författare.
Robinson, 2018	Blandar studiepopulationer (MS och Parkinsons sjukdom) och interventioner (dvs ej enbart gång/löpband)

Referenser

1. Mehrholz J, Kugler J, Storch A, Pohl M, Hirsch K, Elsner B. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; (9).
2. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, et al. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: a Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA neurology. 2018; 75(2):219-26.
3. Hass CJ, Bishop M, Moscovich M, Stegemoller EL, Skinner J, Malaty IA, et al. Defining the clinically meaningful difference in gait speed in persons with Parkinson disease. Journal of neurologic physical therapy : JNPT. 2014; 38(4):233-8.
4. Mehrholz J, Kugler J, Storch A, Pohl M, Hirsch K, Elsner B. Treadmill training for patients with Parkinson Disease. An abridged version of a Cochrane Review. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2016; 52(5):704-13.
5. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2017; 13(11):689-703.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats, men rekommendationen har inte ändrats.

Rad: PD41b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, påverkad gångförmåga

Åtgärd: Gånginriktade rehabiliteringsinsatser – gång- och balansträning

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gånginriktade rehabiliteringsinsatser – gång- och balansträning till personer med Parkinsons sjukdom och påverkad gångförmåga.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på gånghastighet och balans. Det finns god klinisk erfarenhet åtgärden och inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillståndet och åtgärden

Gång vid Parkinsons sjukdom kännetecknas framför allt av långsammare gång och kortare steglängd. Balans är en grundläggande förmåga som har stor betydelse för alla rörelser och framför allt för gångförmågan. Vid Parkinsons sjukdom påverkas gång- och balansförmågan på många olika sätt, bland annat av hypo- och bradykinesi, rigiditet, avvikande kroppshållning och av ytterligare funktioner som har betydelse för balansförmågan. Degeneration av basala ganglierna vid Parkinsons sjukdom resulterar i svårigheter för kroppens feedbacksystem vilket medför nedsatt förmåga att integrera de olika sensoriska signalerna; det blir därmed svårt att tolka och värdera hur kroppen rör sig samtidigt som balansen bibehålls. I takt med att sjukdomen progredierar förvärras gång- och balansproblemen.

Nedsatt gånghastighet och kortare steglängd är väldokumenterat hos personer med Parkinsons sjukdom och påverkar deras dagliga liv. Balans och gång är starkt förknippade med varandra, och vi behöver en bra balansförmåga för att kunna gå självständigt och säkert. Balanskontroll är komplext och påverkas av hur många av kroppens olika system fungerar var för sig och tillsammans, både motoriska, sensoriska och kognitiva. Även förmågan att göra två saker samtidigt så kallad dual-tasking (att stå eller gå samtidigt som man gör en annan motorisk eller kognitiv aktivitet) kan påverkas vid Parkinsons sjukdom, vilket kan leda till försämrad gångförmåga och ökad fallrisk. Det kan till exempel bli svårt att gå och samtala samtidigt, eller att gå och samtidigt bära på ett föremål.

Att kunna förbättra gång- och balansförmågan kan leda till, ökad självständighet i vardagliga aktiviteter och kan antas leda till förbättrad livskvalitet hos personer med Parkinsons sjukdom. Således är gång- och balansförmåga ett viktigt effektmått på gånginriktade rehabiliteringsinsatser hos personer med Parkinsons sjukdom.

Hos personer med Parkinsons sjukdom syftar träning inte bara till att bibehålla eller förbättra funktionsförmågan genom att det sker en reorganisation i hjärnan (neuroplasticitet) utan även till att förhindra sekundära komplikationer såsom smärta, kontrakturer och hjärt-kärlsjukdomar och därmed bidra till ökad hälsa. Eftersom balanskontrollen påverkas av många av kroppens olika system så består träningen även av olika övningar som utmanar och stimulerar bland annat stabilitetsgränser, sensorisk information och integrering, rörlighet, styrka, smidighet, balansreaktioner och även dual-task förmåga. Övningarna sker främst i stående och gående och det är viktigt att variera övningarna så att de lättare kan överföras till det dagliga livets olika utmaningar. Mestadels sker träningen på klinik men den kan även ske i hemmet eller utomhus.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Slutsatser om åtgärden

Vid Parkinsons sjukdom ger gång- och balansträning (resultat från två systematiska översikter):

- förbättrad gånghastighet
 - jämfört med ingen intervention eller annan träning (starkt vetenskapligt underlag) [1]
 - jämfört med ingen intervention eller placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag) [2]
- ingen säkerställd effekt på steglängd och stridelängd, stride= 2 steg (olika resultat från de två översikterna)
 - ingen bevisad förbättring i steglängd eller stridelängd jämfört med ingen intervention eller annan träning (starkt vetenskapligt underlag) [1]
 - förbättrad stridelängd jämfört med ingen intervention eller placebo (begränsat vetenskapligt underlag) [2]
- förbättrad balansförmåga jämfört med ingen intervention eller annan träning
 - mätt med Mini-BESTest (starkt vetenskapligt underlag) [2]
 - mätt med Bergs balansskala (måttligt starkt vetenskapligt underlag) [2]
- förbättrad mobilitet (Timed up & go) jämfört med ingen intervention eller placebo (starkt vetenskapligt underlag) [2]
- förbättring i motoriska symtom (UPDRS del III)
 - jämfört med ingen intervention eller annan träning (starkt vetenskapligt underlag) [1]
 - jämfört med ingen intervention eller placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag) [2].

Det saknas data för att bedöma effekter på dual-taskförmåga. Ingen av de systematiska översikterna utvärderade förekomst av fall och fallfrekvens.

Kommentar

Resultaten ovan kommer från två systematiska översikter [1, 2] som i största del inkluderar olika studier och där tillförlitligheten och effektstorlekarna varierar mellan studierna därför bör resultaten tolkas med försiktighet. Effekten på steglängd eller stridelängd är oklar eftersom de två översikterna gav motstridiga resultat.

Eftersom ingen av de inkluderade studierna rapporterade fall så kan det nämnas att de amerikanska riktlinjerna för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom (APTA) skriver följande: balansträning tycks ha bäst effekt avseende fallfrekvens vid mild Parkinsons sjukdom, vilket indikerar att balansträning bör implementeras tidigare i sjukdomsprocessen.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter [1, 2] Endast ett fåtal studier var överlappande, det vill säga att de var inkluderade i båda översikterna. Översikterna hade olika fokus, en med dual-taskträning [1] och den andra med fokus mot gång- och balansträning [2]. De innehåller flera meta-analyser som inkluderar totalt 202 studier och 8320 personer med Parkinsons sjukdom i olika sjukdomsfaser (Hoehn & Yahr 1 till 4). I denna analys har vi inkluderat det som var relevanta för vår frågeställning, totalt 39 randomiserade kontrollerande studier med 1391 personer med Parkinsons sjukdom. Det var en stor variation i hur länge interventionerna varade (2 till 48 veckor), hur långa sessionerna var (20-60 minuter) samt antalet sessioner per vecka (1-6 ggr). Många studier hade relativt kort behandlingsperiod och få deltagare. Den studerade träningen bestod av gång- och balansträning utan eller med en annan kognitiv eller motorisk uppgift (dual-task). Kontrollgrupperna utförde ingen träning, placebo-intervention, en annan träning. Träningen utfördes individuellt eller i grupp. De flesta studierna utförde träningen när personerna med Parkinson var välmedicerade (ON).

Denna granskning har endast gällt effekter av gång och balansträning direkt efter träningsperiodens slut. Ingen av de inkluderade metaanalyserna studerade långtidseffekter. En litteraturoversikt av Mak och kollegor (2017 [3]) har undersökt långtidseffekter av träning och fysioterapi vid Parkinsons sjukdom och funnit positiva effekter av träning upp till ett år efter avslutad träning.

Vi har exkluderat systematiska översikter som enbart fokuserar på dans, exergaming/Virtual reality träning, robotträning eller tai chi/qi gong. Dock kan det finnas inslag av dessa aktiviteter i de träningar som inkluderats i metaanalyserna. Vi har även exkluderat systematiska översikter som har blandat många olika interventioner, som inte utfört en metaanalys eller som inkluderat andra neurologiska diagnoser (samtliga studier som har exkluderats efter fulltextgranskning redovisas i tabell nedan). Det saknas studier som jämför olika doseringar, intensiteten, och olika typer av gång och balansträning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt	Relativ effekt (Riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp	Interventionsgrupp					
A Gånghastighet (centimeter/sekund eller meter/sekund)	–	–	SMD –0.29; 95% CI, –0.47 till –0.10	–	n=469 (10 studier) [1]	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕	3 studier som överlappar mellan översikterna (n=211).
	–	–	SMD 0,28; 95% CI 0,12 till 0,44	–	n=656 (17 studier) [2]	Måttlig starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ ¹	
B -Steglängd och/eller stridelängd)	–	–	SMD, –0.14; 95% CI, –0.33 till 0.05	–	n=426 (8 studier) [1]	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕	En studie som överlappar mellan översikterna (n=22).
	–	–	SMD 0,36 95% CI 0,12 till 0,59	–	n=292 (10 studier) [2]	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ ²	
C –Motorisk förmåga (UPDRS III, poäng)	–	–	SMD, 0.56; 95% CI, 0.18 till 0.94	–	n=114 (3 studier) [1, 2]	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕	Inga överlappande studier

Utfall	Risk eller effekt i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt	Relativ effekt (Riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontrollgrupp	Interventionsgrupp					
			SMD 0,3 , 95% CI 0,11 till 0,56	–	n=323 (12 studier) [2]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ ¹	mellan översikterna.
D –Balansförmåga (Bergs Balansskala, poäng/Mini-BESTest)	–	–	SMD 0,57, 95% CI 0,35 till 0,79 (Bergs balansskala)	–	n=370 (12 studier) [2]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ ³	Två av de tre studierna i Li et al's MA var överlappande med Radder et al. därför har vi inte tagit med Li et al. i denna summering.
			SMD 0,90, 95% CI 0,69 till 1,12 (Mini-BESTest)	–	n=402 (6 studier) [2]	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕	
E –Mobilitet (Tid med Up & Go, TUG, antal sekunder)	–	–	SMD 0,36, 95% CI 0,15 till 0,58	–	n=351 (11 studier) [2]	Starkt vetenskapligt underlag [2] ⊕⊕⊕⊕	

Nedgraderingar enligt GRADE: ¹Flera mindre allvarliga brister ²Heterogenitet och publikationsbias ³Heterogenitet

För översikten av Radder med kollegor [2] redovisas den evidensgradering (GRADE) författarna själva genomfört.

Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i intervention (I)- och kontrollgrupp (K)	Utfall A Gånghastighet	Utfall B Steglängd/Stridelängd	Utfall C Motorisk förmåga (UPDRS III -motor del)	Utfall D Balansförmåga- Mini BES-Test/Bergs-balansskala	Utfall E Mobilitet/ Timed Up & Go	Övrigt
Li et al 2020, [1] SÖ/META, låg risk för bias för översikten. Inkluderade studier har låg till medelhög risk för bias.	PD H&Y 1 till 4, Medelålder 66,85 år SD 6,45, inkluderar Meta-analys inkluderar 11 RCT, n=322, interventionerna varierade mellan 4 till 48 veckor.	I: Dual-task träning K: Ingen intervention eller annan form av träning	10 studier, n=469, (single task gånghastighet) SMD = -0.29; 95% CI, -0.47 till -0.10; P = 0.002; I ² 0%	8 studier, n=426, SMD, -0.14; 95% CI, -0.33 till 0.05; P = 0.16; I ² , 0%;	3 studier, n=114, SMD, 0.56; 95% CI, 0.18 till 0.94; P = 0.004; I ² , 0%;	3 studier, n=243, (Mini-BESTest) SMD, -0.44; 95% CI, -0.84 till -0.05; P = 0.03; I ² 56%;		

Radder et al, 2020, [2], SÖ/META, hög risk för bias för översikten. Inkluderade stu- dier har oklar risk för bias (ej redovisat). (Uppdatering av European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease)	PD H&Y 1-4, 191 studier inklude- rade i hela syste- matiska översikten. 28 studier (n=1069) inkluderade i subgruppen ba- lans- och gångträ- ning	I: Balans- och gång- träning K: Ingen in- tervention eller pla- cebo	17 studier, N=656, SMD 0,28, 95% CI 0,12 till 0,44 P=0,0005, I ² 67%.	10 studier, N=292, SMD 0,36 95% CI 0,12 till 0,59, P=0,003, I ² 64%,	12 studier, N=323, SMD 0,34, 95% CI 0,11 till 0,56, P=0,004, I ² 68%,	12 studier, N=370, (Bergs Ba- lansskala) SMD 0,57, 95% CI 0,35 till 0,79, P<0,00001, I ² 76%, 6 studier, N=402, (Mini-BES- Test) SMD 0,90 , 95% CI 0,69 till 1,12, P=0,001, I ² 16%,	11 studier, N=351, SMD 0,36 , 95% CI 0,15 till 0,58, P=0,001, I ² 60%
--	--	--	---	--	---	--	---

Frågeställning och PICO

(Uppdatering 2021, 41abc)

Vilken effekt har gånginriktade rehabiliteringsinsatser på gågförmågan hos patienter med Parkinsons sjukdom?

- Population/tillstånd: Vuxna, Parkinsons sjukdom
- Intervention/åtgärd: Gång- och balansträning, motorkognitiv gång- och balansträning, t.ex. Dual-task training, gångträning med cueing.
- Kontrollgrupp: Ingen intervention, placebo, sedvanlig träning eller annan träning.
- Utfallsmått:
 - Gånghastighet
 - Steglängd/stridelängd
 - Balansförmåga (Mini-BESTest, FGA, DGI, Bergs skala)
 - Mobilitet (Timed up and Go (TUG))
 - Förekomst av fall
 - Fallfrekvens
 - Frysningar vid gång (FOGQ), gäller cueing
 - Dual-task interference
- Studietyp: SÖ/RCT.
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, engelska och nordiska språk. Publikationsår från och med 2015.

Sökdokumentation

Uppdatering 2021-sökning från och med 2015 till 2021-10-27

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	156
Artiklar som lästes i fulltext	10
Artiklar som kvalitetsgranskades	2 SÖ
Artiklar som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-27

Ämne: PD som påverkar personens gågförmåga - Gånginriktade rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR PD)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinson Disease/rehabilitation"[Majr] OR parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson's disease[tw] OR parkinsons disease[tw] OR parkinson disease[tw] OR parkinsons[tw]	119,730
2.	MeSH	"Endurance Training"[Majr] OR Walking[Majr] OR "Gait Disorders, Neurologic/rehabilitation"[MeSH] OR treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR cues[tiab]	206,60

		OR cueing[tiab] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR locomotor training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR dual-task[tiab] OR motor-cognitive[tiab] OR postural balance[tiab]	
3.		1 AND 2	1,918
		Publication date from 2015 - Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	
4.	MeSH/FT	3 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta- analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta- analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	154
5.		3 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish	193
6.		3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	74

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-27
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gåginriktade rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	4458
2.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti	7750
3.		1 OR 2	8638
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Endurance Training] explode all trees OR MeSH descriptor: [Walking] this term only OR MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH]	4711
5.	FT/TI, AB	(treadmill or physiotherapy or cue* or "walking exercise*" or "physical therap*" or "locomotor training" or "nordic walking" or "endurance training" or "gait training" or "balance training" or "balance	35698

	exercis*" or "dual task exercise" or "motor-cognitive exercise" or "postural balance exercise"):ti,ab,kw	
6.	4 OR 5	38917
7.	3 AND 6	CDSR 14
		Central 947
8.	7 AND Year first published 2015	CDSR 6
		Central 610
9.		
10.		

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials. **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-10
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/rehabilitation"[Majr]
2.	FT/TI, OT	parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	Exercise[Majr] OR Exercise Therapy[Majr] OR Walking[Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR "Gait Disorders, Neurologic/rehabilitation"[MeSH]
5.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR cue*[tiab] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR locomotor training[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7
		Filters activated: Meta-Analysis
9.		7

- Filters activated: Systematic Reviews, Publication
date from 2008/01/01, English
10. FT/TI, MeSH randomised[ti] OR randomized[ti] OR "Randomized
Controlled Trial" [Publication Type]
11. 7 AND 10

Filters activated: published in the last 5 years

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utsluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritext-term/ertab= sökning i title- och abstractfälten.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-13

Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
13.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti
14.		1 OR 2
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
18.	MeSH	"Resistance Training"[Majr]
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
20.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or cue* or walking next exercise* or physical next therap* or "locomotor training" or strengthening next program* or strengthening next exercis* or "strength training" or "resistance training" or strength next exercis* or walking next exercis* or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or balance next exercis*:ti,ab,kw or training:ti
21.		4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
22.		3 AND 10 Publication Year from 2008 to 2015
23.		3 AND 10 Publication Year from 2010 to 2015

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utsluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Exkluderade studier

Exkluderade artiklar efter fulltext-granskning	Orsak till exklusion
de Oliveira et al. 2021 [4]	Ingen metaanalys, blandar interventioner
Klamroth et al 2016 [5]	Blandar många olika interventioner
Ni et al 2018 [6]	Blandar många olika interventioner
Yitayeh et al 2016 [7]	Nyare översikt finns
Fritz et al, 2015[8]	Blandar olika neurologiska diagnoser
De Freitas et al, 2020 [9]	Överlappande, ej metaanalys
Wajda et al, 2017 [10]	Blandar olika neurologiska diagnoser, narrativ analys.
Wang et al, 2016 [11]	Blandar single och dual-task performance

Referenser

1. Li Z, Wang T, Liu H, Jiang Y, Wang Z, Zhuang J. Dual-task training on gait, motor symptoms, and balance in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*. 2020; 34(11):1355-67.
2. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2020; 34(10):871-80.
3. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(11):689-703.
4. de Oliveira MPB, Lobato DFM, Smaili SM, Carvalho C, Borges JBC. Effect of aerobic exercise on functional capacity and quality of life in individuals with Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2021; 95:104422.
5. Klamroth S, Steib S, Devan S, Pfeifer K. Effects of Exercise Therapy on Postural Instability in Parkinson Disease: A Meta-analysis. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2016; 40(1):3-14.
6. Ni M, Hazzard JB, Signorile JF, Luca C. Exercise Guidelines for Gait Function in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2018; 32(10):872-86.
7. Yitayeh A, Teshome A. The effectiveness of physiotherapy treatment on balance dysfunction and postural instability in persons with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2016; 8:17.

8. Fritz NE, Cheek FM, Nichols-Larsen DS. Motor-Cognitive Dual-Task Training in Persons With Neurologic Disorders: A Systematic Review. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2015; 39(3):142-53.
9. De Freitas Tb Ms PT, Leite PB, Doná F PhD PT, Pompeu Je PhD PT, Swarowsky A PhD PT, Torriani-Pasin C PhD PT. The effects of dual task gait and balance training in Parkinson's disease: a systematic review. *Physiotherapy theory and practice*. 2020; 36(10):1088-96.
10. Wajda DA, Mirelman A, Hausdorff JM, Sosnoff JJ. Intervention modalities for targeting cognitive-motor interference in individuals with neurodegenerative disease: a systematic review. *Expert review of neurotherapeutics*. 2017; 17(3):251-61.
11. Wang XQ, Pi YL, Chen BL, Wang R, Li X, Chen PJ. Cognitive motor intervention for gait and balance in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*. 2016; 30(2):134-44.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 4 till 3.

Rad: PD41c

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, påverkad gångförmåga

Åtgärd: Gåginriktade rehabiliteringsinsatser – cueing-träning

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda gåginriktade rehabiliteringsinsatser – cueing till personer med Parkinsons sjukdom och påverkad gångförmåga.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och åtgärden har effekt på gånghastighet. Det finns god klinisk erfarenhet av åtgärden och inga negativa bieffekter.

Beskrivning av tillståndet och åtgärden

Gång vid Parkinsons sjukdom kännetecknas framför allt av långsammare gång och kortare steglängd. Balans är en grundläggande förmåga som har betydelse för alla rörelser, framför allt för att kunna gå självständigt.

Gångförmågan vid Parkinsons sjukdom påverkas av många faktorer såsom till exempel hypo- och bradykinesi, rigiditet, avvikande kroppshållning och nedsatt balans. Degeneration av basala ganglierna vid Parkinsons sjukdom resulterar i svårigheter för kroppens feedbacksystem, vilket medför nedsatt förmåga att integrera de olika sensoriska signalerna och därmed att kunna tolka och värdera hur kroppen rör sig. Detta påverkar såväl gång- som balansförmåga. I takt med att sjukdomen tilltar förvärras balans- och gångproblemen.

Begränsad gångförmåga i form av nedsatt gånghastighet är väldokumenterat hos personer med Parkinsons sjukdom och påverkar det dagliga livet. Att öka gånghastigheten kan leda till, ökad självständighet i vardagliga aktiviteter och kan antas förbättra livskvaliteten för personer med Parkinsons sjukdom. Således är förbättrad gång- och balansförmåga ett viktigt effektmått på gåginriktade rehabiliteringsinsatser hos personer med Parkinsons sjukdom.

Träning har ett tydligt vetenskapligt stöd för sin hälsofrämjande effekt. Hos personer med Parkinsons sjukdom syftar träning inte bara till att bibehålla eller förbättra den fysiska funktionsförmågan utan även till att förhindra sekundära komplikationer.

Personer med Parkinsons sjukdom kan när de går få ”gångstopp”, vilket även benämns som frysningsepisoder från engelskans ”freezing of gait” (FOG). FOG beskrivs ofta som att fötterna känns som fastklistrade i golvet och uppstår ofta då personen ska börja att gå, vid vändningar och precis innan man når målet då man går, t.ex. när man närmar sig stolen för att sätta sig ned. Stress och trånga utrymmen (exempelvis dörröppningar) kan framkalla FOG. Prevalensen av FOG ökar med längre sjukdomsduration. Användning av visuella signaler, såsom en linje på golvet, taktila stimuli såsom beröring, eller auditiva signaler såsom att följa ljudet av en metronom eller

lyssna på musik, är användbara cueing-strategier som kan hjälpa personen att förhindra frysningar och bibehålla rörelseförmågan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Slutsatser om åtgärden

Vid Parkinsons sjukdom ger cueing-träning jämfört med annan träning eller ingen träning (resultat från två systematiska översikter):

- förbättrad gånghastighet (begränsat [1] resp. måttligt starkt vetenskapligt underlag [2])
- ökad steglängd med 9 cm (95% konfidensintervall 5,13 till 13,65) $P < 0.001$ (begränsat vetenskapligt underlag) [1]
- förbättrad mobilitet mätt med Timed Up and Go (måttligt starkt vetenskapligt underlag) [2].

Det går inte bedöma effekten av cueing-träning på balans eftersom endast en studie var inkluderad; detsamma gällde för frysningar vid gång där endast två små studier var inkluderade. Ingen av de systematiska översikterna utvärderade fallförekomst eller fallfrekvens.

Kommentar

För att en ökning av gånghastigheten ska vara kliniskt relevant bör den vara 0,06 meter per sekund (liten effekt), medan en ökning på 0,14 meter per sekund räknas som moderat, och 0,22 meter per sekund som stor effekt.[3] För vissa personer som redan kan gå med relativt hög hastighet skulle en ökning av gånghastigheten på 0,1 meter per sekund kunna innebära skillnaden mellan att komma över ett övergångsställe på utsatt tid eller inte.

I sammanhanget bör det nämnas att de amerikanska riktlinjerna för fysioterapi vid Parkinsons sjukdom (APTA) också rekommenderar cueing-träning. Evidensläget som de redovisar skiljer sig dock något från det som redovisats här vilket kan bero på att frågeställningar, inklusions- respektive exklusionskriterier är olika.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översiktsstudier med metaanalyser som är publicerade 2014 respektive 2020 [1, 2]. Slutsatserna baseras på 340 personer för gånghastighet, 75 personer för steglängd, 40 personer för frysningar vid gång och 187 personer för mobilitet. Interventionsgruppen fick cueing-träning (auditiv, visuell, verbal eller sensorisk) eller strategi-träning som innehöll cueing i kombination med gångträning på klinik eller i hemmet. I vissa studier utfördes träningen på gång- eller löpband. Ibland kombinerades två cueing-strategier, till exempel auditiva och visuella. Kontrollgruppen fick i de flesta studier ingen intervention alls och i vissa fall annan träning

såsom gångträning. Interventionerna utfördes 3 till 7 dagar i veckan och pågick under 2 till 24 veckor.

Denna granskning har endast gällt effekter direkt efter träningsperiodens slut. En litteraturöversikt av Mak och kollegor 2017 [4] har undersökt långtidseffekter av träning och fysioterapi vid Parkinsons sjukdom och funnit positiva effekter av träning upp till ett år efter avslutad träning.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Summering av effekt och evidensstyrka

Utfall	Risk eller effekt i kontroll-grupp respektive interventionsgrupp		Absolut effekt (Skillnad i effekt eller risk mellan grupperna)	Relativ effekt (Riskratio, RR; oddskvot, OR; hazardkvot, HR; relative risk reduction, RRR; relativ procentuell förändring)	Antal deltagare (antal studier), samt [referens]	Evidensstyrka	Kommentar
	Kontroll-grupp (ex. behandling med placebo)	Interventions-grupp (behandling A)					
A – Gånghastighet (cm/s eller m/s)	–	–	MD 18,0 (95%CI 13,46 till 22,54) P<0,001	–	n=160 (6 studier) [1]	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ ¹	En överlappande studie: ref Almeida (n=28)
	–	–	SMD 0,45 (95% CI 0,13 till 0,76) P<0,01	–	n=180 (6 studier) [2]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ ²	
B – Steglängd (cm)	–	–	MD 9,39 (95%CI 5,13 till 13,65) P<0,001	–	75 (4 studier) [1]	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○ ¹	
C – Frysningar vid gång	–	–	SMD 0,55 (95% CI -0,11 till 1,21) P = 0,10	–	40 (2 studier)[2]	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○ ³	
D – Mobilitet / Timed Up and Go	–	–	SMD 0,53 (95% CI 0,23 till 0,82) P<0,001	–	187 (6 studier) [2]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ ⁴	

För översikten av Radder med kollegor [2] redovisas den evidensgradering (GRADE) författarna själva genomfört, med undantag för frysningar vid gång. Resultat för balans ej redovisat pga endast en studie. Nedgraderingar enligt GRADE: ¹Heterogenitet och mindre allvarliga brister ²Heterogenitet ³Radder et al. har graderat till måttligt starkt underlag men pga endast två små studier har vi valt att nedgradera ytterligare. ⁴Risk för bias.

Översikt av inkluderade studier

Författare, år, referens, studiedesign, land, risk för bias	Population, inklusionskriterier, studieperiod, uppföljningstid	Åtgärd i intervention (I)- och kontrollgrupp (K)	Utfall A =Gånghastighet	Utfall B = Steglängd	Utfall C – Frysningar vid gång (FOGQ + NFOGQ)	Utfall D- Mobilitet /Timed Up and Go	Övrigt
Rocha et al 2014, [1] SÖ/MA, Brasilien, Hög risk för bias. Enligt bedömning av Rocha et al har de inkluderade studierna överlag låg till oklar risk för bias.	204 personer med PS (114 män), 6 RCT & 1 QRCT Medelålder 68,8 år. Medel H & Y 2,4	I: Cueing (Auditiv, verbal, sensorisk) K: ingen intervention eller annan träning.	6 studier, (I=82 K=78) MD 18,0 (95%CI 13,46 till 22,54) P<0,001	4 studier, (I=38 K=37) MD 9.39 /95%CI 5.13 till 13.65) P<0.001			Träningen pågick 2-8 veckor, medel 19 träningstillfällen (spridning 10-28)
Radder et al, 2020, [2] SÖ/MA, Nederländerna, Hög risk för bias. Inkluderade studier har oklar risk för bias (ej redovisat).	PD H&Y 1-4, 191 studier inkluderade i hela systematiska översikten. 14 studier (n=364) inkluderade i subgruppen strategiträning (inkl cueing)	I: Cueing (Auditiv, verbal, sensorisk) K: ingen intervention eller annan träning.	6 studier (I=87 K=93) SMD 0,45 (95% CI 0,13 till 0,76) P<0,01		2 studier SMD 0.55 (95% CI -0,11 till 1,21) P = 0,10	6 studier, (I=98 K=89) SMD 0,53 (95% CI 0,23 till 0,82) P<0,001	

Frågeställning och PICO

(Uppdatering 2021, 41abc)

Vilken effekt har gånginriktade rehabiliteringsinsatser på gångförmågan hos patienter med Parkinsons sjukdom?

- Population/tillstånd: Vuxna, Parkinsons sjukdom
- Intervention/åtgärd: Gång- och balansträning, motorkognitiv gång- och balansträning, t.ex. Dual-task training, gångträning med cueing.
- Kontrollgrupp: Ingen intervention, placebo, sedvanlig träning eller annan träning.
- Utfallsmått:
 - Gånghastighet
 - Steglängd/stridelängd
 - Balansförmåga (Mini-BESTest, FGA, DGI, Bergs skala)
 - Mobilitet (Timed up and Go (TUG))
 - Förekomst av fall
 - Fallfrekvens
 - Frysningar vid gång (FOGQ), gäller cueing
 - Dual-task interference
- Studietyp: SÖ/RCT.
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, engelska och nordiska språk. Publikationsår från och med 2015.

Sökdokumentation

Uppdatering 2021-sökning från och med 2015 till 2021-10-27

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	156
Artiklar som lästes i fulltext	9
Artiklar som kvalitetsgranskades	3 SÖ
Artiklar som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-27

Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktade rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR PD)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinson Disease/rehabilitation"[Majr] OR parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson's disease[tw] OR parkinsons disease[tw] OR parkinson disease[tw] OR parkinsons[tw]	119,730
2.	MeSH	"Endurance Training"[Majr] OR Walking[Majr] OR "Gait Disorders, Neurologic/rehabilitation"[MeSH] OR	206,60

		treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR cues[tiab] OR cueing[tiab] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR locomotor training[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab] OR dual-task[tiab] OR motor-cognitive[tiab] OR postural balance[tiab]	
3.		1 AND 2	1,918
		Publication date from 2015 -	
		Filters applied: Danish, English, Norwegian, Swedish	
4.	MeSH/FT	3 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta- analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta- analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	154
5.		3 AND Filters applied: Randomized Controlled Trial, Danish, English, Norwegian, Swedish	193
6.		3 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	74

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-27

Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktade rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	4458
2.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti	7750
3.		1 OR 2	8638
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Endurance Training] explode all trees OR MeSH descriptor: [Walking] this term only OR MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [rehabilitation - RH]	4711
5.	FT/TI, AB	(treadmill or physiotherapy or cue* or "walking exercise*" or "physical therap*" or "locomotor training" or "nordic walking" or "endurance training"	35698

	or "gait training" or "balance training" or "balance exercis*" or "dual task exercise" or "motor-cognitive exercise" or "postural balance exercise"):ti,ab,kw	
6.	4 OR 5	38917
7.	3 AND 6	CDSR 14 Central 947
8.	7 AND Year first published 2015	CDSR 6 Central 610
9.		
10.		

Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials. **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-10
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gångenriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/rehabilitation"[Majr]
2.	FT/TI, OT	parkinson's disease[ti] OR parkinsons disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	Exercise[Majr] OR Exercise Therapy[Majr] OR Walking[Majr] OR "Resistance Training"[Majr] OR "Gait Disorders, Neurologic/rehabilitation"[MeSH]
5.	FT/TIAB	treadmill[tiab] OR physiotherapy[tiab] OR training[ti] OR cue*[tiab] OR walking exercise[tiab] OR physical therap*[tiab] OR locomotor training[tiab] OR strengthening program[tiab] OR strengthening exercise[tiab] OR strength training[tiab] OR resistance training[tiab] OR strength exercise[tiab] OR walking exercise[tiab] OR nordic walking[tiab] OR endurance training[tiab] OR aerobic exercise[tiab] OR gait training[tiab] OR balance training[tiab] OR balance exercise[tiab]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7
		Filters activated: Meta-Analysis
9.		7

- Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2008/01/01, English
10. FT/TI, MeSH randomised[ti] OR randomized[ti] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
11. 7 AND 10

Filters activated: published in the last 5 years

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritext-term/ertab= sökning i title- och abstractfälten.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-13
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gångenriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
13.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti
14.		1 OR 2
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
18.	MeSH	"Resistance Training"[Majr]
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
20.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or cue* or walking next exercise* or physical next therap* or "locomotor training" or strengthening next program* or strengthening next exercis* or "strength training" or "resistance training" or strength next exercis* or walking next exercis* or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or balance next exercis*:ti,ab,kw or training:ti
21.		4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
22.		3 AND 10 Publication Year from 2008 to 2015
23.		3 AND 10 Publication Year from 2010 to 2015

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2008/01/01, English
10. FT/TI, MeSH randomised[ti] OR randomized[ti] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]
11. 7 AND 10

Filters activated: published in the last 5 years

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritext-term/ertab= sökning i title- och abstractfälten.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-13
Ämne: PD som påverkar personens gångförmåga - Gånginriktad rehabiliteringsinsatser (rad 41, NR MS) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
13.	FT/TI	parkinson's or parkinsons or parkinson:ti
14.		1 OR 2
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Walking] explode all trees
18.	MeSH	"Resistance Training"[Majr]
19.	MeSH	MeSH descriptor: [Gait Disorders, Neurologic] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]
20.	FT/TI, AB, KW	treadmill or physiotherapy or cue* or walking next exercise* or physical next therap* or "locomotor training" or strengthening next program* or strengthening next exercis* or "strength training" or "resistance training" or strength next exercis* or walking next exercis* or "nordic walking" or "endurance training" or "aerobic exercise" or "gait training" or "balance training" or balance next exercis*:ti,ab,kw or training:ti
21.		4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9
22.		3 AND 10 Publication Year from 2008 to 2015
23.		3 AND 10 Publication Year from 2010 to 2015

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts Qualifier = aspekt av ämnet FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords. **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Exkluderade studier

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Cassimatis, 2016	Ej relevanta utfallsmått
Cosentino, 2020	Fel design på inkluderade studier
Forte, 2021	Fel design (umbrella review)
Ghai, 2018	MA ej utförda på RCT studier
Harrison, 2019	Blandar olika neurologiska populationer
Rutz, 2020	Ingen MA
Trindade, 2021	Endast en inkluderad studie är av RCT design

Referenser

1. Rocha PA, Porfírio GM, Ferraz HB, Trevisani VFM. Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease patients: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014; 124:127-34.
2. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2020; 34(10):871-80.
3. Hass CJ, Bishop M, Moscovich M, Stegemoller EL, Skinner J, Malaty IA, et al. Defining the clinically meaningful difference in gait speed in persons with Parkinson disease. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2014; 38(4):233-8.
4. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(11):689-703.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 4 till 3.

Exkluderade studier

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Cassimatis, 2016	Ej relevanta utfallsmått
Cosentino, 2020	Fel design på inkluderade studier
Forte, 2021	Fel design (umbrella review)
Ghai, 2018	MA ej utförda på RCT studier
Harrison, 2019	Blandar olika neurologiska populationer
Rutz, 2020	Ingen MA
Trindade, 2021	Endast en inkluderad studie är av RCT design

Referenser

1. Rocha PA, Porfírio GM, Ferraz HB, Trevisani VFM. Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease patients: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014; 124:127-34.
2. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2020; 34(10):871-80.
3. Hass CJ, Bishop M, Moscovich M, Stegemoller EL, Skinner J, Malaty IA, et al. Defining the clinically meaningful difference in gait speed in persons with Parkinson disease. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2014; 38(4):233-8.
4. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(11):689-703.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 4 till 3.

Rad: PD2

Tillstånd: Misstänkt Parkinsons sjukdom, första symtomet

Åtgärd: Akut levodopa- och apomorfintest för korrekt diagnos

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda akut levodopa- och apomorfintest för korrekt diagnos till personer med misstänkt Parkinsons sjukdom och första symtomet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har osäker effekt på att fastställa diagnosen Parkinsons sjukdom och kan medföra obehag för patienten.

Kommentar: Åtgärden kan användas senare i sjukdomsförloppet för att bedöma om dopaminerg behandling fungerar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som medför bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

Sjukdomsbilderna vid olika sjukdomar med parkinsonism är överlappande och feldiagnostik är vanligt. Tidigt i sjukdomsförloppet är det vanligt att symtomen inte finns hela tiden, eller att de tillfälligt försämras. Det kan behövas en omvärdering av diagnosen även efter flera års sjukdom.

Praxis för diagnostik vid Parkinsons sjukdom är att göra upprepade kliniska undersökningar för att bedöma om symtomen är förenliga med diagnoskriterierna. Enligt internationell god klinisk praxis ingår också en rutinmässig bildframställande undersökning av hjärnan. Därutöver kan ytterligare diagnostiska metoder användas.

I detta tidiga skede av parkinsonism är det svårt att skilja idiopatisk Parkinsons sjukdom från andra typer av parkinsonism. Långtidsbehandling med dopaminerga preparat är effektiv vid Parkinsons sjukdom och mindre effektiv eller verkningslös vid atypisk parkinsonism. Åtgärden akut levodopa- eller apomorfadministrering används ibland vid tveksamma fall. Man kontrollerar patientens motoriska funktion före dos och cirka 60 respektive 20 minuter efter att läkemedlet givits. En tydlig förbättring efter given dos talar

starkt för Parkinsons sjukdom även om patienter med multipel systematrofi också kan ha ett måttligt läkemedelssvar. En tydlig förbättring efter given dos talar även starkt för att patienten kommer att få en effekt av en efterföljande dopaminerg terapi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid Parkinsons sjukdom i tidigt stadium har levodopa- eller apomorfintest 66–77 procents sensitivitet och 71–81 procents specificitet (likelihoodkvot: 3,0 vilket ger måttliga förändringar) för att påvisa idiopatisk Parkinsons sjukdom (begränsat vetenskapligt underlag).

En svårighet med levodopa- och apomorfintest som differentialdiagnostisk metod är att såväl falskt positiva som falskt negativa fall förekommer. Framför allt är det inte ovanligt med falskt negativa tester (ett negativt test bör därför aldrig utesluta ett behandlingsförsök med dopaminerga läkemedel). I stället för akuta tester brukar behandling med dopaminerga läkemedel i adekvat dosering användas (för att utesluta effekt av dopaminerg terapi brukar det därvid rekommenderas att L-dopa kortvarigt titreras upp till tydlig effekt eller cirka 1 000 mg dagligen). Detta betyder inte att testerna i speciella kliniska situationer inte kan vara värdefulla, till exempel

1. för att förutse effekten av dopaminerg behandling eller dosökning innan dopaminerga läkemedel används eller innan dosen ökas
2. om det är viktigt att snabbt verifiera att det finns ett dopaminergt svar
3. om det är viktigt att få kvantitativ och objektiv information om dopaminerg effekt (till exempel i klinisk forskning).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

I studierna användes förbehandling med den perifera dopaminantagonisten domperidon 1–3 dagar före test för att reducera risken för biverkningar, framför allt illamående och blodtrycksfall. Möjligen är högre testdoser av L-dopa mer effektiva (dock saknas evidens), men sådana ”akuta” höga doser är behäftade med mer biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter [1, 2] omfattande sex studier avseende ”diagnostic accuracy”. Slutsatserna baseras på 216 personer för sensitivitet och specificitet och 254 personer för positivt prediktivt värde.

Akut test med peroralt levodopa/karbidopa (L-dopados 250 mg) och/eller med subkutan apomorfinitinjektion prövades hos totalt 470 patienter med parkinsonism.

Saknas någon information i studierna?

Studierna är heterogena på många sätt och uppföljningstiden avseende sjukdomsutveckling är relativt kort.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London; 2006.
2. Suchowersky, O, Reich, S, Perlmutter, J, Zesiewicz, T, Gronseth, G, Weiner, WJ, et al. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006; 66(7):968-75.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	Effektmått A –	Kommentar
[1]	National Collaborating Centre for Chronic Conditions. 2006.	SÖ, baserad på en SÖ från 2000	Fyra studier av akut L-dopatest (n=67), akut apomorfintest (n=187) med icke-etablerad Parkinsons sjukdom	K: I1: Heterogena metoder: förbättring i UPDRS III, Webster Rating Scale, tapping, gång, tremor		PPV med levodopa 125-275 mg: 0,69 (95% CI 0,59 to 0,80) PPV med apomorfin 1,5-5 mg: 0,63 (95% CI 0,56 to 0,70)	Sparsamt med data i denna översikt som alltså helt bygger på en SÖ från 2000. PPV är egentligen "fraction positive" – ett surrogatmått för sensitivitet. En diagnostisk studie som inte ansågs gälla de novo-patienter återfinns i SÖ av Suchowersky, se nedan.
[2]	Suchowersky 2006	SÖ av en Class I-studie och en Class II-studie	82+134 patienter med parkinsonism.	K: I1: Förbättring i UPDRS-poäng	Class I-studien med levodopa/karbidopa 250/50 mg: Sensitivitet: 70,9 % Specificitet: 81,4 % Class II-studien med levodopa/carbidopa 250/25 mg: Sensitivitet: 77,1 % Specificitet: 71,1 % Och med apomorfin 1,5-4,5 mg: Sensitivitet: 65,9-66,7 % Specificitet: 70,5-76,5 %	Class I: positive predictive ratio 88,6%	Mestadels kliniska diagnoser som "facit", bara enstaka obduktioner. L-dopaformuleringarna som användes är inte tillgängliga i sådana dosrelationer i Sverige.

UPDRS= Unified Parkinson's disease rating scale

ROC AUC=Accuracy

PPV = positivt prediktivt värde. Det är andelen av de som testats positivt som verkligen har en sjukdom.

NPV = negativt prediktivt värde. Det är andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka (sammansättning av evidensstyrka hämtas från tabell 3)	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Sensitivitet och specificitet	#2, två studier: akut levodopatest enbart (n=82) Både levodopatest och apomorfintest (n=134)	Sens: 66-77 % Spec: 71-81 % Likelihood Ration: 0,715/1-0,76=3,0	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Heterogena utfallsmått och heterogena patientgrupper. Äldre studier med viss variation i apomorfindosering, samt icke-tillgängliga L-dopaformuleringar. Begränsad mängd data, endast enstaka diagnoser verifierade vid obduktion.
A –t.ex. PPV, NPV, AUC ROC	#1, fyra studier: akut L-dopatest (n=67), akut apomorfintest (n=187)	PPV: 0,63-0,69	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Se ovan.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-11 **Ämne:** Första symptomet som talar för Parkinsons sjukdom – Akut levodopa- och apomorfintest för korrekt diagnos (PD rad 2D)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot] 1. OR 2.
	MeSH	"Levodopa/diagnostic use"[Majr] OR "Apomorphine/diagnostic use"[Majr]
	FT	apomorphine[tiab] OR levodopa[tiab] OR L-dopa[tiab] OR apomorphine[ot] OR levodopa[ot] OR L-dopa[ot]
	FT	test[tiab] OR tests[tiab] OR diagnostic[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnose*[tiab] OR challenge[tiab] OR test[ot] OR tests[ot] OR diagnostic[ot] OR diagnosis[ot] OR diagnose*[ot] OR challenge[ot] 5. AND 6. 4. OR 7. 1. AND 8. 9. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
SB		10. AND Systematic[sb]

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-11 **Ämne:** Första symptomet som talar för Parkinsons sjukdom – Akut levodopa- och apomorfintest för korrekt diagnos (PD rad 2D) Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1. OR 2.
	MeSH/Qualifier	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnostic use - DU]
	MeSH	"Apomorphine/diagnostic use"[Majr]
	FT/TI, AB, KW	apomorphine or levodopa or "L-dopa":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
	FT/TI, AB, KW	test or tests or diagnostic or diagnosis or diagnose* or challenge:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6. AND 7. 4. OR 5. OR 8. 3. AND 9.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD4

Tillstånd: Parkinsonsyndrom eller parkinsonism

Åtgärd: Undersökning med magnetkamera (MRT)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda undersökning med magnetkamera (MRT) till personer med Parkinsonsyndrom eller parkinsonism.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden bidrar till differentialdiagnostiken mellan olika sjukdomar med parkinsonism.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Sjukdomsbilderna vid olika sjukdomar med parkinsonism är överlappande och feldiagnostik är vanligt. Tidigt i sjukdomsförloppet är det vanligt att symtomen inte finns hela tiden, eller att de tillfälligt försämras. Det kan behövas en omvärdering av diagnosen även efter flera års sjukdom.

Parkinsonism är ett begrepp för sjukdomar med parkinsonliknande symptom. Cirka 75 procent av alla patienter med parkinsonism har Parkinsons sjukdom (PS). Ovanligare sjukdomar som kan ge parkinsonism (ofta kallade atypisk parkinsonism) är multipel systematrofi av parkinsonistisk typ (MSA-P), progressiv supranukleär pares (PSP) och kortikobasalt syndrom (CBS). Parkinsonism kan också ingå i en rad andra sjukdomar (sekundär parkinsonism), till exempel störd blodcirkulation i hjärnan (många små blödningar eller infarkter), hjärntumör och skallskador. När det finns misstanke om sekundär parkinsonism och vissa former av atypisk parkinsonism, kan en magnetkameraundersökning påvisa tillstånd som skiljer sig från Parkinsons sjukdom med tillräcklig sensitivitet och specificitet.

Magnetresonanstomografi (MRT) är en metod som ger avbildningar av hjärnan med möjlighet att identifiera sjukliga förändringar. Det vetenskapliga underlaget belyser hur användbar MRT är på att fastställa specifika parkinsonismdiagnoser jämfört med klinisk diagnos vid uppföljning efter MRT-undersökning för a) identifiering av sekundär parkinsonism vs idiopatisk parkinsonism, och b) för identifiering av specifika idiopatiska parkinsonsyndrom (PS, MSA-P, PSP, CBS).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

1. Studier av MRT för uteslutande av sekundär parkinsonism (vaskulära förändringar, tumörer, skallskador) saknas. Enligt europeiska riktlinjer

[1] finns emellertid expertkonsensus för att MRT bör användas för utslutande av sekundär parkinsonism.

För differentialdiagnostiken mellan PS, MSA-P, PSP och CBD ser det ut som följer:

2. differentialdiagnostik mellan PSP och MSA-P samt mellan PSP och PS med MRT planimetri: begränsat vetenskapligt underlag
3. hummingbird- (kolibri-) eller pingvinutseende i övre delen av hjärnstammen för att skilja PS från atypisk parkinsonism samt PSP från MSA-P: otillräckligt vetenskapligt underlag
4. hot cross bun-utseende (kors) i mellersta hjärnstammen för att skilja PS från atypisk parkinsonism och PSP från MSA-P: otillräckligt vetenskapligt underlag
5. morning glory flower sign i övre delen av hjärnstammen för att skilja PSP från MSA: otillräckligt vetenskapligt underlag
6. hyperintensitet i mellersta cerebellära pedunkeln (MCP) för att skilja PSP från MSA: otillräckligt vetenskapligt underlag.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

MRT har inga kända biverkningar men undersökningen upplevs besvärande för personer med klaustrofobi, och kan ej genomföras på personer med vissa implantat, till exempel pacemaker.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 6 [2–7] studier där MRT-fynd jämförts mot klinisk diagnos i 5 studier och histopatologisk diagnos i 1 studie. Slutsatserna baseras på 672 personer för kvoten mellan mesencefal och pontin area, 717 personer för MRPI, 160 personer för MCP/SCP kvoten, 145 personer för kolibri/pingvinutseende samt hot cross bun-utseende, och 45 personer för morning glory flower sign samt hyperintensitet i mellersta cerebellära pedunkeln.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Berardelli, A, Wenning, GK, Antonini, A, Berg, D, Bloem, BR, Bonifati, V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2013; 20(1):16-34.
2. Hussl, A, Mahlknecht, P, Scherfler, C, Esterhammer, R, Schocke, M, Poewe, W, et al. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance

Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(14):2444-9.

3. Longoni, G, Agosta, F, Kostic, VS, Stojkovic, T, Pagani, E, Stosic-Opincal, T, et al. MRI measurements of brainstem structures in patients with Richardson's syndrome, progressive supranuclear palsy-parkinsonism, and Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(2):247-55.
4. Massey, LA, Micallef, C, Paviour, DC, O'Sullivan, SS, Ling, H, Williams, DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012; 27(14):1754-62.
5. Meijer, FJ, Aerts, MB, Abdo, WF, Prokop, M, Borm, GF, Esselink, RA, et al. Contribution of routine brain MRI to the differential diagnosis of parkinsonism: a 3-year prospective follow-up study. *Journal of neurology*. 2012; 259(5):929-35.
6. Morelli, M, Arabia, G, Salsone, M, Novellino, F, Giofre, L, Paletta, R, et al. Accuracy of magnetic resonance parkinsonism index for differentiation of progressive supranuclear palsy from probable or possible Parkinson disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(3):527-33.
7. Quattrone, A, Nicoletti, G, Messina, D, Fera, F, Condino, F, Pugliese, P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*. 2008; 246(1):214-21.
8. Mahlknecht, P, Hotter, A, Hussl, A, Esterhammer, R, Schocke, M, Seppi, K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010; 7(5):300-18.
9. Morelli, M, Arabia, G, Novellino, F, Salsone, M, Giofre, L, Condino, F, et al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study. *Neurology*. 2011; 77(11):1042-7.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV – positivt prediktivt värde	NPV – negativt prediktivt värde	AUC –	Accuracy–	Kommentar
[8]	Mahlknecht, 2010	Systematisk översikt.	14 studier publicerade 1998-2008 som undersökt värdet av konventionell MRT. 10 studier publicerade 2002-2009 som undersökt värdet av diffusions-MRT (DWI/DTI).	Indextest: Specificerade MRT-fynd Referenstest: Klinisk diagnos	Se särskild tabell					SÖ översikt där totalantalet patienter och testprestanda för hela materialet inte finns angivet. En översiktstabell av viktiga fynd finns i artikeln.
[2]	Hussl, 2010	Kohortstudie	Totalt 123 patienter varav 75 med PS, 26 med MSA-P, 22 med PSP Genomsnittålder 65-69 i grupperna. Genomsnittlig sjukdomsduration PS 7,5 år, MSA-P 4,1 år, PSP 2,9 år. Klinisk uppföljning minst 2 år	Indextest: MRT 1,5 T, TI, FLASH-3 D, SE A. mesencefal /pontin area B. MRPI (MR parkinsonism index: m/p ratio x MCP/SCP ratio) Referenstest: Klinisk diagnos	A. Sensitivitet: PSP vs MSA-P 64%, PSP vs PS 64% A. Specificitet: PSP vs PD 95% PSP vs MSA-P 85% B. Sensitivitet: PSP vs MSA-P 82%, PSP vs PS 82% B. Specificitet: PSP vs PD 76% PSP vs MSA-P 92%	A. PSP vs PS 79% PSP vs MSA-P 79% B. PSP vs PS 50% PSP vs MSA-P 90%	A. NPV PSP vs PS 90% PSP vs MSA-P 85% B. NPV PSP vs PS 93% PSP vs MSA-P 86%	K: 11:		Statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. Dock stora överlapp mellan grupperna som begränsar metodernas användning för diagnostik av enskilda

			efter MR-undersökning.							patienter.
[7]	Quattrone. 2008	Observationsstudie	Totalt 160 patienter varav 108 med PS, 33 med PSP, 19 med MSA-P (konsekutiva patienter i alla grupper) samt 50 friska kontroller. Genomsnittsalder 64-69 år i grupperna. Genomsnittlig sjukdomsduration PS 5,5 år, MSA-P 4,6 år, PSP 3,0 år. Ingen uppföljning.	<i>Indextest:</i> MRT 1,5 T, T1, T2 FLAIR, SE A. Pontin/ Mesencefal area (P/M ratio) B. MCP/SCP ratio C. MRPI (MR parkinsonism index: P/M ratio x MCP/SCP ratio) <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos	A. Sensitivitet: PSP vs MSA-P 97%, PSP vs PS 91% PSP vs kontroll 97% A. Specificitet: PSP vs MSA-P 95% PSP vs PS 94% PSP vs kontroll 94% B. Sensitivitet: PSP vs MSA-P 94%, PSP vs PS 79% PSP vs kontroll 79% B. Specificitet: PSP vs MSA-P 90% PSP vs PS 89% PSP vs kontroll 88% C. Sensitivitet: PSP vs MSA-P 100%, PSP vs PS 100% PSP vs kontroll 100% C. Specificitet: PSP vs MSA-P 100% PSP vs PS 100% PSP vs kontroll 100%	A. PSP vs MSA-P 97% PSP vs PS 81% PSP vs kontroll 91% B. PSP vs MSA-P 94% PSP vs PS 68% PSP vs kontroll 81% C PSP vs MSA-P 100% PSP vs PS 100% PSP vs kontroll 100%		K: II:		Ingen överlappning mellan PSP och övriga grupper för MRPI. Detta överensstämmer inte med Husl, 2010.

[5]	Meijer. 2012	Kohort-studie	113 patienter med oklar parkinsonism, remitterade till ett universitets-sjukhus. Genomsnitts-ålder PS 59 år och övriga 65 år. Genomsnittlig sjukdomsdurat-ion PS 3,5 år, övriga 4 år.	<i>Indextest:</i> MRT vid baseline. 1 (66 pat) och 1,5T (44 pat), icke standardi-serde undersök-ningsprotokoll innefattande T1, T2, T2 FLAIR, PD, SE. <i>Referenstest :</i> Klinisk diagnos vid 3 års uppfölj-ning av 100 patienter: PS 43%, atypisk parkinsonism 57% (29% MSA, 21% vaskulär parkinsonism, 7% PSP, 1% vardera CBS och DLB).	PS vs atypisk parkinsonism. Sensitivitet: 7-46% för olika MR-fynd i putamen, cere-brala cortex och bakre skallgropen. Specificitet: 77-100% för motsva-rande MR-fynd.	PS vs atypisk parkinsonism. 60-100% för olika MR-fynd i putamen, cerebrala cortex och bakre skall-gropen.	PS vs atypisk parkinsonism. 44-52% för olika MR-fynd i putamen, cerebrala cortex och bakre skall-gropen.	0,74 för alla MR-fynd 0,80 med enbart klinisk bedömning		MRI var inte bättre än den kliniska diagnostiken förutom att förändringar i putamen och cerebel-lär atrofi hos patienter med oklar diagnos, gav visst stöd för atypisk parkinson-ism.
[9]	Morelli. 2011a	Kohort-studie	45 konsekutiva patienter med oklar parkin-sonism, vid ett universitets-sjukhus. Genomsnitts-ålder 69 år. Genomsnittlig sjukdomsdurat-ion 3,9 år.	MRT 1,5 T, T1, T2 FLAIR, SE, GE <i>Indextest:</i> MRPI (MR parkin-sonism index: P/M ratio x MCP/SCP ratio): <13,55 (normal) vs >13,55 (pato-logisk)	Sensitivitet: 100% Specificitet: 90%	79%	100%		93%	MRI (MRPI) var bättre prediktor för PSP än kli-niska variab-ler (postural instabilitet och ögon-motorikstör-ning). Stu-dien utförd av samma

				Referenstest: Klinisk diagnos efter uppföljning 6-60 månader (genomsnitt 28): PSP eller annan diagnos						grupp som 3 (Quattrone).
[6]	Morelli. 2011b	Observat- ionsstudie	344 patienter varav 170 med sannolik PS, 132 med möjlig PS, 42 med PSP samt 38 friska kontroller. Oklart hur patienter in- kluderades. Genomsnittål- der PS 67 år, PSP 70 år, kontroller 68 år. Genomsnittlig sjukdomsdurat- ion sannolik PS 7,1 år, sannolik PS 3,1 år, PSP 3,6 år.	MRT 1,5 T, T1, T2 FLAIR, SE, GE <i>Indextest:</i> A. Mesencefal /Pontin area (M/P) ratio B. MRPI (MR parkinsonism index: P/M ratio x MCP/SCP ratio) <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos	A. Sensitivitet: PSP vs sannolik PS 93% PSP vs möjlig PS 88% PSP vs kontroll 98% A. Specificitet PSP vs sannolik PS 85% PSP vs möjlig PS 88% PSP vs kontroll 92% B. Sensitivitet PSP vs sannolik PS 100% PSP vs möjlig PS 100% PSP vs kontroll 100% B. Specificitet PSP vs sannolik PS 99% PSP vs möjlig PS 99% PSP vs kontroll 100%	A. PSP vs sannolik PS 61% PSP vs möjlig PS 71% PSP vs kontroll 93% B. PSP vs sannolik PS 98% PSP vs möjlig PS 98% PSP vs kontroll 100%			A PSP vs sannolik PS 87% PSP vs möjlig PS 88% PSP vs kontroll 95% B. PSP vs sannolik PS 99% PSP vs möjlig PS 99% PSP vs kontroll 100%	Samma grupp som studie 3 och 5.

[3]	Longoni. 2011	Observationsstudie	45 patienter varav 25 med PS och 10 med PSP av klassisk typ (RS) och 10 med PSP-P. PSP patienter identifierades retrospektivt vid ett universitetssjukhus och undersöktes med MRI. PS patienter och 24 friska kontroller köns- och ålders-matchades mot PSP patienterna. Genomsnittålder PS 66 år, PSP 65 år, kontroller 64 år. Genomsnittlig sjukdomsduration PS 4,5 år, PSP 4,5 år.	MRT 1,5 T, 3D TI, <i>Indextest:</i> A. Pontin/ Mesencefal area (P/M) ratio B. MRPI (MR parkinsonism index: P/M ratio x MCP/SCP ratio) <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos	A. Sensitivitet: PSP-RS vs PS 90% PSP-P vs PS 60% PSP-RS vs PSP-P 90% A. Specificitet PSP-RS vs PS 96% PSP-P vs PS 96% PSP-RS vs PSP-P 70% B. Sensitivitet PSP-RS vs PS 100% PSP-P vs PS 70% PSP-RS vs PSP-P 80% B. Specificitet PSP-RS vs PS 92% PSP-P vs PS 68% PSP-RS vs PSP-P 70%				A PSP-RS vs PS 94% PSP-P vs PS 86% PSP-RS vs PSP-P 80% B PSP-RS vs PS 97% PSP-P vs PS 40% PSP-RS vs PSP-P 75%	Studie som stöder värdet av MRPI för att differentiera mellan PSP-RS och PS. Enda studien som visar att MRPI (och andra MRI mått) inte kan differentiera mellan PSP-P och PS.
[4]	Massey. 2012	Observationsstudie	48 patienter med histopatologiskt verifierad diagnos (22 PSP, 13 MSA, 7 PD, 6 CBS) samt 9 levande	MRT 1,5 T 51 patienter, 1,0 T 1 patient och 0,5 T 5 patienter. Alla undersökta med axiala bilder och 46/57 med sag-	PSP vs MSA: A. Hummingbird/penguin tecken: Sensitivitet: 68% Specificitet: 100% B. Morning glory	A: 100% B: 100% C: 100% D: 100%	A: 65% B: 52% C: 78% D: 80%			Enda studien som undersökt MRI fynd mot histopatologiskt verifierade diagnoser.

			kontroller. Studiens huvudsyfte var att undersöka MRI i diagnostiken av PSP och MSA. Genomsnittsalder PSP 69 år, MSA 58 år, PS 66 år, CBS 71 år, levande kontroller 67 år. Genomsnittlig sjukdomsduration PSP 4,8 år, MSA 5,1 år, PS 6,7 år, CBS 5,1 år.	gittala bilder. Alla undersökta med T2 sekvenser och 53/57 med T1 sekvenser. <i>Indextest:</i> MRT-fynd. Ett stort antal undersöktes men resultat redovisas här bara för fynd med hög sensitivitet eller specificitet. <i>Referenstest:</i> Histopatologisk diagnos	flower: Sensitivitet: 50% Specificitet: 100% MSA vs PSP C. Hyperintensitet i mellersta cerebellära pedunkeln: Sensitivitet 50% Specificitet 100% D. Hot cross bun tecken: Sensitivitet 58% Specificitet 100%					MRI gjord efter ganska lång sjukdomsduration och delvis på apparatur med låg magnetstyrka. Viktiga sekvenser saknas i några undersökningar.
--	--	--	--	---	---	--	--	--	--	---

PSP=Progressiv supranukleär pares

MSA= Multipel systematrofi

CBS/CBD = Corticobasal degeneration

MRI =Magnetic resonance imaging

PPV = positivt prediktivt värde. Det är andelen av de som testats positivt som verkligen har en sjukdom.

NPV = negativt prediktivt värde. Det är andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Ratio mellan mesencefal och pontin area mellan olika former av parkinsonism, och i några studier även mot friska kontroller (de senare jämförelserna redovisas ej här)	672 patienter och 112 friska kontroller #2,#3,#6,#7	Sensitivitet PSP vs MSA-P: #2 64%, #3 97% PSP vs PS: #2 64%, #3 91%, #6 88-93%, #7 60-90% Specificitet PSP vs MSA-P: #2 85%, #3 95% PSP vs PS: #2 95%, #3 94%, #6 85-88%, #7 96% PPV PSP vs MSA-P: #2 79%, #3 97% PSP vs PS: #2 79%, #3 81%, #6 61-71% NPV PSP vs MSA-P: #2 85% PSP vs PS: #2 90%	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristande överförbarhet	Främst en metod för att skilja PSP från annan parkinsonism (särskilt PS och MSA-P). Selektade patienter på universitetssjukhus, undersökningar oftast först efter flera års sjukdomsduration
MRPI (index)	717 patienter och 112 friska kontroller #2,#3,#6,#5,#7	Sensitivitet PSP vs MSA-P: #2 82%, #3 100% PSP vs PS: #2 82%, #3 100%, #6 100%, #7 70-100% PSP vs annan diagnos #5 100% Specificitet	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristande överförbarhet	Främst en metod för att skilja PSP från annan parkinsonism (särskilt PS och MSA-P). 3 av 5 studier från samma forskargrupp. Större sensitivitet och specificitet än ratio mellan mesencefal och pontin area, samt ratio

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		PSP vs MSA-P: #2 92%, #3 100% PSP vs PS: #2 76%, #3 100%, #6 99%, #7 68-92% PSP vs annan diagnos #5 90% PPV PSP vs MSA-P: #2 90%, #3 100% PSP vs PS: #2 50%, #3 100%, #6 98% PSP vs annan diagnos #5 79% NPV PSP vs MSA-P: #2 86% PSP vs PS: #2 93% PSP vs annan diagnos #5 100%			mellan mellersta och övre cerebellära pedunkeln.
Ratio mellan mellersta och övre cerebellära pedunkeln (MCP/SCP)	160 patienter #3	Sensitivitet PSP vs MSA-P: #3 94% PSP vs PS: #3 79% Specifitet PSP vs MSA-P: #3 90% PSP vs PS: #3 89%	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristande överförbarhet och precision	Främst en metod för att skilja PSP från annan parkinsonism (särskilt PS och MSA-P). Selektade patienter på universitetssjukhus, undersökningar oftast först efter flera års sjukdomsduration. En studie.
Hummingbird/Penguin sign –	145 patienter #4, #8	Sensitivitet PS vs atypisk parkinsonism: #4 13-18%	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Bristande studiekvalitet, överförbarhet och risk för publikationsbias.	Låg sensitivitet och hög specificitet. Två mindre studier.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		PSP vs MSA: #8 68% Specificitet PS vs atypisk parkinsonism: #4 94-100% PSP vs MSA: #8 100% PPV PS vs atypisk parkinsonism: #4 86-100% PSP vs MSA: #8 100% NPV PS vs atypisk parkinsonism: #4 35-37% PSP vs MSA: #8 65%			
Hot cross bun sign –	145 patienter #4, #8	Sensitivitet PS vs atypisk parkinsonism: #4 5-7% PSP vs MSA: #8 58% Specificitet PS vs atypisk parkinsonism: #4 95-98% PSP vs MSA: #8 100% PPV PS vs atypisk parkinsonism: #4 50-80% PSP vs MSA: #8 100% NPV PS vs atypisk parkinsonism: #4 44-48% PSP vs MSA: #8 80%	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Bristande studiekvalitet, överförbarhet och risk för publikationsbias.	Låg sensitivitet och hög specificitet. Två mindre studier.
Morning glory flower sign	48 patienter	PSP vs MSA	Otillräckligt vetenskap-	Bristande studiekvalitet,	Låg sensitivitet och hög

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	#8	Sensitivitet: 50% Specificitet: 100% PPV: 100% NPV: 52%	ligt underlag +	överförbarhet och risk för publikationsbias.	specificitet. En studie med histopatologisk diagnos, men med en del MRT-us på 0,5-1 T apparatur, och viss avsaknad av viktiga sekvenser. Selektade patienter på universitetssjukhus, undersökningar efter flera års sjukdomsduration
Hyperintensitet i mellersta cerebellära pedunkeln	48 patienter #8	PSP vs MSA Sensitivitet: 50% Specificitet: 100% PPV: 100% NPV: 78%	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Bristande studiekvalitet, överförbarhet och risk för publikationsbias.	Låg sensitivitet och hög specificitet. En studie med histopatologisk diagnos, men med en del MRT-us på 0,5-1 T apparatur, och viss avsaknad av viktiga sekvenser. Selektade patienter på universitetssjukhus, undersökningar efter flera års sjukdomsduration

Tabell adapterad från Mahlkecht et al, 2010

MR-fynd	PS	MSA-P	PSP	Referenser i Mahlkecht et al
Strukturell (konventionell) MRT				
Normal	++	-	-	51,53,55,58,60,64
Atrofi av putamen	-	++	++	51,55,58,60,63

MR-fynd	PS	MSA-P	PSP	Referenser i Mahlknect et al
Hyperintensiv rand av putamen (1,5T)	+	++	+	51,53,55,57,58,60,63,65
Hypointensiv putamen (1,5T)	-	++	-	51,53,55,58,60,63
Atrofi av pons och vermis	-	++	+	51,57,60
Signalförändringar i pons eller MCP inkluderande hot cross bun sign (1,5T)	-	++	-	51,57
Mesencefal atrofi	-	-	++	60,63,64,69,73
MR-planimetri				
Reducerad AP mesencefal diameter	-	+	++	63,64,69,70
Reducerad kvot mellan mesencefal och pontin area	-	-	+++	65,82,83
DWI/DTI				
Ökad putaminal diffusion (1,5T)	-	+++	++	58,108,114,115,125,126,128,129,132
Ökad SCP diffusion (1,5 T)	-	-	+++	112, 126, 132

- = <20%; + = 20-50%; ++ = 50-70%; +++ = 70-90%

Litteratursökning

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinsonian Disorders"[Mesh] ¹ OR "Multiple System Atrophy"[Mesh] OR "Supranuclear Palsy, Progressive"[Mesh] OR "Essential Tremor"[Mesh]	
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR atypical parkinsonism[tiab] OR parkinson plus[tiab] OR multiple system atrophy[tiab] OR progressive supranuclear palsy[tiab] OR corticobasal degeneration[tiab] OR corticobasal ganglia degeneration[tiab] OR corticobasal syndrome[tiab] OR cortico-basal degeneration[tiab] OR cortico-basal ganglia degeneration[tiab] OR cortico-basal syndrome[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinsonian[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR atypical parkinsonism[ot] OR parkinson plus[ot] OR multiple system atrophy[ot] OR progressive supranuclear palsy[ot] OR corticobasal degeneration[ot] OR corticobasal ganglia degeneration[ot] OR corticobasal syndrome[ot] OR cortico-basal degeneration[ot] OR cortico-basal ganglia degeneration[ot] OR cortico-basal syndrome[ot] OR parkinsonism[ot] OR parkinsonian[ot]	
3.		1 OR 2	
4.	MeSH	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:NoExp] OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]	
5.	FT	magnetic resonance[tiab] OR MRI[tiab] OR MRT[tiab] OR MR tomograph*[tiab] OR MR imag*[tiab] OR diffusion tensor imaging[tiab] OR diffusion weighted imaging[tiab] OR DTI[tiab] OR DWI[tiab] OR magnetic resonance[ot] OR MRI[ot] OR MRT[ot] OR MR tomograph*[ot] OR MR imag*[ot] OR diffusion tensor imaging[ot] OR diffusion weighted imaging[ot] OR DTI[ot] OR DWI[ot]	
6.		4 OR 5	
7.	MeSH	"Predictive Value of Tests"[MeSH] OR "Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR "ROC Curve"[MeSH] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh]	
8.	FT	sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR accuracy[tiab] OR predictive[tiab] OR prediction[tiab] OR precision[tiab] OR validity[tiab] OR differentiat*[tiab] OR differential[tiab] OR distinguish*[tiab] OR yield[tiab] OR roc[tiab] OR auroc[tiab] OR discriminat*[tiab] OR sensitivity[ot] OR specificity[ot] OR accuracy[ot] OR predictive[ot] OR prediction[ot] OR precision[ot] OR validity[ot] OR differentiat*[ot] OR differential[ot] OR distinguish*[ot] OR yield[ot] OR roc[ot] OR auroc[ot] OR discriminat*[ot]	
9.		7 OR 8	

¹ Innefattar MeSH-termerna Lewy Body Disease; Parkinson Diseases; Parkinson Disease, Secondary; MPTP Poisoning; Parkinson Disease, Postencephalitic

- | | | |
|-----|----------|---|
| 10. | MeSH, FT | "Cohort Studies"[Mesh] OR cohort[tij] OR cohort stud*[tiab] OR cohort stud*[ot] |
| 11. | | 3 AND 6 AND 9 |
| 12. | | 11
Filters: Review; Publication date from 2010/01/01; English |
| 13. | | 10 AND 11
Filters: Publication date from 2010/01/01; English |

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Kunskapsunderlaget har inte uppdaterats.

Rad: PD5

Tillstånd: Misstänkt atypisk parkinsonism

Åtgärd: Undersökning av glukosmetabolism med 18F-FDG-PET

Rekommendation

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

Hälsö- och sjukvården bör erbjuda undersökning av glukosmetabolism med 18F-FDG-PET till personer med misstänkt atypisk parkinsonism.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden bidrar till differentialdiagnostiken vid olika sjukdomar med parkinsonism.

Kommentar: Den bästa diagnostiska metoden vid misstanke om atypisk parkinsonism.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Sjukdomsbilderna vid olika sjukdomar med parkinsonism är överlappande och feldiagnostik är vanligt. Tidigt i sjukdomsförloppet är det vanligt att symtomen inte finns hela tiden, eller att de tillfälligt försämrar. Det kan behövas en omvärdering av diagnosen även efter flera års sjukdom.

Praxis för diagnostik vid Parkinsons sjukdom är att göra upprepade kliniska undersökningar för att bedöma om symtomen är förenliga med diagnoskriterierna. Enligt internationell god klinisk praxis ingår också en rutinmässig bildframställande undersökning av hjärnan. Därutöver kan ytterligare diagnostiska metoder användas.

Parkinsonism är ett begrepp för sjukdomar med parkinsonliknande symptom. Cirka 75 procent av alla med parkinsonism har Parkinsons sjukdom (PS). Ovanligare sjukdomar som kan ge parkinsonism (ofta kallade atypisk parkinsonism) är multipel systematrofi av parkinsonistisk typ (MSA-P), progressiv supranukleär pares (PSP) och kortikobasalt syndrom (CBS). Parkinsonism kan också vara en följd andra sjukdomar (sekundär), t.ex. störd blodcirkulation i hjärnan (många små blödningar eller infarkter), hjärntumör och skallskador. Det kan ibland vara svårt att särskilja Parkinsons sjukdom från multipel systematrofi (MSA). Här kan undersökning av omsättningen av glukos i hjärnan med positronemissionstomografi och liganden 18-fluorodeoxyglukos (18F-FDG-PET) bidra till diagnosunderlag. Undersökningen är tillgänglig främst på universitetskliniker och kompletterar kliniska specialistbedömningar.

18-fluorodeoxyglukos (18F-FDG-PET) är en metod som registrerar hjärnans upptag av radioaktiva ämnen som kopplats till olika hjärnproteiner.

Metoden ger en bild av olika hjärnfunktioner. Radioaktivt märkt glukos visar glukosomsättning och ger en indirekt bild av blodflöde och metabolism. Andra radioaktivt märkta ämnen kan visa receptortäthet (t.ex. raklopid, fallyprid, IBZM). Det vetenskapliga underlaget belyser hur användbar PET är i diagnostiken jämfört med klinisk diagnos vid uppföljning efter PET-undersökning, för identifiering av specifika idiopatiska parkinsonsyndrom (PS, MSA, PSP, CBS). Förutom några små studier äldre än 10 år finns fyra senare studier med mer än 75 deltagare: tre med 18F-fluorodeoxyglukos (FDG) PET (cerebral glukosmetabolism) och en med fallyprid (D2/3 receptortäthet i striatum).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För differentialdiagnostik mellan PS, MSA-P, PSP och CBD med 18F-FDG-PET ser det ut som följer:

1. Visuellt bedömning av enskild patient mot "mallar" för specifika parkinsonismdiagnoser (begränsat vetenskapligt underlag)
 - 84–92 procents sensitivitet och 95 procents specificitet (likelihoodkvot: 0,93 vilket ger små förändringar) för PS jämfört med atypisk parkinsonism
 - 75 procents sensitivitet och 92–99 procents specificitet (likelihoodkvot: 0,79 vilket ger små förändringar) för enskilda atypiska parkinsonismsjukdomar (MSA, PSP, CBS) jämfört med annan parkinsonism (PS, MSA, PSP, CBS).
2. Automatiserad bedömning av aktiveringsmönstret (begränsat vetenskapligt underlag)
 - 84–96 procents sensitivitet och 94–97 procents specificitet (likelihoodkvot: 0,95 vilket ger små förändringar) för PS jämfört med atypisk parkinsonism
 - 90 procents sensitivitet och 94–99 procents specificitet (likelihoodkvot: 0,94 vilket ger små förändringar) för enskilda atypiska parkinsonismsjukdomar (MSA, PSP, CBS) jämfört med annan parkinsonism (PS, MSA, PSP, CBS).

De publicerade studierna visar att FDG-PET är en metod som kan vara av värde i differentialdiagnostiken av svårbedömda parkinsonistiska tillstånd. Bristande tillgänglighet till metoden och brist på expertis för bedömning av undersökningar torde vara viktiga begränsande faktorer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter med de dosnivåer som används.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 [1–3] studier där PET-fynd jämförts mot klinisk diagnos i alla studier, antingen genom att man utgått från diagnosen ställd med PET-undersökning och sett hur väl denna överensstämmer med senare klinisk diagnos, eller genom att utgå från klinisk diagnos och retrospektivt undersöka om det finns specifika PET-fynd som skiljer sig åt mellan diagnoserna. Slutsatserna baseras på 235 personer (213 patienter och 22 friska kontroller) för 18F-FDG-PET med visuell utvärdering, och 210 personer (alla patienter) med automatiserad bedömning.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Eckert, T, Barnes, A, Dhawan, V, Frucht, S, Gordon, MF, Feigin, AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*. 2005; 26(3):912-21.
2. Tang, CC, Poston, KL, Eckert, T, Feigin, A, Frucht, S, Gudesblatt, M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(2):149-58.
3. Hellwig, S, Amtage, F, Kreft, A, Buchert, R, Winz, OH, Vach, W, et al. [(1)(8)F]FDG-PET is superior to [(1)(2)(3)I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*. 2012; 79(13):1314-22.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
[1]	Eckert, 2005	Kohort-studie	Totalt 135 patienter med oklar parkinsonism och följande specifika diagnoser vid klinisk uppföljning: 79 med PS (43 i tidig fas, 36 i sen fas), 25 med MSA, 20 med PSP, 11 med CBS, 22 friska kontroller. Genomsnittsalder 57-60 år i PS och MSA grupperna, 68-69 år i PSP och CBS grupperna. Genomsnittlig sjukdomsduration 2-4 år förutom subgruppen med PS i sen fas, 10 år.	Indextest: 18F-FDG-PET A. Visuell bedömning B. Automatiserad bedömning med statistisk parametrisk mappning (SPM) Referenstest: Klinisk diagnos vid uppföljning 2 år efter 18F-FDG-PET undersökning.	A. Sensitivitet: PS vs atypisk parkinsonism +/- friska kontroller 92% MSA vs övrig parkinsonism + friska kontroller 76% PSP vs övrig parkinsonism + friska kontroller 60% CBS vs övrig parkinsonism + friska kontroller 91% A. Specificitet: PS vs atypisk parkinsonism +/- friska kontroller 99% PS vs atypisk parkinsonism 95% MSA vs övrig parkinsonism + friska kontroller 98% PSP vs övrig parkinsonism + friska kontroller 96% CBS vs övrig parkinsonism + friska kontroller 92%	A PS 99% MSA 86% PSP 70% CBS 45% B PS 94% MSA 96% PSP 89% CBS 83%	A PS 93% MSA 96% PSP 94% CBS 99% B PS 95% MSA 99% PSP 98% CBS 99%		A. Korrekt diagnos hos 85% av alla patienter, 88% med tidig PS, 97% med sen PS, 76% med MSA, 60% med PSP, 91% med CBS och 91% av friska kontroller B. Korrekt diagnos hos 92% av alla patienter, 98% med tidig PS, 92% med sen PS, 96% med MSA, 85% med PSP, 90% med CBS och 87% av friska kontroller.	Oklart om skapandet av mallar (templates) för den automatiserade analysen innefattar enskilda patienter som senare jämförts mot mallen. Patienter med neuroradiologiskt påvisade cirkulationsstörningar exkluderade. PS patienterna relativt unga (medelålder 50-54 vid debuten).

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
					B. Sensitivitet: PS vs atypisk parkinsonism +/- friska kontroller 96% MSA vs övrig parkinsonism + friska kontroller 96% PSP vs övrig parkinsonism + friska kontroller 85% CBS vs övrig parkinsonism + friska kontroller 91% B. Specificitet: PS vs atypisk parkinsonism +/- friska kontroller 94% PS vs atypisk parkinsonism 91% MSA vs övrig parkinsonism + friska kontroller 99% PSP vs övrig parkinsonism + friska kontroller 99% CBS vs övrig parkinsonism + friska kontroller 99%					
[2]	Tang. 2010	Kohort-studie	Totalt 167 patienter med oklar parkin-	Indextest: 18F-FDG-PET	Sensitivitet: PS vs atypisk parkinsonism 84%	PS 98% MSA 97%	PS 82% MSA 83%			Majoriteten av patienterna ingick i

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
			sonism och följande specifika diagnoser vid klinisk uppföljning: 96 med PS, 41 med PSP, 30 med MSA. Genomsnittsalder 55 år i PS gruppen, 60 år i MSA gruppen och 70 år i PSP gruppen. Genomsnittlig sjukdomsduration 5-7 år i PS gruppen och 4 år i MSA och PSP grupperna.	Automatiserad bedömning <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos vid uppföljning 2,6 år efter FDG-PET undersökning.	MSA vs övrig parkinsonism 85% PSP vs övrig parkinsonism 88% <i>Specificitet:</i> PS vs atypisk parkinsonism 97% MSA vs övrig parkinsonism 96% PSP vs övrig parkinsonism 94%	PSP 91%	PSP 92%			Eckerts studie (2005). Endast patienter med klinisk diagnos PS, MSA eller PSP ingick, ej CBS. Patienter med neuroradiologiskt påvisade cirkulationsstörningar exkluderade. PS patienterna relativt unga (medelålder 50-53 vid debut).
[3]	Hellwig. 2012	Kohortstudie	Totalt 78 patienter med oklar parkinsonism och följande specifika diagnoser vid klinisk uppföljning: 34 med Lewybody sjukdom varav 23 PS, 11 PS med demens eller demens med Lewy bodies (DLB), samt 44 med atypisk parkin-	<i>Indextest:</i> 18F-FDG-PET Visuell bedömning <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos vid uppföljning 1 år efter FDG-PET undersökning.	Nedanstående gäller specifika diagnoser för patienter som bedömts ha någon form av atypisk parkinsonism. <i>Sensitivitet:</i> MSA 77% (95% CI 46-95%) PSP 74% (52-90%) CBS 75% (35-97%) <i>Specificitet:</i> MSA 97% (95% CI 89-100%)	Nedanstående gäller specifika diagnoser för patienter som bedömts ha någon form av atypisk parkinsonism. MSA 91% (95% CI 59-100%) PSP 94% (72-100%) CBS 68% (30-93%)	Nedanstående gäller specifika diagnoser för patienter som bedömts ha någon form av atypisk parkinsonism. MSA 91% (95% CI 71-98%) PSP 77% (56-91%) CBS 94% (80-99%)	PS vs atypisk parkinsonism 0,95 (95% CI 0,87-0,99) Lewy body sjukdom (PS/DLB) vs atypisk parkinsonism 0,94 (0,86-0,98) PS/DLB vs MSA 0,91 (0,78-0,97) PS/DLB vs PSP		Mindre selekterad patientpopulation och äldre PS patienter jämfört med Eckert och Tangs studier (dock relativt unga - genomsnittålder vid debut, 58 år). I studien jämförs FDG-PET med IBZM-SPECT och PET-

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
			sonism varav 13 MSA, 23 PSP, 8 CBS. Genomsnittsalder PS 62 år och övriga 66-69 år. Genomsnittlig sjukdomsduration PS 4 år, övriga 3 år.		PSP 95% (76-100%) CBS 92% (78-98%)			0,95 (0,86-0,99) PS/DLB vs CBS 0,95 (0,84-0,99)		metoden har bäst differentialdiagnostiskt värde. Prospektiv bedömning med klassifikation baserad på PET-undersökning jämförd med senare klinisk diagnos

PS = Parkinson's sjukdom

MSA = Multipel systematrofi

PSP =Progressiv supranukleär pares

CBS/CBD = Corticobasal degeneration

PPV = positivt prediktivt värde. Det är andelen av de som testats positivt som verkligen har en sjukdom.

NPV = negativt prediktivt värde. Det är andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.

AUC = Accuray

2. Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
18F-FDG-PET Visuell bedömning	213 patienter och 22 friska kontroller #1,#3	<i>Sensitivitet</i> #1 PS vs atypisk parkinsonism: #1 84-92% MSA vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 76% PSP vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 60% CBS vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 91% #3 inom gruppen atypisk parkinsonism MSA 77% (95% CI 46-95%) PSP 74% (52-90%)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Generellt hög specificitet och lägre sensitivitet PS-patienter som är yngre och generellt friskare i övrigt jämfört med flertalet PS-patienter. I studie #3 jämförs FDG-PET med IBZM-SPECT och PET-metoden har bäst differentialdiagnostiskt utfall.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		CBS 75% (35-97%) <i>Specificitet</i> #1 PS vs atypisk parkinsonism: #1 95% MSA vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 99% PSP vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 99% CBS vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 99% #3 inom gruppen atypisk parkinsonism MSA 97% (95% CI 89-100%) PSP 95% (76-100%) CBS 92% (78-98%) PPV PS 99% MSA 86-91% PSP 70-94% CBS 45-68% NPV PS 93% MSA 91-96% PSP 94-97% CBS 94-99%			
18F-FDG-PET Automatiserad bedömning	Cirka 210 patienter. Inga CBS-patienter i studie 2 #1, #2	<i>Sensitivitet</i> PS vs atypisk parkinsonism 84-96% MSA vs övrig parkinsonism+/- friska kontroller 85-96% PSP vs övrig parkinsonism+/- friska kontroller 85-88% CBS vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 91%	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Generellt hög specificitet och lägre sensitivitet och något bättre resultat jämfört med visuell utvärdering. 2 studier men utförda av samma forskargrupp. PS-patienter som är yngre och generellt friskare i övrigt jämfört med flertalet PS-

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		<i>Specificitet</i> PS vs atypisk parkinsonism 94-97% MSA vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 96-99% PSP vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 94-99% CBS vs övrig parkinsonism+ friska kontroller 99% PPV PS 94-98% MSA 96-97% PSP 89-91% CBS 83% NPV PS 82-95% MSA 83-99% PSP 92-98% CBS 99%			patienter. Sannolikt mycket begränsad (obefintlig?) tillgång på automatiserad bedömning vid PET-centra i Sverige

PPV = positivt prediktivt värde. Det är andelen av de som testats positivt som verkligen har en sjukdom.

NPV = negativt prediktivt värde. Det är andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-18

Ämne: Parkinson syndrom/Parkinsonism - PET hjärna för korrekt diagnos (rad 5D, NR MS/Parkinsons) Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinsonian Disorders"[Mesh] ¹ OR "Multiple System Atrophy"[Mesh] OR "Supranuclear Palsy, Progressive"[Mesh] OR "Essential Tremor"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR atypical parkinsonism[tiab] OR parkinson plus[tiab] OR multiple system atrophy[tiab] OR progressive supranuclear palsy[tiab] OR corticobasal degeneration[tiab] OR corticobasal ganglia degeneration[tiab] OR corticobasal syndrome[tiab] OR cortico-basal degeneration[tiab] OR cortico-basal ganglia degeneration[tiab] OR cortico-basal syndrome[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinsonian[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR atypical parkinsonism[ot] OR parkinson plus[ot] OR multiple system atrophy[ot] OR progressive supranuclear palsy[ot] OR corticobasal degeneration[ot] OR corticobasal ganglia degeneration[ot] OR corticobasal syndrome[ot] OR cortico-basal degeneration[ot] OR cortico-basal ganglia degeneration[ot] OR cortico-basal syndrome[ot] OR parkinsonism[ot] OR parkinsonian[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Positron-Emission Tomography"[Mesh]
5.	FT	PET[ti] OR positron emission tomograph*[tiab] OR fluorodeoxyglucose-PET[tiab] OR FDG PET[tiab] OR 18-F-dopa[tiab] OR F-dopa[tiab] OR positron emission tomograph*[ot] OR fluorodeoxyglucose-PET[ot] OR FDG PET[ot] OR 18-F-dopa[ot] OR F-dopa[ot]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 4
8.	MeSH	"Predictive Value of Tests"[MeSH] OR "Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR "ROC Curve"[MeSH] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh]
9.	FT	sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR accuracy[tiab] OR predictive[tiab] OR prediction[tiab] OR precision[tiab] OR validity[tiab] OR differentiat*[tiab] OR differential[tiab] OR distinguish*[tiab] OR yield[tiab] OR value[tiab] OR roc[tiab] OR auroc[tiab] OR sensitivity[ot] OR specificity[ot] OR accuracy[ot] OR predictive[ot] OR prediction[ot] OR precision[ot] OR validity[ot] OR differentiat*[ot] OR differential[ot] OR distinguish*[ot] OR yield[ot] OR value[ot] OR roc[ot] OR auroc[ot] OR diagnostic perform*[tiab] OR diagnostic perform*[ot] OR imaging classificat*[tiab] OR image-based classificat*[tiab] OR imaging classificat*[ot] OR image-based classificat*[ot]
10.		8 OR 9
11.		3 AND 6 AND 9

¹ Innefattar MeSH-termerna Lewy Body Disease; Parkinson Diseases; Parkinson Disease, Secondary; MPTP Poisoning; Parkinson Disease, Postencephalitic

12. MeSH, FT "Cohort Studies"[Mesh] OR cohort[ti] OR cohort stud*[tiab] OR cohort stud*[ot]
13. 11
Filters: Review; Publication date from 2010/01/01; English
14. 11 AND 12
Filters: Publication date from 2010/01/01; English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD6

Tillstånd: Parkinsonsyndrom, kliniskt svårvärderat

Åtgärd: FP-CIT-SPECT-undersökning för att mäta mängden aktiva dopaminnervceller

Rekommendation

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

Hälsö- och sjukvården bör erbjuda FP-CIT-SPECT-undersökning för att mäta aktiva dopaminnervceller till personer med kliniskt svårvärderat parkinsonsyndrom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden bidrar till differentialdiagnostiken vid Parkinsons sjukdom och annan parkinsonism (exempelvis sekundär parkinsonism, essentiell tremor).

Kommentar: Metoden har ett stort värde när kliniska symtom är svåra att bedöma.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Sjukdomsbilderna vid olika sjukdomar med parkinsonism är överlappande och feldiagnostik är vanligt. Tidigt i sjukdomsförloppet är det vanligt att symtomen inte finns hela tiden, eller att de tillfälligt försämras. Det kan behövas en omvärdering av diagnosen även efter flera års sjukdom.

Praxis för diagnostik vid Parkinsons sjukdom är att göra upprepade kliniska undersökningar för att bedöma om symtomen är förenliga med diagnoskriterierna. Enligt internationell god klinisk praxis ingår också en rutinnäss-ig bildframställande undersökning av hjärnan. Därutöver kan ytterligare diagnostiska metoder användas.

Parkinsonism är ett begrepp för sjukdomar med parkinsonliknande symtom. Cirka 75 procent av alla med parkinsonism har Parkinsons sjukdom (PS). Ovanligare sjukdomar som kan ge parkinsonism (ofta kallade atypisk parkinsonism) är multipel systematrofi av parkinsonistisk typ (MSA-P), progressiv supranukleär pares (PSP) och kortikobasalt syndrom (CBS). Parkinsonism kan också vara en följd av andra sjukdomar (sekundär), till exempel störd blodcirkulation i hjärnan (många små blödningar eller infarkter), hjärntumör och skallskador.

Single Photon Emission Tomography (SPECT) är en metod som registrerar hjärnans upptag av radioaktiva ämnen som kopplas till olika hjärnproteiner. Metoden ger en bild av olika hjärnfunktioner. Radioaktiv märkning av ämnen som binds till dopamintransportören (DAT) speglar funktionen hos dopaminproducerande celler (presynaptisk), och ämnen som binds till dopa-

minreceptorer speglar funktionen hos den dopaminmottagande cellen (post-synaptisk). Bortfall av celler som producerar eller tar emot dopamin ger ett minskat upptag pre- eller postsynaptiskt (eller både och). Undersökning med bildmetoden presynaptisk dopaminerg SPECT kan bekräfta dopaminbrist vilket är förutsättningen för Parkinsons sjukdom och kan särskilja olika kliniska tillstånd med otydliga symtombilder som atypisk tremor (skakningar) och läkemedelsframkallad sekundär parkinsonism. Det vetenskapliga underlaget belyser hur användbar SPECT är i diagnostiken jämfört med klinisk diagnos, för identifiering av specifika idiopatiska parkinsonsyndrom (PS, MSA, PSP, CBS) och för identifiering av idiopatisk parkinsonism vs sekundär parkinsonism eller essentiell tremor.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För presynaptisk undersökning (123I-FP-CIT, beta-CIT) ser det ut som följer:

- idiopatisk parkinsonism jämfört med friska kontroller: 91–98 procent sensitivitet, specificitet 92–96 procent (likelihoodkvot: 15,8 vilket ger stora förändringar)
- Parkinsons sjukdom jämfört med friska kontroller: en spännvidd mellan 38–100 procent för sensitivitet, 100 procent för specificitet och en oddskvot på 60
- Parkinsons sjukdom jämfört med all oklar parkinsonism: 88 procent sensitivitet, specificitet 68 procent (likelihoodkvot: 2,8 vilket ger små förändringar)
- Parkinsons sjukdom jämfört med essentiell tremor: 79–100 procent sensitivitet, specificitet 80–100 procent, (likelihoodkvot: 8,95 vilket ger måttliga förändringar) oddskvot 210
- Parkinsons sjukdom jämfört med vaskulär parkinsonism: sensitivitet 80–100 procent, specificitet 73–100 procent (likelihoodkvot: 6,7 vilket ger måttliga förändringar) oddskvot 105
- Parkinsons sjukdom jämfört med atypisk parkinsonism: en spännvidd på 48–100 procent för sensitivitet, 0–30 procent för specificitet (likelihoodkvot: 0,87 vilket ger små förändringar) och en oddskvot på 2.

Publicerade studier visar ett starkt vetenskapligt stöd för presynaptisk SPECT i förmågan att särskilja idiopatiska parkinsonsjukdomar (PS, MSA, PSP) från essentiell tremor, vaskulär parkinsonism och läkemedelsinducerad parkinsonism. Ett starkt vetenskapligt stöd finns också för att metoden har bristande förmåga att särskilja idiopatiska parkinsonsyndrom från varandra.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter med de dosnivåer som används.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 metaanalys [1] med 32 studier fram till 2006, samt 4 studier [2–5] publicerade 2008–2013 där SPECT-fynd jämförts mot klinisk diagnos i alla studierna, antingen genom att man utgått från diagnosen ställd med SPECT-undersökning och sett hur väl denna överensstämmer med senare klinisk diagnos, eller genom att utgå från klinisk diagnos och retrospektivt undersökt om det finns specifika SPECT-fynd som skiljer sig åt mellan diagnoserna. Slutsatserna baseras på 91–704 patienter med PS (varierande antal i jämförelserna) jämfört med 66–208 patienter i jämförelsegrupperna och 32–102 friska kontroller.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Vlaar, AM, van Kroonenburgh, MJ, Kessels, AG, Weber, WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. BMC neurology. 2007; 7:27.
2. Vlaar, AM, de Nijs, T, Kessels, AG, Vreeling, FW, Winogrodzka, A, Mess, WH, et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. Eur Neurol. 2008; 59(5):258-66.
3. Mo, SJ, Linder, J, Forsgren, L, Larsson, A, Johansson, L, Riklund, K. Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37(11):2154-64.
4. Cilia, R, Rossi, C, Frosini, D, Volterrani, D, Siri, C, Pagni, C, et al. Dopamine Transporter SPECT Imaging in Corticobasal Syndrome. PloS one. 2011; 6(5):e18301.
5. Bouwmans, AE, Vlaar, AM, Mess, WH, Kessels, A, Weber, WE. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. BMJ open. 2013; 3(4).

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
[1]	Vlaar, 2007	Metaanalys	32 studier publicerade 1991-2006. En del studier gör flera av jämförelserna nedan. 6 studier av 183 patienter med PS i tidig fas vs 102 friska kontroller. 8 studier av 452 patienter med PS vs 102 med essentiell tremor (ET). 5 studier av 277 patienter med PS vs 50 med vaskulär parkinsonism (VP). 11 studier av presynaptisk funktion hos 577 patienter med PS vs 181 med atypisk parkinsonism (MSA och PSP).	Indextest: Presynaptiskt SPECT-ligand-upptag i striatum eller putamen A. Tidig PS vs friska kontroller B. PS vs ET C. PS vs VP D. PS vs atypisk parkinsonism E. PS vs atypisk parkinsonism Referenstest: Klinisk diagnos	Sensitivitet: A. 8-100% B. 79-100% C. 80-100% D. 48-100% E. 79-100% Specificitet: A. 100% B. 80-100% C. 73-100% D. 0-30% E. 0-100% Odds ratio (95% CI): A. 60 (13-277) B. 210 (78-562) C. 105 (32-348) D. 2 (1-4) E. 19 (9-36)					I majoriteten av studierna finns inte uppgifter om SPECT-bedömarens var blindad för den kliniska diagnosen. I 10 studier gjordes klinisk uppföljning efter SPECT-undersökningen, efter 3-36 månader.
[2]	Vlaar, 2008	Retrospektiv kohort-	Totalt 223 patienter med oklar	Indextest: Presynaptiskt SPECT-ligand-	Sensitivitet: A. 80%	A. 99% B. 100%	A. 48% B. 39%			Den diagnostiska överensstämmelsen

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
		studie	parkinsonism och följande specifika diagnoser vid klinisk uppföljning: 127 med PS, 27 med atypisk parkinsonism, 22 med essentiell tremor (ET), 16 med vasikulär parkinsonism (VP), 5 med läkemedelsinducerad parkinsonism, 2 med PS eller atypisk parkinsonism och 26 med icke dopaminerg sjukdom. Genomsnittsålder 67 år. Genomsnittlig sjukdomsduration 2-4 år i grupperna.	upptag (123I-FP-CIT) i striatum A. PS vs ET B. PS vs VP C. PS vs läkemedelsinducerad parkinsonism D. PS vs atypisk parkinsonism Referenstest: Klinisk diagnos vid uppföljning 1,5 år efter SPECT undersökning.	B. 80% C. 80% D. 80% Specificitet: A. 95% B. 100% C. 100% D. 24% E. 80% Odds ratio (95% CI): A. 82 (11-674) B. 61 (8-490) C. 36 (2-697) D. 1 (0-4) E.	C. 100% D. 87%	C. 15% D. 15%			mot klinisk diagnos vid uppföljning var större för FP-CIT än den initiala kliniska diagnosen
[3]	Jakobson Mo. 2010	Retrospektiv kohortstudie	Totalt 128 patienter med idiopatisk parkinsonism och följande specifika diagnoser vid	Indextest: Presynaptiskt SPECT-ligand-upptag (123I-FP-CIT) i striatum (2 olika kameror)	Sensitivitet: Parkinsonism vs friska kontroller: 91-98% Specificitet: Parkinsonism vs				92-97%	Nydiagnostiserade patienter utan dopaminerg medicinering vid SPECT-undersökningen.

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
			klinisk uppföljning: 111 PS, 7 MSA, 3 PSP, 8 PS or MSA/ PSP, 7 oklassificerbar parkinsonism. 32 friska kontroller för FP-CIT. Genomsnittsålder 70 år. Genomsnittlig sjukdomsduration 2 år.	<i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos vid uppföljning 1 år efter SPECT undersökning.	friska kontroller: 92-96% Inga signifikanta skillnader i upptag mellan PS och atypisk parkinsonism (gäller även den postsynaptiska liganden 123I-IBZM).					
[4]	Cilia. 2011	Observationsstudie	73 patienter varav 36 med CBS och 37 med PS samt 24 friska kontroller. Genomsnittsålder cirka 70 år. Genomsnittlig sjukdomsduration cirka 4 år.	<i>Indextest:</i> Presynaptiskt SPECT-ligandupptag (123I-FP-CIT) i striatum eller delar därav (2 olika kameror) <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos .						Inga uppgifter om sensitivitet och specificitet. Studien tas med därför att det är den enda större studien av CBS som är den ovanligaste formen av atypisk parkinsonism. Alla patienter med PS hade reducerat striatalt upptag av liganden men upptaget var normalt hos 10% av CBS patienterna. Inga kliniska

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	PPV –	NPV –	AUC –	Accuracy–	Kommentar
										skillnader fanns mellan CBS-patienter med normalt vs de med reducerat upptag.
[5]	Bouwman, 2013	Prospektiv kohortstudie	176 patienter med oklar parkinsonism med följande specifika diagnoser vid uppföljning: 91 PS, 7 MSA, 6 PSP, 5 DLB, 4 CBS, 18 vaskulär parkinsonism (VP), 19 essentiell tremor, 7 lämedelsinducerad parkinsonism, 19 ingen sann parkinsonism. Genomsnittsalder 69 år. Genomsnittlig sjukdomsduration cirka 2,5 år (ET 5,5 år).	<i>Indextest:</i> Presynaptiskt SPECT-ligandupptag (123I-FP-CIT) i striatum <i>Referenstest:</i> Klinisk diagnos vid uppföljning 2 år efter SPECT undersökning.	<i>Sensitivitet:</i> PS vs övriga diagnoser: 88% (95% CI 81-95) <i>Specificitet:</i> PS vs övriga diagnoser: 68% (95% CI 58-76)	75%	84%			Studien primärt gjord för att undersöka värdet av transkraniell sonografi i diagnostiken av oklar parkinsonism. Sonografi hade betydligt lägre sensitivitet och specificitet än den samtidigt utförda SPECT undersökningen (här redovisad). Studien är utförd i ett kliniskt relevant patientpopulation,

PS = Parkinson's sjukdom

MSA = Multipel systematrofi

PSP =Progressiv supranukleär pares

CBS/CBD = Corticobasal degeneration

PPV = positivt prediktivt värde. Det är andelen av de som testats positivt som verkligen har en sjukdom.

NPV = negativt prediktivt värde. Det är andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.

AUC =

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Presynaptiskt SPECT-ligand-upptag (dopaminsynaps).	A. PS vs friska kontroller #1 183 patienter och 102 friska kontroller B. Idiopatisk parkinsonism (PS och atypisk parkinsonism) vs friska kontroller #3 128 patienter och 32 friska kontroller C. PS vs all övrig oklar parkinsonism #5 91 patienter med PS och 85 med annan parkinsonism D. PS vs essentiell tremor (ET) #1,#2 579 med PS (452 #1, 127 #2) och 124 med ET (102 #1, 22 #2) E. PS vs vaskulär parkinsonism (VP) #1,#2 404 med PS (277 #1, 127 #2) och 66 med VP (50 #1, 16 #2) F. PS vs atypisk parkinsonism (APS) #1,#2 704 med PS (577 #1, 127 #2) och 208 med APS (181 #1, 27 #2)	A Sensitivitet 8-100% Specificitet 100% Odds ratio: 60 (95% CI 13-277) B Sensitivitet 91-98% Specificitet 92-96% C Sensitivitet 88% (95% CI 81-95) Specificitet 68% (95% CI 58-76) D Sensitivitet 79-100% Specificitet 80-100% Odds ratio: 210 (95% CI 78-562) E Sensitivitet 80-100% Specificitet 73-100% Odds ratio: 105 (95% CI 32-348) F Sensitivitet 48-100% Specificitet 0-30% Odds ratio: 2 (95% CI 1-4)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	123I-FP-CIT (den enda kommersiellt tillgängliga liganden) har använts i alla enskilda studier som refereras och i några studier i metaanalysen. Den vanligaste presynaptiska liganden i metaanalysen var en äldre liganden beta-CIT. TRODAT hade låg sensitivitet (8%) i jämförelsen PS vs friska kontroller. Övriga ligander visade sensitivitet på 38-100%. Metodens bristande förmåga att differentiera mellan PS och APS stöds även av resultat från studie #3 där man inte fann några signifikanta skillnader med PS och APS.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-18

Ämne: Parkinson syndrom/Parkinsonism - SPECT hjärna för korrekt diagnos (rad 6D, NR MS/Parkinsons)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinsonian Disorders"[Mesh] ¹ OR "Multiple System Atrophy"[Mesh] OR "Supranuclear Palsy, Progressive"[Mesh] OR "Essential Tremor"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR atypical parkinsonism[tiab] OR parkinson plus[tiab] OR multiple system atrophy[tiab] OR progressive supranuclear palsy[tiab] OR corticobasal degeneration[tiab] OR corticobasal ganglia degeneration[tiab] OR corticobasal syndrome[tiab] OR cortico-basal degeneration[tiab] OR cortico-basal ganglia degeneration[tiab] OR cortico-basal syndrome[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinsonian[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR atypical parkinsonism[ot] OR parkinson plus[ot] OR multiple system atrophy[ot] OR progressive supranuclear palsy[ot] OR corticobasal degeneration[ot] OR corticobasal ganglia degeneration[ot] OR corticobasal syndrome[ot] OR cortico-basal degeneration[ot] OR cortico-basal ganglia degeneration[ot] OR cortico-basal syndrome[ot] OR parkinsonism[ot] OR parkinsonian[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh:NoExp]
5.	FT	SPECT[tiab] OR SPECT-FP-CIT[tiab] OR SPECT-MIBG[tiab] OR single-photon emission computed[tiab] OR SPECT[ot] OR SPECT-FP-CIT[ot] OR SPECT-MIBG[ot] OR single-photon emission computed[ot]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.	MeSH	"Predictive Value of Tests"[MeSH] OR "Sensitivity and Specificity"[MeSH] OR "ROC Curve"[MeSH] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh]
9.	FT	sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR accuracy[tiab] OR predictive[tiab] OR prediction[tiab] OR precision[tiab] OR validity[tiab] OR differentiat*[tiab] OR differential[tiab] OR distinguish*[tiab] OR yield[tiab] OR value[tiab] OR roc[tiab] OR auroc[tiab] OR sensitivity[ot] OR specificity[ot] OR accuracy[ot] OR predictive[ot] OR prediction[ot] OR precision[ot] OR validity[ot] OR differentiat*[ot] OR differential[ot] OR distinguish*[ot] OR yield[ot] OR value[ot] OR roc[ot] OR auroc[ot] OR diagnostic perform*[tiab] OR diagnostic perform*[ot] OR imaging classificat*[tiab] OR image-based classificat*[tiab] OR imaging classificat*[ot] OR image-based classificat*[ot]
10.		8 OR 9
11.		7 AND 10

¹ Innefattar MeSH-termerna Lewy Body Disease; Parkinson Diseases; Parkinson Disease, Secondary; MPTP Poisoning; Parkinson Disease, Postencephalitic

12. 11
Filters: Review; Publication date from 2010/01/01;
English
13. MeSH, FT "Cohort Studies"[Mesh] OR cohort[tij] OR cohort
stud*[tiab] OR cohort stud*[ot]
14. 11 AND 13
Filters: Publication date from 2010/01/01; English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD7

Tillstånd: Misstänkt atypisk parkinsonism

Åtgärd: Undersökning av neurofilament i ryggmärgsvätskan

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda undersökning av neurofilament i ryggmärgsvätskan till personer med misstänkt atypisk parkinsonism.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har stor svårighetsgrad. Åtgärden bidrar till differentialdiagnostiken vid olika sjukdomar med parkinsonism.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Sjukdomsbilderna vid olika sjukdomar med parkinsonism är överlappande och feldiagnostik är vanligt. Tidigt i sjukdomsförloppet är det vanligt att symtomen inte finns hela tiden, eller att de tillfälligt försämras. Det kan behövas en omvärdering av diagnosen även efter flera års sjukdom.

Praxis för diagnostik vid Parkinsons sjukdom (PD) är att göra upprepade kliniska undersökningar för att bedöma om symtomen är förenliga med diagnoskriterierna. Enligt internationell god klinisk praxis ingår också en rutinmässig bildframställande undersökning av hjärnan. Därutöver kan ytterligare diagnostiska metoder användas

Det är svårt att differentiera mellan PD och atypiska parkinsonismsjukdomar, t.ex. multipel systematrofi (MSA), progressiv supranukleär oftalmoplegi (PSP) och cortikobasalt syndrom (CBS), speciellt tidigt i sjukdomsförloppet. Vid frågeställningar om olika former av atypisk parkinsonism kan en analys av neurofilament (NFL) i ryggvätskan komplettera andra undersökningar. En sådan analys har också tillräcklig sensitivitet och specificitet för att kunna användas som del i ett sammanvägt beslutsunderlag.

NFL är ett protein som utgör en del av det så kallade cytoskelettet hos neuronala axon. Skada på axonala neuron kan därför ge förhöjda halter av NFL i likvor, vilket har rapporterats vid ett flertal neurologiska sjukdomar, och NFL har därför föreslagits som en markör för axonal skada eller degeneration. Den aktuella frågeställningen är huruvida mätning av NFL-nivåer i likvor kan vara till nytta för att differentiera mellan PD och atypisk parkinsonism.

Vilken effekt har åtgärden?

Analys av NFL-halten i likvor har

- 73–89 procents sensitivitet och 80–100 procents specificitet för att identifiera patienter med atypisk parkinsonism i en patientgrupp med atypisk parkinsonism och PD (likelihoodkvot: 8,1 vilket ger måttliga förändringar) (begränsat vetenskapligt underlag)
- 70–86 procents sensitivitet och 36–92 procents specificitet för att identifiera patienter med PD i en patientgrupp med atypisk parkinsonism och PD (likelihoodkvot: 2,2 vilket ger små till måttliga förändringar) (begränsat vetenskapligt underlag).

Analys av NFL-halten i likvor bedöms kunna vara kliniskt relevant i den patientpopulation som ingått i de aktuella studierna (se nedan under ”Vilka studier ingår i granskningen”). Vetenskapligt underlag saknas för att dra slutsatser om relevansen av analys av NFL-halten i likvor för parkinsonism i befolkningen i stort.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Lumbalpunktion medför i en generell population en mycket ringa infektionsrisk och en viss risk för övergående huvudvärk. Riskerna torde vara likvärdiga i den aktuella patientpopulationen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 8 studier [1–8], varav alla är diagnostic accuracy-studier. Flertalet studier är tvärsnittsstudier (enstaka studier inkluderade en begränsad uppföljningstid). Slutsatserna baseras på 182 personer för specificitet och sensitivitet för att diagnosticera atypisk parkinsonism i en patientgrupp med atypisk parkinsonism och PD, 357 personer för specificitet och sensitivitet för att diagnosticera PD i en patientgrupp med atypisk parkinsonism och PD, och 304 personer för ROC AUC för att differentiera PD och atypisk parkinsonism.

Indextestet var analys av NFL-halt i likvor och referenstestet var i huvudsak publicerade kliniska diagnoskriterier. Endast 2 studier (referens nr 7 och 8) inkluderade information från obduktion för ett fåtal patienter.

De flesta patienter som inkluderades i de aktuella studierna hade en sjukdomsduration över 3 år och uppfyllde kliniska diagnoskriterier för atypiska parkinsonismsjukdomar och PD vid inklusion, således inkluderades företrädesvis ej patienter med oklara diagnoser och kort sjukdomsduration. Patienterna rekryterades i samtliga studier från universitetskliniker eller tertiära centrum, och representerar således inte ett slumpmässigt urval av patienter med parkinsonism i befolkningen. Bland PD-patienter som remitteras till tertiära centrum är sannolikt patienter med atypiska kliniska karakteristika och svårbehandlad parkinsonism överrepresenterade. Jämfört med prevalensen i befolkningen för parkinsonismsjukdomar inkluderade studierna förhållandevis få PD-patienter, och dessa hade längre sjukdomsduration än patienterna med atypisk parkinsonism. Det föreligger heterogenitet mellan studierna vad gäller patientpopulation, cutoff för NFL-nivå, rapportering och

resultat. Flera studier är små och konfidensintervall för effektmått saknas i flertalet studier.

Saknas någon information i studierna?

Bristfälligt beskrivet hur patienterna selekterats i flera studier, bortfall ej beskrivet. Mängd tillgänglig klinisk information oklart i några studier. Flertalet studier har inte rapporterat konfidensintervall för specificitet och sensitivitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Holmberg, B, Rosengren, L, Karlsson, JE, Johnels, B. Increased cerebrospinal fluid levels of neurofilament protein in progressive supranuclear palsy and multiple-system atrophy compared with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998; 13(1):70-7.
2. Holmberg, B, Johnels, B, Ingvarsson, P, Eriksson, B, Rosengren, L. CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 8(1):23-31.
3. Brettschneider, J, Petzold, A, Sussmuth, SD, Landwehrmeyer, GB, Ludolph, AC, Kassubek, J, et al. Neurofilament heavy-chain NfH(SMI35) in cerebrospinal fluid supports the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006; 21(12):2224-7.
4. Abdo, WF, Bloem, BR, Van Geel, WJ, Esselink, RA, Verbeek, MM. CSF neurofilament light chain and tau differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2007; 28(5):742-7.
5. Constantinescu, R, Rosengren, L, Johnels, B, Zetterberg, H, Holmberg, B. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(2):142-5.
6. Bech, S, Hjermind, LE, Salvesen, L, Nielsen, JE, Heegaard, NH, Jorgensen, HL, et al. Amyloid-related biomarkers and axonal damage proteins in parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(1):69-72.
7. Hall, S, Ohrfelt, A, Constantinescu, R, Andreasson, U, Surova, Y, Bostrom, F, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Archives of neurology*. 2012; 69(11):1445-52.

8. Magdalinou, NK, Paterson, RW, Schott, JM, Fox, NC, Mummery, C, Blennow, K, et al. A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	ROC AUC (95% KI)	Koncentration av NFL i likvor	Kommentar
[1]	Holmberg, 1998 [1]	Accuracy studie	Patienter med PD eller atypisk parkinsonism konsekutivt remitterade till neurologkliniken Sahlgrenska 1993–1994 Antal patienter (män/kvinnor), medelålder (år), sjukdomsduration, medel (år) N= 19 PD (11M/8K), 64,6, 14,3 N=12 PSP (4M/8K), 66,5, 5,9 N=10 MSA (5M/5K), 63,7, 5,4 N=2 Arteriosklerotisk parkinsonism (2M), 77, 5,5 N=6 Ej klassificerad parkinsonism (6M), 61,8, 8,5	Indextest: Likvoranalys av NFL Referenstest: Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier, inkl neurologisk,neurooftalmologisk och neurosykologiskbedömning, CT eller MR hjärna	Cut-off NFL >0,349 µ/L PSP och MSA vs PD, MSA och PSP Specificitet 100% Sensitivitet 73% PSP och MSA vs PD, MSA, PSP, arteriosklerotisk parkinsonism och ej klassificerad parkinsonism Specificitet 89% Sensitivitet 73%		µg/L, medelvärde ± SD PD 0,19 ±0,07 PSP 0,72±0,44 MSA 0,92 ±0,46 PSP vs PD p<0,001 MSA vs PD p<0,0001	Cutoff baserat på högsta koncentration i PD-gruppen Signifikant korrelation mellan antal neurodegenerativa symtom och NFL-nivå Ingen korrelation mellan sjukdomsduration och NFL-nivå
[2]	Holmberg, 2001	Accuracy studie	Patienter med parkinsonism konsekutivt remitterade till neurologkliniken Sahlgrenska 1993-1998 för diagnostisk utvärdering eller behandling av parkinsonism Antal patienter (män/kvinnor), medelålder (år), sjukdomsduration, medel (år) N=35 PD (20M/15K), 61,5, 10,6 N=36 MSA (23M/13K), 63,1, 4,7 år N=14 PSP (9M/5K), 68,5, 4,5	Indextest: Likvoranalys av NFL Referenstest: Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier, inkl neurologisk,neurooftalmologisk bedömning, levodopatest, CT eller MR hjärna	Cutoff NFL >355 ng /L (logNFL >2.55 ng/L) MSA och PSP vs PD Specificitet 80% Sensitivitet 78%		ng/L, medelvärde ±SD PD 210 ±103 MSA 864 ±737 PSP 1030 ±730 PD vs MSA och PSP resp p<0.001	
[3]	Brettschneider, 2006	Accuracy studie	Patienter från neurologkliniken, Ulm Antal patienter (män/kvinnor), medianålder (år), sjukdomsduration, median (år) N=22 PD (13M/9K), 63, 4 år N=21 MSA (13M/8K), 62, 2,5 N=21 PSP (15M/6K), 70, 2 N= 6 CBD (4M/2K), 63, 2,5 N=45 åldersmatchade kontroll-	Indextest: Likvoranalys av fosforylerat heavy-chain NFL (NFHp35) Referenstest: Diagnos enligt publicerade kriterier	Cutoff NFHp35 >1.4 ng/mL PSP vs PD Specificitet 94% Sensitivitet 77% Cutoff NFHp35 >1,48 ng/mL PSP vs PD, CBD och kontrollpersoner		Mediannivå av NFHp35 signifikant högre hos PSP vs PD, CBD och kontrollpersoner (p<0,05 var och en för sig) Mediannivå av NFHp35 signifikant högre hos MSA vs PD, CBD och kontrollpersoner (p<0,05 var och en för sig)	Patientselektion bristfälligt beskriven Oklart vilka undersökningar som ingick i utredningen (referenstestet) Högre NFHp35-nivå hos MSA-C än MSA-P

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	ROC AUC (95% KI)	Koncentration av NFL i likvor	Kommentar
			personer med spänningshuvudvärk (21M/22K), 64		Specificitet 94% Sensitivitet 77% Cutoff NFHp35 >0.98 ng/mL MSA vs PD Specificitet 89% Sensitivitet 61% Cutoff NFHp35 >0.98 ng/mL MSA vs PD, CBD och kontrollpersoner Specificitet 88% Sensitivitet 61%		en för sig) Medianvärden med 25 +75 percentil endast rapporterat i figur	Ingen korrelation mellan NFHp35-nivå och ålder respektive sjukdomsduration
[4]	Abdo 2007	Accuracy studie	Patienter med parkinsonism konsekutivt remitterade till neurologkliniken Nijmegen Medical Centre 1996-2003 som genomgick lumbalpunktion Kontrollpersoner från neurologkliniken som efter utredning bedömts som icke neurologisk sjukdom Antal patienter och kontrollpersoner, medelålder (år), sjukdomsduration, medel (år) N=31 PD, 52,5, 3,6 N=19 MSA-P, 59,6, 4,1 N=106 kontrollpersoner, 52,8	Indextest: Likvoranalys av NFL och fosforilerat heavy chain NFL (NFHp35) Referenstest: Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier, inkl neurologisk bedömning, CT eller MR hjärna, ofta analysfinkter-EMG och ¹²³ Iβ-CIT eller ¹²³ I BZM-SPECT	Cutoff NFL >17,15 ng/L MSA-P vs PD Specificitet 90% Sensitivitet 83% Cutoff NFHp35 >114,5 ng/L MSA-P vs PD Specificitet 87% Sensitivitet 83%	Cutoff NFL >17,15 ng/L MSA-P vs PD ROC AUC (95% KI) 0,92 (0,83-1,0) Cutoff NFHp35 >114,5 ng/L MSA-P vs PD ROC AUC (95% KI) 0,88 (0,78-0,98)	ng/L, median, 25+75 percentil NFL PD 6,7 (5,4-7,7) MSA-P 33,4 (18,3-62) Kontrollpersoner 5,2 (0-17,4) NFHp35 PD 56 (39-96) MSA-P 191 (123-283) Kontrollpersoner 75 (59,5-90)	Endast patienter som genomgick lumbalpunktion inkluderade
[5]	Constantinescu, 2010	Accuracy studie med viss longitudinell	Patienter med atypisk parkinsonism utan demens eller PD med atypiska drag konsekutivt remitterade till neurologkliniken Sahlgrenska 1997-2009, med minst 3 års uppföljning efter symtomdebut och 2 konsekutiva lumbal-	Indextest: Likvoranalys av NFL Referenstest: Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier	Cutoff NFL 250 ng/L <60 år, 312 ng/L 60-69 år, 795 ng/L >69 år Första lumbalpunktion MSA, PSP eller CBD vs PD Specificitet 100%		ng/L, median, spridning PD 250 (250-347) MSA 1207 (250-6030) PSP 957 (228-1570) CBD 870 (492-1811) Kontrollpersoner 250 (250-	Uppföljning med 2 konsekutiva lumbalpunktioner, oklar uppföljningstid Okärt hur kontroller-na selekterats

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	ROC AUC (95% KI)	Koncentration av NFL i likvor	Kommentar
		uppföljning	punktioner, friska kontrollpersoner, ålders- och könsmatchade mot patienterna Antal patienter (män/kvinnor), medelålder (år), sjukdomsduration, medel (år) N=10 PD (7M/3K), 57,2, 7,4 N=21 MSA (14 MSA-P, 7 MSA-C)(8M/13K), 60,6, 3,2 N=14 PSP (8M/6K), 63,6, 2,9 N=11 CBD (8M/3K), 72,6, 2,4 N=59 kontrollpersoner (33M/26K), 56		Sensitivitet 89% Andra lumbalpunktion MSA, PSP eller CBD vs PD Specificitet 100% Sensitivitet 93%		710) Signifikant högre för MSA, PSP och CBD vs PD och kontrollpersoner	Sensitivitet och specificitet kalkylerade
[6]	Bech, 2012	Accuracy studie med viss longitudinell uppföljning	Patienter med atypisk parkinsonism eller PD konsekutivt rekryterade från Bispebjerg sjukhus och Rigshospitalet Patienter med annan känd neurologisk sjukdom och tecken på vaskulär parkinsonism exkluderade Antal patienter (män/kvinnor), medianålder (år), sjukdomsduration, median (år) N=10 MSA (6M/4K), 65, 5 N=10 PSP (6M/4K), 64,5, 5 N=11 DLB (9M/2K), 73,3 N=22 PD (13M/9K), 63,5, 7	<i>Index</i> test: Likvoranalys av NFL <i>Referens</i> test: <i>Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier</i> vid baseline och efter 16 månaders uppföljning, MR hjärna vid baseline	Cutoff NFL 284,7 ng/L PD vs MSA, PSP, DLB Specificitet 81% Sensitivitet 86%		Endast rapporterat i figur Signifikant skillnad mellan grupperna (p<0,0001) med PD-gruppen lägst koncentration	
[7]	Hall, 2012	Accuracy studie	Patienter med PD, PDD, DLB, AD, PSP, MSA och CBD från Skåne Universitetssjukhus och Sahlgrenska Universitetssjukhuset Antal patienter (män/kvinnor), medianålder (år), median HY N=90 PD ((59M/31K), 63, 2,5 N=33 PDD (25M/8K), 76 N=70 DLB (48M/22K), 74 N=48 AD (13M/35K), 78 N=45 PSP (20M/25K), 70, 4 N=48 MSA (22M/26K), 64, 4	<i>Index</i> test: Likvoranalys av NFL <i>Referens</i> test: <i>Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier</i> (en liten andel patologiskt konfirmerade diagnoser)	Multivariat analys inkluderande NFL, Abeta42, tot-Tau, p-Tau och alfa-syn PD vs PSP, CBD, MSA Specificitet (95% KI) 92% (85-97%) Sensitivitet (95% KI) 85% (76-91%)r Liknande resultat för NFL enligt text och figur	Cutoff oklar PD vs PSP, CBD, MSA AUC 0,93	ng/mL, median, 25+75 percentil PD 980 (670-1320) PDD 1380 (1010-2020) DLB 1490 (1180-2100) AD 1995 (1555-2615) PSP 3190 (2330-390) MSA 4075 (2270-7105) CBD 4235 (2865-47909)	Patientselektion bristfälligt beskriven HY rapporterat men ej sjukdomsduration Oklart vilken typ av imaging som ingick i utredningen (referenstestet) ANCOVA för NFL-

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	ROC AUC (95% KI)	Koncentration av NFL i likvor	Kommentar
			N=12 CBD (7M/5K), 71, 4,5 N=107 kontrollpersoner (42M/65K) Patologiskt konfirmerade diagnoser (N=2 DLB, N=1 PSP)		Cutoff oklar		PDD, DLB, AD, PSP, MSA, CBD resp vs kontrollpersoner signifikant (p<0.001 resp) PDD, DLB, AD, PSP, MSA, CBD resp vs PD signifikant (p<0.001 resp) PSP, MSA, CBD resp vs PDD, DLB och AD resp signifikant (p<0.001 resp) AD vs PDD och DLB resp signifikant (p<0.01 resp p<0.05)	nivå, justerat för ålder, kön, CSF-Hb-nivå PSP, MSA, CBD vs övriga grupper signifikant (p<0.001) Korrelation mellan NFL-nivå och HY hos PD och PSP, men ingen korrelation mellan NFL-nivå och sjukdomsduration Korrelation mellan NFL-nivå och ålder
[8]	Magdalinou, 2015	Accuracy studie, viss longitudinell uppföljning för en subgrupp	Patienter med parkinsonism, demens, konsekutivt inkluderade 2011-2013, från kliniker för rörelsesjukdomar och minne, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square Uppföljning minst 2 år Kontrollpersoner, maka/make eller vänner till patienterna Antal patienter och kontrollpersoner (män/kvinnor), medelålder (år), sjukdomsduration, median (år) N=31 PD (28M/11K), 67.1, 8 N=31 MSA (16M/15K), 64.3, 4 N=33 PSP (19M/14K), 70.3, 5 N=14 CBS (4M/10K), 69.8, 3.5 N=9 parkinsonism (4M/5K), 72.9, 3 N=26 AD (9M/17K), 62.8, 3 N=16 FTD (11M/5K), 63.0, 2.5 N=30 kontrollpersoner (15M/15K), 59.8 Uppföljning med ny likvoranalys	Indextest: Likvoranalys av NFL Referenstest: <i>Diagnos enligt publicerade kliniska kriterier inkl CT eller MR hjärna</i> (en liten andel patologiskt konfirmerade diagnoser)	NFL Cutoff <1325 ng/L PD vs PSP, CBS, MSA Specificitet 36% Sensitivitet 70%	PD vs PSP, CBS, MSA AUC 0.85 PSP vs MSA AUC 0,66	ng/L, median, 25+75 percentil PD 966 (637-1349) MSA 3024 (1984-3818) PSP 2219 (1793-2870) CBS 1937 (1465-3434) Parkinsonism 1042 (755-1841) AD 1231 (1046-1557) FTD 1227 (925-2132) Kontrollpersoner 560 (444-854) Alla grupper vs kontrollpersoner signifikant PD, MSA, CBS, parkinsonism, AD, FTD vs PSP signifikant PD, parkinsonism, AD, FTD vs CBS och MSA resp signifikant	Specificitet och sensitivitet verifierat genom personlig kommunikation med förstaförfattaren (oklart i publikationen) NFL-nivå korrelerat till HY men ej till sjukdomsduration Likvoranalys 2 vs 1 (1 år) NFL-nivå ökat (medelvärde 540, SD 367)

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Index- och referenstest	Testprestanda (sensitivitet/ specificitet, 95 % KI)	ROC AUC (95% KI)	Koncentration av NFL i likvor	Kommentar
			(1 år efter baseline) (N=9 PSP, N=1 CBS) Patologiskt konfirmerade diagnoser (N=6 PSP, N=3 MSA, N=2 CBD, 1 AD)				AD vs PD signifikant Patologiskt konfirmerade diagnoser NFL-nivå högre vs kliniska diagnoser	

PSP=Progressiv supranukleär pares

MSA= Multipel systematrofi

CBS/CBD = Corticobasal degeneration

NFL Neurofilament

ROC AUC=Accuracy

CT= Computed Tomography

MR =Magnetic resonance

PPV = positivt prediktivt värde. Det är andelen av de som testats positivt som verkligen har en sjukdom.

NPV = negativt prediktivt värde. Det är andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Testprestanda	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Sensitivitet och specificitet atypisk parkinsonism vs PD	182 (3), referens nr 1, 2, 5	Specificitet 80-100% Sensitivitet 73-89% Likelihood ratio (sensitivitet/1-specificitet)= 0,81/1-0,90= 8	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Resultaten från första lumbalpunktion för referens nr 5 Cutoff baserat på högsta koncentration i PD-gruppen i referens nr 1 Små studier, konfidensintervall för specificitet och sensitivitet ej rapporterat Olika diagnoser inkluderade i gruppen atypisk parkinsonism
Sensitivitet och specificitet PD vs atypisk parkinsonism	357 (3), referens nr 6, 7, 8	Specificitet 36%-92% Sensitivitet 70%-86% Likelihood ratio (sensitivitet/1-specificitet)= 2,16	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Patientselektion bristfälligt beskriven i referens nr 7 (oklart huruvida konsekutiv rekrytering tillämpades) Konfidensintervall för specificitet och sensitivitet ej rapporterat i referens nr 6 och 8 Olika cutoff, oklar cutoff för referens nr 7 Olika diagnoser inkluderade i gruppen atypisk parkinsonism
ROC AUC PD vs atypisk parkinsonism	304 (2), referens nr 7, 8	ROC AUC 0,85-0,93	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet.	Patientselektion bristfälligt beskriven i referens nr 7 (oklart huruvida konsekutiv rekrytering tillämpades) Oklar cutoff för referens nr 7

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-29

Ämne: Parkinson syndrom/Parkinsonism – Liquordiagnostik för korrekt diagnos (PD rad 7)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease/diagnosis"[Majr] OR "Parkinsonian Disorders/diagnosis"[Majr]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot] 1. OR 2.
	MeSH	"Biological Markers/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Neurofilament Proteins/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "tau Proteins/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "alpha-Synuclein/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Cerebrospinal Fluid Proteins/analysis"[Mesh]
	FT	cerebrospinal fluid[tiab] OR cerebrospinal fluid[ot] OR CSF[tiab] OR CSF[ot]
	FT	alfa-synuclein[tiab] OR alpha-synuclein[tiab] OR a-synuclein[tiab] OR tau[tiab] OR P-tau[tiab] OR phosphorylated tau[tiab] OR phospho tau[tiab] OR beta-amyloid[tiab] OR β-amyloid[tiab] OR amyloid[tiab] OR beta-glucocerebrosidase[tiab] OR β-glucocerebrosidase[tiab] OR monoamine metabolite*[tiab] OR lysosomal enzyme*[tiab] OR neurofilament triplet protein*[tiab] OR neurofilament light[tiab] OR neurofilament protein*[tiab] OR biological marker*[tiab] OR biomarker*[tiab] OR alfa-synuclein[ot] OR alpha-synuclein[ot] OR a-synuclein[ot] OR tau[ot] OR P-tau[ot] OR phosphorylated tau[ot] OR phospho tau[ot] OR beta-amyloid[ot] OR β-amyloid[ot] OR amyloid[ot] OR beta-glucocerebrosidase[ot] OR β-glucocerebrosidase[ot] OR monoamine metabolite*[ot] OR lysosomal enzyme*[ot] OR neurofilament triplet protein*[ot] OR neurofilament light[ot] OR neurofilament protein*[ot] OR biological marker*[ot] OR biomarker*[ot] 5. AND 6. 4. OR 7.
	MeSH	"Sensitivity and Specificity"[Mesh]
	FT	sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR predictive value[tiab] OR accuracy[tiab] OR sensitivity[ot] OR specificity[ot] OR predictive value[ot] OR accuracy[ot] 10. OR 11. 3. AND 8. AND 11. 12. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

SB = PubMeds filter

för systematiska översikter (systematic[sb])

för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten**)

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-01-30
Ämne: Parkinson syndrom/Parkinsonism – Liquordiagnostik för korrekt diagnos (PD rad 7)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinsonian Disorders] explode all trees
	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1. OR 2. OR 3.
	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Biological Markers] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]
	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Neurofilament Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]
	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [tau Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]
	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [alpha-Synuclein] explode all trees and with qualifier(s): [Cerebrospinal fluid - CF]
	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Cerebrospinal Fluid Proteins] explode all trees and with qualifier(s): [Analysis - AN] 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9.
	FT/TI, AB, KW	"cerebrospinal fluid" or CSF:ti,ab,kw (Word variations have been searched) "alfa-synuclein" or "alpha-synuclein" or "a-synuclein" or tau or "P-tau" or "phosphorylated tau" or "phospho tau" or "beta-amyloid" or "β-amyloid" or amyloid or "beta-glucocerebrosidase" or "β-glucocerebrosidase" or "monoamine metabolite*" or "lysosomal enzyme*" or "neurofilament triplet protein*" or "neurofilament light" or "neurofilament protein*" or "biological marker*" or biomarker*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11. AND 12. 10. OR 13. 4. AND 14.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD9

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, tidig fas

Åtgärd: Behandling med MAO-B hämmare

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med MAO-B-hämmare till personer med tidig Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. Prisnivån är tillräckligt låg för att kostnaden inte ska påverka behandlingsvalet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som medför bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

All behandling vid Parkinsons sjukdom är fortfarande symtomlindrande. Det finns ännu ingen sjukdomsmodifierande behandling som upphäver eller dämpar nervcells bortfallet. Det finns belägg för att tidig insättning av dopaminriktad behandling reducerar de negativa kompensatoriska mekanismerna, exempelvis trötthet och depression, som kan utvecklas under den första sjukdomsfasen.

Effekten av L-dopa, som i hjärnan omvandlas till dopamin, är initialt god på de motoriska symtomen. Efter några års behandling utvecklar många patienter dock motorkomplikationer. Detta innebär att tillståndet svänger mellan normal motorik ("on"), överrörlighet (on med dyskinesier) och parkinsonsymtom ("off"). På grund av symptomfluktuationerna bör, hos yngre patienter, start av L-dopa-behandling skjutas upp och i stället bör man inleda behandling med MAO-B hämmare eller dopaminagonister. Inhibition av enzymet MAO-B medför en ökning av dopaminnivåerna i hjärnan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid tidig Parkinsons sjukdom ger behandling med MAO-B hämmare i monoterapi (selegilin, rasagilin) och som tillägg (rasagilin) till behandling med dopaminagonister en liten, men signifikant, förbättring av de

motoriska symtomen enligt UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) jämfört med placebo (starkt vetenskapligt stöd).

Förbättringen i UPDRS total och motor score ligger på den nivå som bedöms vara minsta kliniskt relevanta förbättring för denna gradering (3–8 respektive 1,5–3) [1].

Det finns inga studier som direkt jämför effekten av selegilin och rasagilin, men en indirekt metaanalys [2] visar att rasagilin ger en lite större förbättring av UPDRS total och motor score än selegilin.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Biverkningar var lite vanligare hos dem som behandlades med selegilin än hos dem som behandlades med placebo (64 procent respektive 58 procent: $p=0,03$), men inte vanligare hos dem som behandlades med rasagilin jämfört med dem som behandlades med placebo. Vanligaste biverkningarna för båda läkemedlen var illamående, kräkningar, yrsel, huvudvärk och sömnsvärigheter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två systematiska översikter [2, 3] innefattande 12 respektive 15 randomiserade kontrollerade studier samt därutöver [4–6] randomiserade kontrollerade studier som inte ingår i översikt [3]. Slutsatserna baseras på data från 1 606 personer (6 studier) för effektmåttet UPDRS total samt från 2 063 personer (7 studier) för UPDRS motor och UPDRS ADL.

Saknas någon information i studierna?

Ja. I studie [5] finns uppgift om UPDRS motor och ADL score bara i tabellen för patientkaraktistika, men behandlingens effekt på dessa parametrar anges ej. PDQ-39 score anges ej i studie [6], bara att det inte var någon signifikant skillnad mellan aktiv behandling och placebo.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på MAO-B hämmare är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Hauser, RA, Auinger, P, Parkinson Study, G. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(5):813-8.
2. Jost, WH, Friede, M, Schnitker, J. Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 2012; 2(S17-26).
3. Turnbull, K, Caslate, R, MacLead, A, Ives, N, Stove, R, Counsell, CE. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 220(3):1-60.

4. Parkinson Study, G. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Archives of neurology*. 2002; 59(12):1937-43.
5. Olanow, CW, Rascol, O, Hauser, R, Feigin, PD, Jankovic, J, Lang, A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(13):1268-78.
6. Hauser, RA, Silver, D, Choudhry, A, Eyal, E, Isaacson, S, investigators, As. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014; 29(8):1028-34.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Förändring i UPDRS, Total score, Motor score, ADL score	Frekvens biverkningar. Aktiv behandling vs placebo	Kommentar
[3]	Turn-bull K et al 2005	SÖ (meta-analys) inkluderande 12 RCT med 2514 patienter	Tidig Parkinsons sjukdom, (Hoehn &Yahr 1-2)	Selegelin 10mg/d versus placebo (11 studier) och lazabemide (12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg/d) versus placebo (1 studie)	Total :-3,15 Motor:-4,57 ADL:-1,49	65 % vs 58 %	Uppföljning efter ett år
[2]	Jost WH et al 2012	SÖ (indirekt meta-analys) inkluderande 15 RCT	Parkinsons sjukdom	Selegelin 10mg/d versus placebo jämförs med rasagilin 1 mg/d versus placebo	Total : -3,2 för selegelin, -5,2 för rasagilin		Monoterapi vid tidig Parkinsons sjukdom i 9 studier med 2206 patienter. Två av studierna ingår även i SÖ #1 och ingår i metaanalyserna.
[4]	Parkinson Study Group 2002	RCT med 404 patienter	Tidig Parkinsons sjukdom, (Hoehn &Yahr 1-2)	Monoterapi med rasagilin 1 mg/d (134 patienter) och 2 mg/d (132 patienter) versus placebo (138 patienter)	1 mg : Total: -4,20 2 mg : Total: -3,56	81%, 84 %, 80 %	Uppföljning efter 26 veckor
[5]	Olanow et al 2009	RCT (delayed start) med 1176 patienter	Tidig Parkinsons sjukdom, (Hoehn &Yahr 1-2)	Monoterapi med rasagilin 1 mg/d (588 patienter) och 2 mg/d (588 patienter) versus placebo	1 mg: Total: -3,01 2mg: Total: -3,15		Uppföljning efter 36 veckor
[6]	Hauser et al 2014	RCT med 328 patienter	Patienter med Parkinsons sjukdom (Hoehn & Yahr 1-3) under behandling med ropinirol (≥ 6 mg/d) eller pramipexol (≥ 1 mg/d) och vars symptom inte var optimalt	Rasagilin 1 mg/d (163 patienter) versus placebo (165 patienter) som tillägg till ropinirol eller pramipexol	Total: -2,4	64 % vs 61%	Uppföljning efter 18 veckor

			kontrollerade				
--	--	--	---------------	--	--	--	--

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
UPDRS total score	429 (3) #1 — 1 mg/d: 134 #3 2mg/d: 134 #3 — 1mg/d: 288 #4 2 mg/d 293 # 4 — 328 (1) #5		-3,15 (-5,48- -0,82) P=0,008 — -4,20 (-5,66- -2,73) p<0,01 -3,56 (-5,04- -2,04) p<0,01 — -3,01 (-3,86- -2,25) p < 0,001 -3,15 (-4,00- -2,31) p<0,001 — -2,4 (-4,3- -0,5) p= 0.012		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Selegelin — Rasagilin 1mg monoterapi 26 veckor Rasagilin 2mg monoterapi 26 veckor — Rasagilin 1 mg monoterapi 36 veckor Rasagilin 2 mg monoterapi 36 veckor — Rasagilin 1mg tilläggsbehandling 18 veckor
UPDRS motor score	1305 (5) #1 — 429 (1) #3 1m/d 2 mg/d		-4,49 (-5,52—3,46) p= 0.002 — -2,71 (-3,86—2,15) -1,68 (-2,84—0,51) (signifikansgrad ej angiven, bara att förändringarna var signifikanta)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Selegelin — Rasagilin 1mg monoterapi 26 veckor Rasagilin 2 mg monoterapi 26 veckor —

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	— 328 (1) #5		— -1,8 (-3,1 -0,5) p= 0,007				Rasagilin 1mg tilläggsbehandling 18 veckor
UPDRS ADL score	1306 (5) #1 — 429 (1) #3 1mg/d 2 mg/d — 328 (1) #5		-2,19 (-2,78--1,60) p=0,004 — -1,04 (-1,60 - -0,48) -1,22 (1,78- -0,65) signifikansgrad ej angiven, bara att förändringarna var signifikanta) — -0,4 (-1,1- -0,3) p = 0,3		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Selegelin — Rasagilin 1mg monoterapi 26 veckor Rasagilin 2 mg monoterapi 26 veckor — Rasagilin 1mg tilläggsbehandling
UPDRS total score	2206 (9)#2		SMD : -0,528 ±0,062 -0,328±0,063 p=0,023		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Rasagilin Selegelin monoterapi
UPDRS motor score	1252(6)#2		SMD: -0,560 ±0,124 - 0,260 ± 0,064 p= 0,031		Starkt vetenskapligt underlag ++++		Rasagilin Selegelin monoterapi
UPDRS ADL score	#2. Antal patienter och antal studier ej angivet		SMD: -0,443 -0,259 p=0,184				Rasagilin Selegelin Monoterapi
Frekvens av biverkningar	847 (6) #1		Biverkningar hos 65 % (MAO-B hämmare) vs 58 % (placebo). OR 1,45 (1,04-2,02) p=0,03		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet	Biverkningar ingår som sekundära effektmått i studierna . Signifikant fler patienter behandlade med MAO-B hämmare

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	(15) #2		Antalet patienter med biverkningar anges ej. Inga signifikanta skillnader mellan patienter som behandlades med rasagilin och selegelin				hade illamående. Ingen signifikant skillnad för studieavbrott pga biverkningar (13 resp 9 %)
	399 (1) #3		Rasagilin 1 mg: 81% Rasagilin 2mg 84% Placebo 80 % Inga signifikanta skillnader				Inga signifikanta skillnader i studieavbrott (8, 11, 7 %)
	1176 (1) #4		Inga signifikanta skillnader mellan rasagilin och placebo				Vanligast: fall (6%), huvudvärk (6%), artralgi (5%), nasofaryngit (5%)
	328 (1) #5		Biverkningar hos 64 % (rasagilin) vs 61 % (placebo)				13 vs 7 patienter avbröt pga biverkningar (illamående, yrsel)

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-24
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom -MAO-B hämmarbehandling (rad 9D, NR MS/Parkinsons)
 Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Selegiline"[Mesh] OR "rasagiline" [Supplementary Concept]
5.	FT	monoamine oxidase type B inhib*[tiab] OR monoamine oxidase inhib*[tiab] OR MAO-B inhib*[tiab] OR monoamine oxidase type B inhib*[ot] OR monoamine oxidase inhib*[ot] OR MAO-B inhib*[ot] OR selegiline OR rasagiline
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7
9.		Filters: Meta-Analysis 7
10.		Filters: Publication date from 2003/01/01, Randomized Controlled Trial 7 AND inprocess[sb] Filters: Publication date from 2003/01/01

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
 FT = Fritextterm/er
 tiab= sökning i title- och abstractfälten

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-27
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom -MAO-B hämmarbehandling (rad 9D, NR MS/Parkinsons)
 Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
12.	FT	"parkinson disease" or parkinsons:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
13.	FT	"parkinson disease" or parkinsons in Other Reviews and Technology Assessments
14.		1 OR 2 OR 3
15.	MeSH	MeSH descriptor: [Monoamine Oxidase Inhibitors] explode all trees
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Selegiline] explode all trees

- | | | |
|-----|----|---|
| 17. | FT | "monoamine oxidase type B" next inhib* or
"monoamine oxidase" next inhib* or MAO-B next
inhib* or selegiline or rasagiline:ti,ab,kw in Cochrane
Reviews (Reviews and Protocols) and Trials |
| 18. | | "monoamine oxidase type B" next inhib* or
"monoamine oxidase" next inhib* or MAO-B next
inhib* or selegiline or rasagiline in Other Reviews and
Technology Assessments |
| 19. | | 5 OR 6 OR 7 OR 8 |
| 20. | | 4 AND 9 |
| 21. | | 10 |
- Publication Year from 2003 to 2014

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD10

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, tidig fas

Åtgärd: Behandling med dopaminagonist

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med dopaminagonist till personer med tidig Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. Prisnivån är tillräckligt låg för att kostnaden inte ska påverka behandlingsvalet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

All behandling vid Parkinsons sjukdom är fortfarande symtomlindrande. Det finns ännu ingen sjukdomsmodifierande behandling som upphäver eller dämpar nervcells bortfallet. Det finns belägg för att tidig insättning av dopaminriktad behandling reducerar de negativa kompensatoriska mekanismer, exempelvis trötthet och depression, som kan utvecklas under den första sjukdomsfasen.

Tillstånd: Misstänkt eller säkerställd Parkinsons sjukdom utan fluktuationer eller dyskinesier samt utan balansstörning (tidig Parkinsons sjukdom) hos vuxna personer (över 18 år).

Åtgärd: Behandling med oralt pramipexol, oralt ropinirol eller transdermalt rotigotin i monoterapi eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom i minst 3 månader, jämfört med placebo eller med behandling med oralt levodopa.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid tidig Parkinsons sjukdom förbättrar behandling med dopaminagonister (peroralt pramipexol, peroralt ropinirol, eller transdermalt rotigotin) patientens aktiviteter i dagliga livet (UPDRS II -1,67 till -2,39 poäng [minus=förbättring; plus=försämring]), motoriska parkin-

sonsymtom (UPDRS III vs placebo -3,78 till -5,08 poäng), kombination av aktiviteter i dagliga livet med motoriska parkinsonsymtom (UPDRS II och III) jämfört med placebo (-5,35 till -6,05 poäng) eller med levodopa (+2,82 till +3,78 poäng) (starkt vetenskapligt underlag).

- Vid tidig Parkinsons sjukdom är effekten av behandling med dopaminagonister (peroralt pramipexol, peroralt ropinirol, eller transdermalt rotigotin) svagare än den med L-dopa avseende patientens motoriska parkinsonsymtom (UPDRS III vs L-dopa +2,15 till +3,46 poäng), kombination av aktiviteter i dagliga livet med motoriska parkinsonsymtom (UPDRS II och III vs L-dopa +2,82 till +3,78 poäng) (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är kliniskt relevant. Befintlig litteratur tyder inte på att det finns någon signifikant skillnad i effektstorlek mellan behandlingen med peroralt ropinirol, peroralt pramipexol eller transdermalt rotigotin. (Å andra sidan har adekvata jämförelsestudier av maximal effekt av respektive dopaminagonist aldrig gjorts.) Inte heller har någon skillnad kunnat påvisas mellan kort- eller medellångverkande beredningar (immediate release) av ropinirol eller pramipexol och långverkande (extended release) beredningar av ropinirol eller pramipexol, eller transdermalt rotigotin. Peroralt ropinirol, peroralt pramipexol eller transdermalt rotigotin leder dock, jämfört med peroral levodopabehandling, enbart till ungefär 50 procents förbättring av motoriska parkinsonsymtom eller aktiviteter i det dagliga livet. Mer än hälften av patienterna behöver lägga till ytterligare läkemedel (oftast levodopa) inom ett fåtal år för att uppnå tillfredsställande behandlingseffekt.

- Jämfört med patienter som behandlas med levodopa kan risken att utveckla dyskinesier vara lägre för patienter som behandlas med dopaminagonister, men studierna som har undersökt detta har jämfört förhållandevis låga doser dopaminagonister med förhållandevis höga doser levodopa varför sambandet ifrågasätts starkt (begränsat vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Vid tidig Parkinsons sjukdom leder behandling med dopaminagonister (peroralt pramipexol, peroralt ropinirol eller transdermalt rotigotin) hos en betydande andel av patienterna till biverkningar (starkt vetenskapligt underlag). De vanligaste biverkningarna är illamående (15,7 procentenheter), somnolens/trötthet (10,8 procentenheter), yrsel (5,5 procentenheter), psykotiska symtom (11 procentenheter), impulskontrollstörningar, förstoppning, huvudvärk, kräkningar och ryggsmärta. Biverkningar är kliniskt relevanta redan vid tidig Parkinsons sjukdom och ökar risken för behandlingsavbrott markant.

Patienter med tidig Parkinsons sjukdom som behandlas med dopaminagonister (peroralt pramipexol, peroralt ropinirol eller transdermalt rotigotin) löper risk att utveckla överrörlighet (dyskinesier) senare under behandlingen.

Mellan 4 och 20 procent av patienter med tidig Parkinsons sjukdom utvecklar dyskinesier under 2 till 5 års behandling med dopaminagonister.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 systematiska översikter [1–4] och en randomiserad kontrollerad studie [5]. Slutsatserna baseras på 11 randomiserade kontrollerade studier för effekt på aktiviteter i dagliga livet, motoriska parkinsonsymtom samt kombination av aktiviteter i dagliga livet med parkinsonsymtom, 2 345 personer för biverkningar och 731 personer för risken att utveckla dyskinesier.

En systematisk översikt inkluderade patienter >18 år med tidig Parkinsons sjukdom som randomiserades till behandling med peroralt pramipexol, peroralt ropinirol eller transdermalt rotigotin jämfört med placebo eller jämfört med levodopa. Behandlingstiden var 24 till 28 veckor. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) del II, som mäter patientens aktiviteter i det dagliga livet, UPDRS del III, som mäter de motoriska parkinsonsymtomens svårighetsgrad samt kombinationsmått av UPDRS del II och del III utvärderades och resultaten sammanställdes i en nätverksanalys för varje dopaminagonist mot levodopa, för varje dopaminagonist mot placebo och för de tre dopaminagonisterna jämfört med varandra. Antalet patienter som totalt ingick i dessa 11 studier redovisades inte.

Den andra systematiska översikten inkluderade 4 randomiserade kontrollerade studier där patienter med tidig Parkinsons sjukdom observerades mellan 9 och 37 veckor under behandling med kort- eller medellångverkande beredningar av peroralt pramipexol eller ropinirol, och jämfördes med patienter som behandlades med långverkande peroralt pramipexol eller ropinirol (depottabletter) eller med transdermalt rotigotin (depotplåster). Tillägg av levodopa var tillåten i en av studierna men inte i de andra. Effekten (UPDRS del II och III) jämfördes mellan kortverkande, medellångverkande och långverkande beredningar, och art och frekvens av biverkningar registrerades för varje grupp.

Den tredje systematiska översikten inkluderade 10 randomiserade kontrollerade studier varav enbart tre genomfördes med dopaminagonister som används i Sverige idag. Dessa tre studiers resultat användes här; de 7 övriga studierna undersökte äldre dopaminagonister som inte längre finns i kliniskt bruk i Sverige på grund av allvarliga biverkningar. Studierna pågick under 2 till 5 år och rapporterade förekomst eller kumulativ incidens av dyskinesier vid studiens slut i respektive behandlingsgrupp. Patienter i dopaminagonistgruppen fick även använda levodopa när det bedömdes nödvändigt, men hade överlag lägre medicinering uttryckt i levodopaekvivalentdos, samt sämre klinisk effekt (mätt med UPDRS) än levodopagruppen, varför resultaten är så svårtolkade. Högre doser levodopa än vad som idag är bruklig i denna patientpopulation med tidig Parkinsons sjukdom användes i levodopagruppen (medelvärden 509 mg–759 mg/dygn).

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas prospektiva randomiserade studier som jämför hur vanligt dyskinesier uppträder vid behandling med idag brukliga doser av levodopa vid tidig Parkinsons sjukdom jämfört med idag använda dopaminagonister, där effekten och levodopadygnsdosen inte skiljer sig mellan grupperna och från idag brukliga doser och där det även analyseras om dyskinesierna besvärar patienten subjektivt eller inte.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på dopaminagonister (tablettberedningar) är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Thorlund, K, Wu, P, Druyts, E, Eapen, S, Mills, EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10:767-76.
2. Zhou, CQ, Lou, JH, Zhang, YP, Zhong, L, Chen, YL, Lu, FJ, et al. Long-acting versus standard non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20(4):368-76.
3. Chondrogiorgi, M, Tatsioni, A, Reichmann, H, Konitsiotis, S. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease and potential risk factors for dyskinesia: a meta-analysis of levodopa-controlled trials. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2014; 21(3):433-40.
4. Alobaidi, H, Pall, H. The role of dopamine replacement on the behavioural phenotype of Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 2013; 26(4):225-35.
5. Group, PDMC, Gray, R, Ives, N, Rick, C, Patel, S, Gray, A, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014; 384(9949):1196-205.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
[1]	Thorlund 2014	SÖ inkl. 11 RCTs	Patienter >18år med tidig PS enligt. "Tidig PS" enligt definitionen i originalstudierna. Genomsnittsålder 60-65 år (50-75 år). Sjukdomsduration i genomsnitt 1-2 år (<1- cirka 5 eller 6 år). Hoehn & Yahr stadium I-II (-III i en minoritet). 24-28 veckors observation.	K: placebo eller levodopa (+DDCI) I: dopaminagonist (oralt pramipexol, oralt ropinirol eller transdermalt rotigotin)	Pramipexol mot placebo -1,67 (-2,64 till -0,72) Ropinirol mot placebo -2,39 (-4,71 till 0,12) Rotigotin mot placebo -1,70 (-2,91 till -0,45) Pramipexol mot levodopa 1,09 (-0,63 till 2,83) Ropinirol mot levodopa 0,38 (-0,97 till 1,94) Rotigotin mot levodopa 1,06 (-1,23 till 3,43) Ropinirol mot pramipexol -0,72 (-2,82 till 1,64) Rotigotin mot	Pramipexol mot placebo -4,37 (-6,16 till -2,63) Ropinirol mot placebo -5,08 (-7,28 till -2,85) Rotigotin mot placebo -3,78 (-6,20 till -1,23) Pramipexol mot levodopa 2,86 (0,24 till 5,51) Ropinirol mot levodopa 2,15 (0,06 till 4,38) Rotigotin mot levodopa 3,46 (-0,03 till 7,17) Ropinirol mot pramipexol -0,71 (-3,15 till 1,84) Rotigotin mot	Pramipexol mot placebo -6,05 (-8,84 till -3,19) Ropinirol mot placebo -6,32 (-10,4 till -2,00) Rotigotin mot placebo -5,35 (-9,33 till -1,43) Pramipexol mot levodopa 3,09 (-1,18 till 7,17) Ropinirol mot levodopa 2,82 (-0,80 till 6,48) Rotigotin mot levodopa 3,78 (-2,00 till 9,40) Ropinirol mot pramipexol -0,25 (-4,67 till 4,34) Rotigotin mot	Uppgift saknas	Uppgift saknas	Angivelser av antalet patienter saknas. Konfidensintervall finns angivna. Senaste inkluderade originalstudie publicerad september 2013

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
					pramipexol -0,03 (-1,55 till 1,54) Rotigotin mot ropinirol 0,69 (-2,11 till 3,31)	pramipexol 0,61 (-2,32 till 3,69) Rotigotin mot ropinirol 1,34 (-1,94 till 4,62)	pramipexol 0,70 (-4,07 till 5,46) Rotigotin mot ropinirol 0,97 (-4,82 till 6,58)			
[2]	Zhou 2014	SÖ inkl. 4 RCTs med tidig PS	Totalt 1195 patienter >18år med tidig PS. Genomsnittlig ålder mellan 60 och 64 år. Genomsnittlig sjukdomsduration mellan 1.0 och 3.4 år. Observationsperiod: 9, 12, 33 och 37 veckor.	K: IR pramipexol eller IR ropinirol I: ER pramipexol, ER ropinirol, transdermalt rotigotin. Tillägg av levodopa tillåten i en av studierna (156 patienter).	Ingen signifikant skillnad mellan K och I.	Ingen signifikant skillnad mellan K och I.	Ingen signifikant skillnad mellan K och I.	Ingen signifikant skillnad mellan K och I. Vilka av de 10 mest vid tidig och sen PS frekventa biverkningar uppträdde i gruppen med tidig PS redovisas i Tabell 4. Frekvensen av dessa biverkningar redovisas enbart för patienter med tidig och sen PS kombinerad (Figur 6).	Ej redovisade för tidig PS. I hela studiepopulationen ingen signifikant skillnad mellan K och I.	2 av studierna (Poewe 2011 och Giladi 2007) ingår även i Thorlund 2014, men annan aspekt redovisas här.
[3]	Chondrogiorgi 2013	SÖ inkl. 10 RCTs varav enbart 3 använde moderna DA (2 ropinirol, 1 pramipexol)	Vuxna med idiopatisk PS utan motoriska komplikationer, antingen obehandlad eller mindre än 6 månaders antiparkinson-läkemedelsbehandling. 23,5, 24 och 60 månader	K: levodopa I: pramipexol eller ropinirol	Uppgift saknas	Uppgift saknas	Uppgift saknas	Uppgift saknas	<u>Rascol 2000</u> : kumulativ incidens av dyskinesi efter 5 år: ropinirol: 20% (36 av 177 patienter), levodopa: 45% (40 av 88 patienter). <u>PSG 2000</u> : pramipexol:	högt bortfall, ej specificerad i alla studier hur förekomst av dyskinesier har registrerats, delvis sekundära ändpunkt.

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			behandling/observation.						10% (15 av 151 patienter), levodopa: 31% (46 av 150 patienter). <u>Whone 2003</u> : ropinirol: 4% (3/68), levodopa: 34% (20/59)	
[4]	Alobaidi 2013	SÖ inkl. 9 RCTs	2377 vuxna med idiopatisk Parkinsons sjukdom, genomsnittlig ålder 61.9 år och genomsnittlig sjukdomsduration 19,9 månader vid inkludering. Behandlingsduration inom studien (genomsnitt) 18 månader, spännvidd 2.75 till 60 månader	K: placebo (7 RCTs), levodopa (2 RCTs) I: Pramipexol (3 RCTs), ropinirol (3 RCTs), rotigotine (3 RCTs), piribedil (1 RCT)	Ej analyserat här (överblickning med studie 1)	Ej analyserat här (överblickning med studie 1)	Ej analyserat här (överblickning med studie 1)	<u>Psykotiska symtom</u> : I: 20,2% K: 9,2% <u>Somnolens</u> : I: 22,8% K: 12,0% <u>Illamående</u> : I: 31,5% K: 15,8% <u>Yrsel (engl dizziness)</u> : I: 17,5% K: 12,0%	Ej analyserat här (överblickning med studie 3)	En studie med Pirebldil (en annan non-ergot dopaminagonist). En studie jämförde rotigotin, ropinirol och placebo med varandra. Genomsnittsålder och -sjukdomsduration samt behandlingstid beräknat utan de patienter som ingick i studien med piribedil.
[5]	PD MED Collaborative Group 2014	RCT	Totalt 1620 patienter som var obehandlade eller inte hade haft behandling	K: levodopa, MAO-B inhibitor; I: dopaminagonist (85% av dessa pramipexol,	UPDRS inte genomfört. PDQ-39 ADL redovisat men ej för dopami-	UPDRS inte genomfört. PDQ39- mobility score sämre i grup-	UPDRS inte genomfört.	Av 626 patienter som randomiserades till och fick dopaminago-	Dyskinesier var mindre vanliga i gruppen (DA och MAO-B-	Avseende effektmått A-C: studien använde sig av annat

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			med dopaminerga läkemedel längre än 6 månader, där behandlande läkare var osäker vilken behandling att föredra. Median uppföljningstid 3 år, spännvidd 0-9 år. Uppföljning av 626 patienter som inom studien påbörjade behandling med dopaminagonist: 622 baseline 588 6 månader 577 1 år 491 2 år 375 3 år 263 4 år 198 5 år 116 6 år 75 7 år	ropinirol eller ropinirol Genomsnittlig dos ropinirol 9mg/dygn (SD 4,5) efter 1 års behandling, 13mg/dygn (6,7) efter 7år. Genomsnittlig dos pramipexol 1,54mg/d (0,8) efter 1 år och 2,4 mg/d (1,1) efter 7 år.	nagonistgruppen för sig.	pen med dopaminagonister än i levodopa-behandlad grupp, men ingen signifikant skillnad. Av 626 patienter som fick dopaminagonist-behandling lade 333 patienter (53%) till ett läkemedel från en annan grupp, oftast levodopa.		nister avbröt 218 (35%) denna behandling, 179 (29%) angav att detta skedde på grund av biverkningar. I gruppen som randomiserades till och fick levodopa avbröt 2% av 524 patienter levodopabehandling med anledning av biverkningar. Efter 7 år hade hälften (50%) av patienterna som randomiserades till och fick dopaminagonister avbrutit behandlingen, jämfört med 7% av patienter i levodopagruppen. Biverkningar: Psykiska symptom (psykos, förvirring, depression): 12% i DA-gruppen, 0,5% i L-dopa	Inhibitorer) jämfört med levodopagruppen. Efter 7 år hade dock 33% i DA + MAO-B-Inh. gruppen dyskinesier, jämfört med 36% i LD gruppen. Patienter i DA gruppen hade högre andel dyskinesier än i MAO-B-Inh gruppen. Direkt jämförelse DA – gruppen mot LD gruppen ej rapporterad.	bedömningsinstrument än UPDRS och ingår inte i den formella utvärderingen nedn. I texten nämns dock även att dopaminagonistbehandling ofta inte är tillräcklig och att andra läkemedel måste läggas till. Avseende effektmått E: svårt att utvärdera då patienter med dopaminagonistbehandling har analyserats tillsammans som en grupp med pat som erhöll MAO-B-inhibitor, jämfört med en grupp av levodopa-behandlade patienter;

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
								gruppen. Sömnproblem: DA 6%, LD 0,2%. Illamående, kräkning: DA 4%, LD 0,8% (tabell 1 i artikelns appendix)		studien ingår inte i bedömningen av effektmått E.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – ADL	1	Uppgift saknas	DA vs placebo (3 RCTs): Från -1,67 till -2,39 poäng i UPDRS II. (statistiskt signifikant för pramipexol och rotigotin, ej för ropinirol) DA vs levodopa (5 RCTs): Från +0,38 till +1,09 (ej statistiskt signifikant)	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	Viss bristande överensstämmelse mellan studierna.	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de tre DAs
	2		Ingen signifikant skillnad mellan kort- och långverkande DA.				
B – motor	1	Uppgift saknas	DA vs placebo 5 RCT): Från -3,78 till -5,08 poäng i UPDRS III. (statistiskt signifikant) DA vs levodopa (4 RCT): Från +2,15 till +3,46 poäng i UPDRS III. (statistiskt signifikant)	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	-	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de tre DAs
	2		Ingen signifikant skillnad				

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
			mellan kort- och långverkande DA.				
C – ADL+motor	1	Uppgift saknas	DA vs placebo 7 RCT): Från -5,35 till -6,05 poäng i UPDRS II+III. (statistiskt signifikant) DA vs levodopa (3 RCT): Från +2,82 till +3,78 poäng i UPDRS II+III. (statistiskt signifikant)	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	-	Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de tre DAs
D – biverkningar	2	Uppgift saknas (enbart DA behandlade patienter)	Illamående. Somnolens/trötthet. Yrsel. Förstopning. Huvudvärk. Kräkningar. Ryggsmärta.	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	Brister i studiekvalitet.	Ingen skillnad mellan kort- och långverkande DA.
	4	Psykotiska symtom: 9,2% Somnolens: 12,0% Illamående: 15,8% Yrsel: 12,0%	Psykotiska symtom: 11 procentenheter Somnolens: 10,8 procentenheter Illamående: 15,7 procentenheter Yrsel (engl dizziness): 5,5 procentenheter	Psykotiska symtom: 54,5% Somnolens: 47,3% Illamående: 49,8% Yrsel: 31,4%			I en av 9 RCTs användes piribedil. I denna studie ingick 401 av totalt 2778 patienter (14.5% av all patienter i SÖ).
	5	Biverkningar som anledning till behandlingsavbrott: 2% Psykiska symtom (psykos, förvirring, depression): 0.5% (i L-dopa gruppen) Sömnproblem: 0,2%. Illamående, kräkning: LD 0,8%	Biverkningar som anledning till behandlingsavbrott: 27 procentenheter Psykiska symtom (psykos, förvirring, depression): 11,5 procentenheter Sömnproblem: 5,8 procentenheter Illamående, kräkning: 3,8 procentenheter	Biverkningar som anledning till behandlingsavbrott: OR 18,68 (95% CI 10,03-34,78) Psykiska symtom (psykos, förvirring, depression): OR 24,0 (7,5-76,6) Sömnproblem: OR 36,5 (5,0-266,4) Illamående, kräkning: OR 5,6 (2,0-16,3)			

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
E – dyskinesier	3	<u>Rascol 2000:</u> levodopa: 45% (40 av 88 patienter) <u>PSG 2000:</u> levodopa: 31% (46 av 150 patienter) <u>Whone 2003:</u> levodopa: 34% (20/59) Spännvid: 31% -45%	<u>Rascol 2000:</u> ropinirol: 20% (36 av 177 patienter) K-I= 45%-20% = 25% <u>PSG 2000:</u> pramipexol: 10% (15 av 151 patienter) 31%-10% = 21% <u>Whone 2003:</u> ropinirol: 4% (3/68) 34%-4% = 30% Spännvid: minskning med 21-30 procentenheter	<u>Rascol 2000:</u> OR 0,14 (0,06 – 0,32) <u>PSG 2000:</u> OR 0,17 (0,06 – 0,45) <u>Whone 2003:</u> OR 0,08 (0,02 – 0,35)	Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och överensstämmelse.	Lägre levodopa-ekvivalensdos i DA-behandlad grupp. Högt bortfall. Per protocol. Studiepopulation i specialiserade tertiary centres. Tidiga studier innan DAs egenskaper varit tillräckligt kända. Mht att det var pat med tidig PS användes ovanligt höga doser levodopa i kontrollgruppen. Mellan 4 och 20% av DA-behandlade patienter hade dyskinesier (stor spännvid).

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-08
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning – Dopaminagonist - behandling
(kortverkande och långverkande beredningar analyseras var för sig) (PD 10D)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"ropinirole" [Supplementary Concept] OR "pramipexole" [Supplementary Concept] OR "N 0437" [Supplementary Concept] OR "Dopamine Agonists"[Mesh] OR "Dopamine Agonists" [Pharmacological Action]
5.	FT	ropinirol[tiab] OR ropinirole[tiab] OR requip[tiab] OR pramipexol[tiab] OR pramipexole[tiab] OR sifrol[tiab] OR sifrole[tiab] OR rotigotine[tiab] OR neupro[tiab] OR dopamine receptor agonist*[tiab] OR dopaminergic agonist*[tiab] OR dopamine agonist*[tiab] OR ropinirol[ot] OR ropinirole[ot] OR requip[ot] OR pramipexol[ot] OR pramipexole[ot] OR sifrol[ot] OR sifrole[ot] OR rotigotine[ot] OR neupro[ot] OR dopamine receptor agonist*[ot] OR dopaminergic agonist*[ot] OR dopamine agonist*[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: English, German, Swedish
9.	SB	8. AND systematic[sb]

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly
SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])
FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-08
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning – Dopaminagonist - behandling
(kortverkande och långverkande beredningar analyseras var för sig) (PD 10D)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been

- searched)
3. 1. OR 2.
 4. MeSH MeSH descriptor: [Dopamine Agonists] explode all trees
 5. FT/TI, AB, KW ropinirol or ropinirole or requip or pramipexol or pramipexole or sifrol or sifrole or rotigotine or neupro or "dopamine receptor agonist*" or "dopaminergic agonist*" or "dopamine agonist*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 6. 4. OR 5.
 7. 3. AND 6.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD11

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, tidig fas

Åtgärd: Behandling med levodopa

Rekommendation

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

Hälsö- och sjukvården bör erbjuda behandling med levodopa till personer med tidig Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har mycket stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. Prisnivå är tillräckligt låg för att kostnaden inte ska påverka behandlingsvalet.

Kommentar: Grundbehandling vid Parkinsons sjukdom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

All behandling vid Parkinsons sjukdom är fortfarande symtomlindrande. Det finns ännu ingen sjukdomsmodifierande behandling som upphäver eller dämpar nervcells bortfallet. Det finns belägg för att tidig insättning av dopaminriktad behandling minskar de negativa kompensatoriska mekanismer, exempelvis trötthet och depression, som kan utvecklas under den första sjukdomsfasen.

Tillstånd: Misstänkt eller säkerställd Parkinsons sjukdom utan fluktuationer eller dyskinesier samt utan balansstörning (tidig Parkinsons sjukdom) hos vuxna personer (över 18 år).

Åtgärd: Behandling med oralt levodopa, jämfört med placebo eller med behandling med oral monoaminoxidas-A (MAO-A)-hämmare.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid tidig Parkinsons sjukdom förbättrar behandling med peroralt levodopa jämfört med placebo

- patientens aktiviteter i dagliga livet (UPDRS II eller PDQ-39 ADL)

- motoriska parkinsonsymtom (UPDRS III eller PDQ-39 mobilitet)
- kombination av aktiviteter i dagliga livet med motoriska parkinsonsymtom (UPDRS II och III)
- alla i skattningsskalan UPDRS uppmätta variabler (totalt UPDRS) (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är kliniskt relevant. Peroral levodopabehandling har större effekt på dessa symtom än monoaminoxidas-B-hämmare eller dopaminagonister.

Patienter med tidig Parkinsons sjukdom som behandlas med levodopa löper risk att utveckla överrörlighet (dyskinesier) under behandlingen. Risken är relaterad till levodopa-dygnsdos, men inte till durationen av levodopabehandlingen. 150 mg och 300 mg dygnsdos levodopa ökade inte förekomsten av dyskinesier under de första 40 veckorna av behandlingen, medan 600 mg dygnsdos ledde, jämfört med placebo, till ökad förekomst av dyskinesier redan under de första 40 behandlingsveckorna.

Under de första åren av behandlingen kan levodopa leda till ökad förekomst av dyskinesier jämfört med behandling med dopaminagonister eller monoaminoxidas-A-hämmare, men efter 7 år är förekomsten av dyskinesier nästan densamma oberoende av vilket av läkemedlen en patient behandlades med initialt. Efter 14 år föreligger ingen skillnad avseende förekomst av dyskinesier för personer som började behandlas med levodopa jämfört med patienter som började behandlas med dopaminagonist. Det vetenskapliga underlaget för detta samband är starkt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Vid tidig Parkinsons sjukdom utvecklar en andel av patienterna biverkningar under behandling med peroralt levodopa. De vanligaste biverkningarna är illamående, psykiska symtom, huvudvärk, och kräkningar. Det vetenskapliga underlaget för sambandet är starkt. Biverkningarna är sällan kliniskt relevanta hos patienter med tidig Parkinsons sjukdom och har i studierna ytterst sällan lett till behandlingsavbrott.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fyra randomiserade kontrollerade studier [1–4] och en systematisk översikt [5]; resultaten av en av de randomiserade studierna publicerades i två artiklar. I de tre randomiserade studierna ingick sammanlagt 2 090 patienter.

Den systematiska översikten inkluderade patienter >18 år med tidig Parkinsons sjukdom som randomiserades till behandling med peroralt pramipexol, peroralt ropinirol eller transdermalt rotigotin jämfört med placebo eller jämfört med levodopa. Behandlingstiden var 24 till 28 veckor. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) del II, som mäter patientens aktiviteter i det dagliga livet, UPDRS del III, som mäter de motoriska parkinsonsymtomens svårighetsgrad samt kombinationsmått av UPDRS del II och del III utvärderades och resultaten sammanställdes i en nätverksanalys. Effektmått för levodopa jämfört med placebo beräknades. Antalet patienter som totalt

ingick i de randomiserade studierna som ligger till grund för beräkningen redovisades inte.

En av studierna (Fahn m.fl., 2004) redovisade effekten av behandling med tre olika dygnsdoser levodopa jämfört med placebo; en subgrupp av patienterna genomgick SPECT-undersökningar av det dopaminerga systemet i hjärnan. Då studien inkluderade patienter tidigt efter att parkinsonsymtom debuterade visade det sig att några studiedeltagare inte hade ett dopaminergt deficit enligt SPECT och därmed troligen en annan diagnos, vilket dock återspeglar praktiska kliniska förhållanden. Patienterna följdes upp till 40 veckor.

En studie (Group m.fl., 2014) inkluderade 1 620 patienter med nydebuterade parkinsonsymtom där behandlande läkare inte hade någon preferens för första läkemedlet att påbörja behandlingen med. Inom studien randomiserades patienterna till initial behandling med levodopa, dopaminagonist eller monoaminoxidas-B-hämmare. Studien var inte blindad och patienterna behandlades därefter enligt deras läkares bedömning och klinisk praxis. Patienterna följdes under upp till 7 år.

En studie (Katzenschlager m.fl., 2008) följde upp patienter som hade inkluderats i en tidigare forskningsstudie och som vid studiens början hade randomiserats till initial behandling med levodopa eller dopaminagonisten bromokriptin. Mer än hälften av patienterna, framför allt de som vid studiens början var äldre, hade avlidit, och majoriteten av personer som vid uppföljningen var vid livet kunde inte inkluderas. Uppföljningstiden är dock ovanligt lång med i genomsnitt 14 år.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas prospektiva randomiserade studier som jämför hur vanligt dyskinesier uppträder vid behandling med idag brukliga doser av levodopa vid tidig Parkinsons sjukdom jämfört med idag använda dopaminagonister, där effekten och levodopaekvivalensdosen inte skiljer sig mellan grupperna och från idag brukliga doser och där det även analyseras om dyskinesierna besvärar patienten subjektivt eller inte.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. L-dopa är standardbehandling vid PD och prisnivån är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet vid tidig Parkinsons sjukdom.

Referenser

1. Fahn, S, Oakes, D, Shoulson, I, Kieburtz, K, Rudolph, A, Lang, A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. The New England journal of medicine. 2004; 351(24):2498-508.
2. Hauser, RA, Auinger, P, Oakes, D, Parkinson Study, G. Levodopa response in early Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(16):2328-36.

3. Group, PDMC, Gray, R, Ives, N, Rick, C, Patel, S, Gray, A, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014; 384(9949):1196-205.
4. Katzenschlager, R, Head, J, Schrag, A, Ben-Shlomo, Y, Evans, A, Lees, AJ, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008; 71(7):474-80.
5. Thorlund, K, Wu, P, Druyts, E, Eapen, S, Mills, EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10:767-76.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonssymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinasier	Kommentar
[1]	The Parkinson Study Group (Fahn et al.) 2004: ELLDOPA studien	RCT	Inklusionskriterier: Personer ≥30 år som erhöill diagnosen Parkinsons sjukdom* högst två år tidigare, hade lägre svårighetsgrad än modifierat Hoehn&Yahr stadium 3, och ansågs troligen inte att komma utveckla behov av symptomatisk behandling inom 9 månader efter studiestart. De inkluderade patienterna var i genomsnitt 64 år gamla, och hade vid inkludering haft Parkinsonssym-	K: placebo I: karbidopa-levodopa, 12.5 mg/50 mg, 25 mg/100 mg, eller 50mg/200mg, tre gånger dagligen (150mg, 300mg, eller 600mg levodopa/dygn). 40 veckors duration observation (varav 9 veckor upptrappning till full levodopados).	Redovisas ej.	Redovisas ej.	Förändring i total UPDRS uppskattat från enbart grafisk redovisning ^o i artikeln. <u>Placebo:</u> c:a° +8,3 ± 1,1 <u>150 mg levodopa/dygn:</u> c:a° +3,0 ± 0,9 <u>300 mg levodopa/dygn:</u> c:a° +0,3 ± 1,1 <u>600 mg levodopa/dygn:</u> c:a° -3,3 ± 1,1	Illamående, infektion, högt blodtryck och huvudvärk observerades hos signifikant fler personer i gruppen som erhöill 600mg levodopa per dygn jämfört med placebogruppen. Smärta i benen och frakturer uppträdde hos signifikant fler personer i placebogruppen.	<u>Placebo:</u> 3/90 patienter (3,3%) <u>150 mg levodopa/dygn:</u> 3/92 (3,3%); <u>300 mg levodopa/dygn:</u> 2/88 (2,3%); <u>600 mg levodopa/dygn:</u> 15/91 (16,5%)	Intention to treat-analys. 311 av 361 patienter fullföljde studien; motsvarande 13.8% dropout. 142 patienter genomgick [123I]β-CIT SPECT vid inkludering. Av dessa hade 21 (14.7%) normala resultat (mer än 75% av det förväntade putaminala upptag vid patienternas ålder), vilket brukar anses tala emot diagnosen idiopatisk Parkinsons sjukdom ("SWEDD"). Även vid förnyad scanning av 16 patienter i levodopagrupperna hade

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskin-esier	Kommentar
			tom under i genomsnitt 6 månader. 63-72% i studiens fyra grupper var män, 88 %–93 % var vita, och hade i genomsnitt 7,3 till 7,6 poäng i UPDRS II och 18,6 till 20,5 poäng i UPDRS III. Multicenterstudie, 33 centrar i USA och 5 i Kanada, främst dedikerade enheter för neurologiska rörelserubbningar (tertiary centers).							alla dessa 16 personer normala resultat. Vid klinisk eva-luering av 93 patienter vid studiens slut bedömdes 75 patienter (80.6%) ha idiopatisk Parkinsons sjuk-dom med 90-100% säkerhet. Exklusionskriterier: pågående anti-parkinsonmedi-cinering, >14 dagars tidigare behandling med levodopa eller dopaminagonist, sekundär Parkin-sonism, mer uttalad tremor, freezing of gait, förlust av postu-rala reflexer, major depress-ion, demens.
[2]	Hauser et al. 2009	RCT	Inklusionskrite-rier, patient-	K: placebo I: karbidopa–	Redovisas ej.	<u>Placebo:</u> 0,2 ± 6,3 poäng	Redovisas ej.	Redovisas ej.	Redovisas ej.	Intention to treat-analys. 311

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinasier	Kommentar
	(retrospektiv analys av ELLDOPA data)		population och sjukvårdsmiljö: se Fahn et al. 2004.	levodopa, 12,5 mg/50 mg, 25 mg/100 mg, eller 50mg/200mg, tre gånger dagligen (150 mg, 300 mg, eller 600 mg levodopa/dygn). 24 veckors duration (varav 9 veckor upptrappning till full levodopados).		(spännvidd: -14,0 till +15,0); 21,9% av placebobehandlade deltagare hade ≥ 30 % förbättring. <u>150 mg levodopa/dygn:</u> -3,0 ± 6,0 (spännvidd: -19,5 till +17,0) <u>300 mg levodopa/dygn:</u> -5,9 ± 6,5 (spännvidd: -24,0 till +11,0) <u>600 mg levodopa/dygn:</u> -7,1 ± 7,0 (spännvidd: -42,0 till +17,0) I gruppen			av 361 patienter fullföljde studien motsvarande 13,8 % dropout. Se ovan avseende SWEDDs och studiedeltagare där studieläkare efter 40 veckor inte var 90-100 % säkra att patienterna hade idiopatisk Parkinsons sjukdom. Exklusionskriterier: se Fahn et al., 2004.	

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
						deltagare med dopaminerg deficit i SPECT och klinisk diagnos (90–100 %) vid studiens slut efter 40 veckor hade 15,7 % av de som erhöll levodopa (alla doser) sämre resultat än vid inkludering och 27,1 % förbättrades 10 % av UPDRS III-poäng eller mindre.				
[3]	PD MED Collaborative Group 2014	RCT	Totalt 1620 patienter som var obehandlade eller inte hade haft behandling med dopaminerga läkemedel längre än 6 månader, där behandlande	K: dopaminagonist MAO-B inhibitor L: levodopa Genomsnittlig dos levodopa 347 mg/dygn (SD 139) efter 1 års behandling, 531 mg/dygn (229) efter 7år.	UPDRS inte genomfört. PDQ-39 ADL 1,9 (0,7 till 3,0) poäng bättre i levodopagruppen än i gruppen som påbörjade be-	UPDRS inte genomfört. PDQ39-mobility score 1,8 (0,5 till 3,0) poäng bättre i levodopa-behandlade gruppen än som påbörjade behandling	UPDRS inte genomfört.	Av 524 patienter som randomiserades till och fick dopaminagonister avbröt 28 (5,3%) denna behandling, 11 (2,1%) angav att detta	Dyskinesier var vanliga i levodopagruppen jämfört med hos patienter som påbörjade sin be-	Avseende effektmått A-C: studien använde sig av annat bedömningsinstrument än UPDRS.

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			läkare var osäker vilken behandling att föredra. Median uppföljningstid 3 år, spännvidd 0–9 år. Uppföljning av 524 patienter som inom studien påbörjade behandling med levodopa: 525 baseline 506 6 månader 488 1 år 415 2 år 322 3 år 238 4 år 179 5 år 120 6 år 76 7 år		handling med dopaminagonist eller MAO-B-inhibitor. Skillnaden är statistiskt signifikant med bedömdes för små att vara kliniskt relevant.	med dopaminagonist eller MAO-B-inhibitor. Skillnaden är statistiskt signifikant med bedömdes för liten att vara kliniskt relevant. 80 % av patienterna som började sin behandling med levodopa behövde varken tillägg av dopaminagonist eller MAO-B-inhibitor.		skedde på grund av biverkningar. Efter 7 år hade 7 % av patienterna som randomiserades till och fick levodopa avbrutit behandlingen. Biverkningar: Psykiska symptom (psykos, förvirring, depression): 0,5 %. Sömnproblem: 0,2 %. Illamående, kräkning: LD 0,8 %	handling med dopaminagonist eller MAO-B-Inhibitorer. Efter 7 år hade 36 % i LD gruppen dyskinesier, jämfört med 33 % i DA + MAO-B-hämmaregruppen.	
[5]	Thorlund 2014	SÖ inkl. 11 RCTs	Patienter >18år med tidig PS enligt "Tidig PS" enligt definitionen i originalstudierna.	K: placebo (beräkning, se Kommentar) I: levodopa (+DDCI)	Levodopa versus placebo: -2,76 (-4,77 till -0,81)	Levodopa versus placebo: -7,26 (-10,7 till -3,86)	Levodopa versus placebo: -9,15 (-13,2 till -4,83)	Uppgift saknas	Uppgift saknas	Angivelser av antalet patienter saknas. Konfidenstervall finns angivna.

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			Genomsnittsålder 60–65 år (50–75 år). Sjukdomsduration i genomsnitt 1–2 år (<1-cirka 5 eller 6 år). Hoehn & Yahr stadium I-II (-III i en minoritet). 24–28 veckors observation.							Inga studier som direkt jämförde Levodopa med placebo inkluderades, effektstorleken är framräknat ur studier som jämförde dopaminagonister med placebo eller med levodopa. Denna SÖ inkluderades dock här då den även finns med i Rad10D och då effektstorleken direkt kan jämföras med Rad 10D (dopaminagonisters effekt.)
[4]	Katzenschlager et al. 2008	RCT	728 patienter med Parkinsons sjukdom som bedömdes vara i behov av dopaminerg behandling inkluderades initialt	K: Bromokriptin (262 patienter, varav 156 avled; 67 utav 106 som levde efter vid follow up efter i genomsnitt 14 år deltog i utvärderingen). Dessa patienter hade enbart	Redovisas ej.	Redovisas ej.	Redovisas ej.	Redovisas ej.	Bland de patienter som initialt randomiserades till bromokriptin rapporterade 56 %	Låg andel av patienter som kunde följas upp (patienterna hade avlidit eller deltog inte i uppföljning efter i genomsnitt 14 år).

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			(PDRG-UK studien); ingen åldersbegränsning. Patienterna randomiserades till bland annat bromokriptin eller levodopa som initial terapi men kunde sedan lägga till andra läkemedel som bedömdes kliniskt indicerade. Den här follow-up studien rapporterar resultat efter en median uppföljningstid 14 (spännvidd 11-18) år. De patienter som kunde följas upp var i genomsnitt 57 år gamla när studien bör-	bromokriptin under de första 2.1 åren (genomsnitt) av studien. Vid follow up efter i genomsnitt 14 år behandlades patienterna med i genomsnitt 618,4 (SD, 47)/median 600 mg/dygn levodopa; elva patienter fortsatte även med bromokriptin. I: Levodopa (249 patienter, varav 149 avled; 42 utav 100 som levde vid follow-up deltog i utvärderingen). Vid follow-up behandlades patienterna med i genomsnitt 696 (56.7)/median 625 mg/dygn.					dyskinesier efter 14 år; bland patienterna som initialt randomiserades till Levodopa 58 %. Skillnad (anpassad efter ålder, sjukdomsduration, och kliniska skattningskalor vid inkludering): -5,3 % (95 % KI -25 % till +15 %); ej signifikant (p=0,61).	Patienter med demens (vid studiens början) inkluderades ej.

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			jade, hade Parkinsons sjukdom under 19–20 månader, och Hoehn&Yahr stadium 1,8-1,9. Sjukvårdsmiljö: 93 sjukhus i Storbritannien.							

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – ADL	#[3] (1620 patienter)	Uppgift saknas (enbart skillnader mellan grupperna redovisades)	PDQ-39 ADL 1,9 (0,7 till 3,0) poäng bättre i levodopagruppen än i gruppen som påbörjade behandling med dopaminagonist eller MAO-B inhibitor. Skillnaden är statistiskt signifikant med bedömdes för små att vara kliniskt relevant.	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	-	Pragmatisk studiedesign med hög extern validitet men komplex data. Uppföljning upp till 7 år. ADL mätt med det självadministrerade PDQ-39 instrumentet (6 items för ADL) och inte med UPDRS-II. Studien #3 är ett stort RCT. Studien #4 är en metaanalys där effekten av levodopabehandling jämfört med placebo beräknades. Båda visar dock likvärdiga resultat.
	#[5] (metaanalys, antalet patienter ej angivet)	Uppgift saknas (enbart skillnader mellan grupperna redovisades)	-2,76 (-4,77 till -0,81) poäng i UPDRS II (beräknat mot placebo)	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.			Uppföljning 24–28 veckor. Inga direkt jämförande studier L-dopa vs placebo ingick, effektmåttet är beräknat.
B – motor	#[2] (361 patienter)	Placebo: 0,2 ± 6,3 UPDRS III	<u>150 mg levodopa/dygn</u> : -2,8 ± 6,0	Kan inte anges då värden vid baseline	Starkt vetenskapligt un-	-	Stor spännvidd av effekterna av såväl placebo

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
(UPDRS III)		poäng förändring (spännvidd: -14,0 till +15,0)	UPDRS-III poäng; <u>300 mg levodopa/dygn</u> : -5,7 ± 6,5 UPDRS III poäng; <u>600 mg levodopa/dygn</u> : -6,9 ± 7,0 UPDRS III poäng (mot placebo)	skiljer sig mellan grupperna	derlag (++++)		som levodopa; överlappning av effekterna av placebo och levodopa noterades. Interventionens effekt var (som förväntat) större i placebo-kontrollerade studier än i studier som jämförde mot annan aktiv behandling.
	#[3] (1620 patienter)	Uppgift saknas (enbart skillnader mellan grupperna redovisades)	PDQ39-mobility score 1,8 (0,5 till 3,0) poäng bättre i levodopa-behandlade gruppen än som påbörjade behandling med dopaminagonist eller MAO-B inhibitor. Skillnaden är statistiskt signifikant med bedömdes för liten för att vara kliniskt relevant.	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.			Pragmatisk studiedesign med hög extern validitet men komplex data. Uppföljning upp till 7 år. Motoriska symtom mätta med det själv-administrerade PDQ-39 instrumentet (10 items för motoriska symtom) och inte genom undersökning med UPDRS-III. Ej jämfört med placebo.
	#[5] (metaanalys, antalet patienter ej angivet)	Uppgift saknas (enbart skillnader mellan grupperna redovisades)	-7,26 (-10,7 till -3,86) poäng i UPDRS III (beräknat mot placebo)	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.			Uppföljning 24–28 veckor. Inga direkt jämförande studier L-dopa vs pla-

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
							cebo ingick, effektmåttet är beräknat.
C – ADL och motor (UPDRS II och III) eller hela UPDRS	#[1] (361 patienter)	c:a° +8,3 ± 1,1 poäng i UPDRS (I-IV) (baseline 27,7 ± 12,0) d.v.s. i genomsnitt c:a 3,0 poäng i UPDRS (I-IV)	<u>150 mg levodopa/ dygn</u> : c:a° 5,3 poäng i hela UPDRS; <u>300 mg levodopa/ dygn</u> : c:a° 8,0 poäng i hela UPDRS; <u>600 mg levodopa/ dygn</u> : c:a° 11,6 poäng i hela UPDRS (mot placebo)	Kan inte anges då värden vid baseline skiljer sig mellan grupperna	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	-	°Värdena uppskattade från enbart grafisk redovisning i artikeln. 40 veckors duration.
	#[5] (metaanalys, antalet patienter ej angivet)	Uppgift saknas (enbart skillnader mellan grupperna redovisades)	-9,15 (-13,2 till -4,83) poäng i UPDRS II+III (beräknat mot placebo)	Kan inte beräknas då uppgift om effekt i kontrollgruppen saknas.			Uppföljning 24–28 veckor. Inga direkt jämförande studier L-dopa vs placebo ingick, effektmåttet är beräknat.
D – biverkningar (art och frekvens)	#[1] (361 patienter)	Illamående: 12/90 patienter (13,3%) huvudvärk: 3 (3,3%) infektion: 1 (1,1%) hypertoni: 1 (1,1%)	Illamående: ökning med 18,8 procentenheter huvudvärk: ökning med 9,9 procentenheter infektion: ökning med 5,5 procentenheter	Illamående: RR 2,4 huvudvärk: RR 4,0 infektion: RR 6,0 hypertoni: RR 6,0	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	-	Olika biverkningar och -frekvenser i de olika studierna, men då biverkningar är överlag sällsynta är detta troligen inget problem

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
			hypertoni: ökning med 5,5 procentenheter (I gruppen 600 mg levodopa/dygn) (mot placebo)				
	#[3] (1620 patienter)	28 % av patienter som blev randomiserade och fick dopaminagonister avbröt behandling med dopaminagonister på grund av biverkningar; 23 % av patienter som blev randomiserade och fick MAO-B-hämmare avbröt behandling med MAO-B-hämmare på grund av biverkningar.	2 % av patienter som blev randomiserade och fick levodopa avbröt behandling med levodopa på grund av biverkningar, vilket motsvarar en minskning av biverkningar som leder till behandlingsavbrott med 21–26 procentenheter jämfört med dopaminagonister eller MAO-B-hämmare.				Ej blindad. Illamående, kräkning: 0,8 % av patienter randomiserad till levodopa. Psykiska symtom (psykos, förvirring, depression): 0,5 %. Sömnpromblem: 0,2%.
E – Utveckling av dyskinesier	#[1] (361 patienter)	3/90 patienter (3,3%)	<u>150 mg levodopa/dygn</u> : 3/92 (3,3%), ingen skillnad mot	<u>150 mg levodopa/dygn</u> : ingen skillnad mot placebo;	Starkt vetenskapligt underlag (++++)	-	

Effektmått	Antal delta-gare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
			placebo; <u>300 mg levodopa/dvgn</u> : 2/88 (2,3%); minskning med 1.0 procentenhet; <u>600 mg levodopa/dvgn</u> : 15/91 (16,5%); ökning med 13,2 procentenheter (mot placebo)	<u>300 mg levodopa/dvgn</u> : högre risk för dyskinesier under placebobehandling <u>600 mg levodopa/dvgn</u> : RR 5,0			
	#[3] (1620 patienter)	Enbart grafisk redovisning av förekomst av dyskinesier under hela studieperioden (7år). Efter 7år: 33 % av patienter som initialt randomiserades till dopaminagonist eller MAO-B-hämmare hade dyskinesier	Enbart grafisk redovisning av förekomst av dyskinesier under hela studieperioden (7år). Efter 7år: ökning med 3 procentenheter i gruppen som initialt randomiserades till levodopa.	Under hela observationstiden (7 år): HR 1,52; 9% KI: 1,16 – 2,00 i levodopagruppen jämfört med dopaminagonist/MAO-B-Inhibitorgruppen. Efter 7 år: RR 1,09			OBS: intention to treat; de allra flesta patienter som randomiserades till dopaminagonist eller MAO-B- inhibitor behövde lägga till levodopa under observationstiden.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	#[4] (109 patienter)	Bland de patienter som initialt randomiserades till bromokriptin rapporterade 56% dyskinesier efter 14 år.	Ökning med 2 procentenheter för patienter som från början erhöll levodopa (mot initialt bromokriptin)	RR 1,04; Enligt artikeln är skillnaden ej signifikant (p=0,61) och anpassad efter ålder, sjukdomsduration, och kliniska skattningsskalor vid inkludering -5,3% (95% KI -25% till +15%)			Nästan alla patienter som initialt randomiserades till bromokriptin behandlades med levodopa efter 14 år, men annan behandling lades inte till förrän efter i genomsnitt 2.1 år av bromokriptinbehandling, varför studien är av relevans för val av behandling i tidigt skede.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-08

Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning – L -dopa (IR)-behandling (PD rad 11D)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Levodopa"[Majr] OR "carbidopa, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] OR "benserazide, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] OR ("Levodopa"[Majr] AND ("Carbidopa"[Mesh] OR "Benserazide"[Mesh]))
5.	FT	levodopa[tiab] OR L-dopa[tiab] OR carbidopa[tiab] OR sinemet[tiab] OR levocar[tiab] OR madopar*[tiab] OR L-dopa[ot] OR carbidopa[ot] OR sinemet[ot] OR levocar[ot] OR madopar*[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: English; German; Swedish
9.		8. AND Filters: Humans
10.	SB	9. AND systematic[sb]
11.	SB	8. NOT medline[sb] AND systematic[sb]

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-08

Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning – L -dopa (IR)-behandling (PD rad 11D)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TL, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees
5.	FT/TL, AB, KW	levodopa or "L-dopa" or carbidopa or sinemet or levocar or madopar*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD13

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, tidig fas

Åtgärd: Behandling med kombination av oralt levodopa (med antingen karbidopa eller med benserazid) och MAO-B-hämmare (oralt selegilin, oralt rasagilin) som påbörjats inom 2 år efter symtomdebut

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med kombination av oralt levodopa (med antingen karbidopa eller med benserazid) och MAO-B-hämmare (oralt selegilin, oralt rasagilin) som påbörjats inom 2 år efter symtomdebut till personer med tidig Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet men medför risk för biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

All behandling vid Parkinsons sjukdom är fortfarande symtomlindrande. Det finns ännu ingen sjukdomsmodifierande behandling som upphäver eller dämpar nervcells bortfallet. Det finns belägg för att tidig insättning av dopaminriktad behandling reducerar de negativa kompensatoriska mekanismer, exempelvis trötthet och depression, som kan utvecklas under den första sjukdomsfasen.

Tillstånd: Misstänkt eller säkerställd Parkinsons sjukdom utan fluktuationer eller dyskinesier samt utan balansstörning (tidig Parkinsons sjukdom) hos vuxna personer (över 18 år).

Åtgärd: Behandling med kombinationen av oral monoaminoxidas-B-hämmare (MAOBI; selegilin eller rasagilin) plus levodopa inom två år efter symtomdebut, jämfört med oralt levodopa eller oral MAOBI.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom kan tidig (insatt inom två år efter symtomdebut) kombinationsbehandling med oralt selegilin plus levodopa, jämfört med levodopa, ge följande effekter:

- 1,54 poängs förbättring på UPDRS-II (aktiviteter i dagliga livet)
- 4,12 poängs förbättring på UPDRS III (motoriska **parkinsonsymtom**)
- 7,9 procentenheter mindre risk för motoriska fluktuationer (måttlig starkt vetenskapligt underlag)
- 8,5 procentenheter ökad risk för biverkningar som leder till behandlingsavbrott (måttlig starkt vetenskapligt underlag).

Dyskinesier uppträder under behandlingen hos patienter i båda grupperna och utan signifikant skillnad.

Den uppmätta effekten på aktiviteter i dagliga livet och på motoriska parkinsonsymtom är förhållandevis liten men når klinisk relevans. Riskreduktionen för motoriska fluktuationer, inkluderande avtagande medicin-effekt på slutet av ett dosintervall (så kallat ”dosglapp”) och markanta och snabba övergångar från god motorisk funktion till nedsatt rörlighet (on-off-fluktuationer) är kliniskt relevant men denna förbättring har i studier enbart observerats hos en mindre andel behandlade patienter. Effekten är varaktig under studier med flera års behandling och observation, men många studiepatienter behövde öka sina läkemedelsdoser eller lägga till läkemedel ur andra substansklasser.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Dessa beskrivs ovan. Kombinationsbehandling med både MAOBI och levodopa ökar risken för biverkningar jämfört med monoterapi med levodopa, även om högre doser levodopa används i monoterapi. Denna riskökning är kliniskt relevant och biverkningar leder inte sällan till behandlingsavbrott. De vanligaste biverkningarna under behandling med MAOBI i kombination med levodopa var illamående, förvirring, hallucinationer, sömnproblem och ortostatisk hypotension.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys [1] och en randomiserad kontrollerad studie [2].

Metaanalysen baserades på 5 RCT:er där patienterna randomiserades till antingen levodopabehandling i monoterapi eller tidig kombination av levodopa med selegilin. Totalt ingick 1 004 patienter i dessa RCT:er som publicerades 1995–2001. I metaanalysen inkluderades randomiserade studier med minst ett års behandlings- och uppföljningstid. Studier inkluderades där patienterna var obehandlade eller hade påbörjat antiparkinsonmedicinering högst 12 månader innan studien, och där de inte hade nått ett sjukdomsstadium med balansproblem. Högst 10 procent av patienterna tilläts uppvisa motoriska fluktuationer vid inkludering. Bland annat analyserades svårig-

hetsgraden av parkinsonsymtom inkluderande motoriska fluktuationer och dyskinesier samt eventuella oönskade behandlingseffekter och behandlingsavbrott.

I den andra studien randomiserades nydiagnosticerade patienter till behandling med levodopa, MAOBI eller dopaminagonist. Förutsättningen var att den behandlande läkaren inte föredrog någon specifik behandling, men det gick att randomisera en patient enbart mellan två av dessa tre substansklasser när den behandlande läkaren bedömde den tredje som olämplig. Patienter och studieläkare var inte blindade. Mobilitet och livskvalitet registrerades under median 3 år; och trots att många patienter bytte läkemedel eller lade till andra substansklasser under studietiden analyserades grupperna enligt den initialt tilldelade behandlingen ("intention to treat").

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas randomiserade kontrollerade studier som direkt jämför kombinationen av rasagilin plus levodopa med levodopa-monoterapi. Det saknas även randomiserade kontrollerade studier som jämför kombinationen av en MAOBI plus levodopa med MAOBI-monoterapi.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Turnbull, K, Caslate, R, MacLead, A, Ives, N, Stove, R, Counsell, CE. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; 220(3):1-60.
2. Group, PDMC, Gray, R, Ives, N, Rick, C, Patel, S, Gray, A, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet. 2014; 384(9949):1196-205.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
[1]	Turnbull et al. 2005	Meta-analys baserad på 5 RCTs	1004 patienter varav merparten antingen var obehandlade vid studiens början eller hade behandling under högst ett år vid inkludering. Uppföljning 1-5 år.	K: Levodopa (LD) I: Peroralt selegilin (10-20mg/dygn) i kombination med LD. Dosering av LD i båda grupperna anpassades av läkare för att erhålla god symtomkontroll; median- eller medelvärden anges i 4 av 5 RCTs: I: 338-424mg/dygn K: 521-625mg/dygn vid uppföljning efter 1-5 år	Rapporterat i 2 av 5 RCTs (176 patienter), efter ett års behandling jämfört med vid inkludering: I medel -1.54 (95% CI -3.77, -0.68) UPDRS-II poäng lägre i gruppen som erhöll selegilin plus LD jämfört med gruppen som erhöll LD i monoterapi (p=0.17)	Rapporterat i 2 av 5 RCTs (176 patienter), efter ett års behandling jämfört med vid inkludering: I medel -4.12 (95% CI -6.58, -1.65) UPDRS-III poäng lägre i gruppen som erhöll selegilin plus LD jämfört med gruppen som erhöll LD i monoterapi (p=0.0011)	Redovisas ej.	Rapporterat i 2 av 5 RCTs (263 patienter): Fler biverkningar i gruppen som erhöll selegilin plus LD jämfört med gruppen som erhöll LD i monoterapi: OR 1.52 (95% CI 0.83, 2.78); p=0.17. Vanligast var illamående, förvirring, hallucinationer och ortostatisk hypotension.	Motoriska fluktuationer (dosglapp, ON/OFF-fluktuationer) anges i 3 av 5 RCTs (761 patienter): Färre patienter i gruppen som erhöll selegilin plus LD hade motoriska fluktuationer jämfört med gruppen som erhöll LD i monoterapi: OR 0.67 (95% CI 0.49, 0.91), p=0.011. Dyskinesier rapporteras i 2 av 5 RCTs (662 patienter); ingen signifikant skillnad: OR 0.98 (95% CI 0.71, 1.34), p=0.89.	Uppföljning 1-5 år; RCT:n publicerades mellan 1995 och 2001
[2]	PD MED Collaborative Group 2014	RCT	Totalt 1620 patienter som var obehandlade eller inte hade haft behandling med dopaminerga läkemedel längre än 6 månader, där behandlande läkare var osäker vilken behandling att föredra. Median upp-	K: 528 patienter randomiserades till LD; genomsnittlig dos 347 (SD 139) mg/dygn efter 1 år och 531 (SD 229) mg/dygn I: 447 patienter randomiserades till MAOBI vid början (peroralt selegiline 66%, sublinguallt selegiline 11%, rasagiline 21%), men av dessa lade 194 (43%) patienter till LD inom 2 år av be-	UPDRS inte genomfört. PDQ-39-ADL redovisat men ej för gruppen som faktiskt erhöll MAOBI plus LD under de första 2 åren.	UPDRS inte genomfört. PDQ-39-mobility score redovisat men ej för gruppen som faktiskt erhöll MAOBI plus LD under de första 2 åren.	UPDRS inte genomfört.	Resultat för de patienter som faktiskt erhöll MAOBI plus LD ej rapporterade. Av 447 patienter som randomiserades till och fick MAOBI avbröt 215 (48%) denna behandling, 104 (23%) angav att detta skedde på grund av biverkningar.	Resultat för de patienter som faktiskt erhöll MAOBI plus LD ej rapporterade. Efter 7 år hade 34% av patienterna som vid studiens början hade randomiserats till MAOBI dyskinesier, jämfört med 36% i LD gruppen. Efter 7 år hade 48% av patienterna som	Patienter som faktiskt erhöll LD plus MAOBI, eller som under hela studieperioden enbart erhöll LD i monoterapi utan att ha lagt till ytterligare läkemedel, är inte rapporterade särskilt; "intention to treat"-analys. Många resultat har enbart rapporterats för gruppen som randomiserades till "LD-sparande" terapier (dopaminagonist eller MAOBI) och inte särskilt för

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Aktiviteter i dagliga livet (UPDRS-II)	Motoriska Parkinsonsymtom (UPDRS-III)	Kombination ADL + motor (UPDRS II + III)	Biverkningar	Utveckling av dyskinesier	Kommentar
			följningstid 3 år, spännvidd 0-9 år. Uppföljning av 447 patienter som inom studien påbörjade behandling med MAO-B-hämmare (MAOBI): 460 baseline 427 6 månader 414 1 år 352 2 år 273 3 år 197 4 år 148 5 år 100 6 år 53 7 år	handlingen; detta är således en grupp med tidig kombinationsbehandling MAOBI + LD; genomsnittlig dos selegilin var 8.4 och 8.6 (SD 3.1 och 2.7)mg/dygn efter 1 och 7 år, genomsnittlig dos rasagiline 1.0 mg/dygn efter 1 och 7 år, och genomsnittlig LD-dos inom denna grupp var 131 (SD172) mg/dygn efter 1år och 489 (SD 246) mg/dygn efter 7 år.				I gruppen som randomiserades till och fick LD avbröt 28 av 528 patienter (5%) LD-behandling, 2% av 524 patienter med anledning av biverkningar. Biverkningar: Psykiska symtom (psykos, förvirring, depression): 9% i MAOBI-gruppen, 0.5% i L-dopa gruppen. Sömnproblem: MAOBI 4%, LD 0.2%. Illamående, kräkning: MAOBI 4%, LD 0.8%. Autonoma symtom: MAOBI 2%, LD 0.2%. Yrsel/svimning: MAOBI 2%, LD 0.4%. (tabell 1 i artikelns appendix)	vid studi-ens början randomiserats till MAOBI motoriska fluktuationer, jämfört med 53% i LD gruppen.	gruppen MAOBI.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontroll-gruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – ADL	176 patienter (2 RCTs), #1	-0.6 (RCT med 21 kontrollpersoner) till -3.8 (RCT med 73 kontrollpersoner) färre UPDRS-II poäng efter ett års	-1.54 färre UPDRS-II-poäng efter ett års behandling jämfört med utgångsvärdet (95% KI - 3.77, 0.68),	50%	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvaliteten och överförbarhet.	2 av 5 RCTs ("UK-PDRG-RR 1998" och "UK-PDRG 2001" -studierna i #1) var oblandade, risk för behandlings- och bedömningsbias. Förhållandevis högt bortfall för detta

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
		behandling jämfört med utgångsvärdet (viktat medelvärde - 3.08)	p=0.17				effektmått i 1 av 5 RCTs ("Norway-Denmark 1999" studien i #1). Samtliga RCT:n publicerades mellan 1995 och 2001.
B – motor	176 patienter (2 RCTs), #1	-2.2 (21 kontrollpersoner) till -9.4 (73 kontrollpersoner) färre UPDRS-III poäng efter ett års behandling jämfört med utgångsvärdet (viktat medelvärde - 7,79)	-4.12 färre UPDRS-III-poäng efter ett års behandling jämfört med utgångsvärdet (95% KI - 6.58, -1.65) , p=0.0011	53%	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvaliteten och överförbarhet.	2 av 5 RCTs var oblindade, risk för behandlings- och bedömningsbias. Förhållandevis högt bortfall för detta effektmått i 1 av 5 RCTs ("Norway-Denmark 1999" studien i #1). Samtliga RCT:n publicerades mellan 1995 och 2001.
C – ADL+motor							Inga relevanta studier identifierade.
D – biverkningar	263 patienter (2 RCTs), #1	56.4% (74 av 131 personer i kontrollgruppen) rapporterade biverkningar ("adverse effects")	Riskökning med 3.4 procentenheter [59.8% (79 av 132 personer i interventionsgruppen) rapporterade biverkningar]	OR 1.52 (95% KI 0.83, 2.78), p=0.17, som rapporterad i metaanalysen	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvaliteten och överförbarhet.	2 av 5 RCTs var oblindade, risk för behandlings- och bedömningsbias. #2 inte inkluderat i beräkning av effektstyrkan, men typen av biverkningar redovisas. Samtliga RCT:n publicerades mellan 1995 och 2001.
D- behandlingsavbrott på grund av biverkningar	799 patienter (3 RCTs), #1	5.4% (21 av 390 personer i kontrollgruppen) avbröt behandlingen på grund av biverkningar	Riskökning med 8.5 procentenheter [13.9% (57 av 409 personer i interventionsgruppen) avbröt behandlingen på grund av biverkningar]	OR 2.52 (95% KI 1.03, 6.14), p=0.043, som rapporterad i metaanalysen			
E – dyskinesier	662 patienter (2 RCTs), #1	48.6% (156 av 321 personer i kontrollgruppen) utvecklade dyskinesier	Riskökning med 0.7 procentenheter [49.3% (168 av 341 personer i interventionsgruppen) utvecklade dyskinesier]	OR 0.98 (95% KI 0.71, 1.34), p=0.89, som rapporterad i metaanalysen	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvaliteten och överförbarhet.	2 av 5 RCTs var oblindade, risk för behandlings- och bedömningsbias. Förhållandevis högt bortfall för detta effektmått i 1 av 5 RCTs ("Norway-Denmark 1999" studien i #1) #2 inte inkluderat i beräkning av effektstyrkan. Samtliga RCT:n publicerades mellan 1995 och 2001.
E- motoriska fluktuationer	761 patienter (3 RCTs), #1	54.8% (201 av 367 personer i kontrollgruppen) utvecklade motoriska fluktuationer	Riskminskning med 7.9 procentenheter [46.9% (185 av 394 personer i interventionsgruppen) utvecklade motoriska fluktuationer]	OR 0.67 (95% KI 0.49, 0.91), p=0.011, som rapporterad i metaanalysen			

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-08
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning – Tidig kombinationsbehandling (L-dopa plus MAO-B hämmare) (PD rad 13) Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Levodopa"[Majr] OR "carbidopa, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] OR "benserazide, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] OR ("Levodopa"[Majr] AND ("Carbidopa"[Mesh] OR "Benserazide"[Mesh]))
5.	FT	levodopa[tiab] OR L-dopa[tiab] OR carbidopa[tiab] OR sinemet[tiab] OR levocar[tiab] OR madopar*[tiab] OR L-dopa[ot] OR carbidopa[ot] OR sinemet[ot] OR levocar[ot] OR madopar*[ot]
6.		5. OR 6.
7.	MeSH	"Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Selegiline"[Mesh] OR "rasagiline" [Supplementary Concept]
8.	FT	(Mao AND inhibit*[tiab]) OR (Mao AND inhibit*[ot]) OR (Monoamine AND inhibit*[tiab]) OR (Monoamine AND inhibit*[ot]) OR selegiline[tiab] OR rasagiline[tiab] OR selegiline[ot] OR rasagiline[ot] OR Eldepryl[tiab] OR Eldepryl[ot] OR Azilect[tiab] OR Azilect[ot]
9.		7. OR 8.
10.		3. AND 6. AND 9.
11.		10. AND Filters: English; German; Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]

Komplettering 2015-03-02

- | | |
|-----|---|
| 13. | 11. AND Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2011/01/01 ⁱ |
| 14. | 11. AND random* AND Filters: Publication date from 2011/01/01 |
| 15. | 13. OR 14. |

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly

SB = PubMeds filter för systematiska översikter (systematic[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD15

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, tidig fas, tremor

Åtgärd: Behandling med antikolinergika

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med antikolinergika till personer med tidig Parkinsons sjukdom och tremor.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har liten effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna.

Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

Effekten av L-dopa, som i hjärnan omvandlas till dopamin, är initialt god på de motoriska symtomen. Efter några års L-dopa-behandling utvecklar många patienter dock motoriska symtomfluktuationer. Innan introduktionen av L-dopa och andra dopaminerga läkemedel var antikolinergika den enda typ av läkemedel som stod till buds för behandling av motorsymtomen vid Parkinsons sjukdom. Antikolinergika anses utöva effekt genom att blockera den relativa kolinerga övervikten i delar av hjärnan vid sjukdomen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med funktionell inskränkning ger behandling med antikolinergika, som monoterapi eller som tillägg till andra parkinsonsläkemedel, jämfört med placebo

- 1,82 poängs förbättring av tremor enligt Webster tremor scale (32 procent förbättring) under en uppföljningstid på 10 veckor (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten är liten, men får bedömas som kliniskt relevant. Det finns dock inga studier där man försökt bestämma vilken grad av förändring i de använda skalorna som är den minsta för att vara kliniskt relevant.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Neuropsykiatriska biverkningar som konfusion och hallucinos är de mest bekymmersamma. I de refererade studierna fick 31 patienter denna typ av biverkningar under behandling med antikolinergika jämfört med 13 patienter under behandling med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] innefattande nio randomiserade kontrollerade studier med 221 patienter. Slutsatserna baseras på denna översikt.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Sex studier saknar uppgift om svårighetsgraden av sjukdomen och fem saknar uppgift om sjukdomsdurationen. I översiktsartikeln anges värden för Webster-skalan för tremor i två studier, men inga värden för skalorna i de övriga originalartiklarna. Det enda som anges för alla studierna är om förändringarna varit statistiskt signifikanta eller inte.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Priset på antikolinergika är tillräckligt lågt för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Katzenschlager, R, Sampaio, C, Costa, J, Lees, A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2003; (2):CD003735.
2. Piccirilli, M, D'Alessandro, P, Testa, A, Piccinin, GL, Agostini, L. [Bornaprine in the treatment of parkinsonian tremor]. Riv Neurol. 1985; 55(1):38-45.
3. Cantello, R, Riccio, A, Gilli, M, Delsedime, M, Scarzella, L, Aguggia, M, et al. Bornaprine vs placebo in Parkinson disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients. Ital J Neurol Sci. 1986; 7(1):139-43.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Minskad tid i "off" (timmar/dygn)	Kommentar
[1]	Katzen-schlager R et al 2002	SÖ, (sökning från 1927-2001) inkluderande 9 RCT med 221 patienter	Patienter med Parkinsons sjukdom oberoende av duration och svårighetsgrad	Alla studier hade dubbel blind cross-over design där antikolinergika (benzhexol, orfenadrin, benztropin, boprin, benzapryzin, methixin) jämfördes med placebo. Monoterapi i 2 studier (67 patienter), tillägg till andra parkinson-läkemedel i 7 studier	Olika skalor i de olika studierna, ofta författarnas egna	De flesta av studierna är gjorda innan det fanns validerade och allmänt accepterade skalor

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontroll-gruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrken	Kommentar
Motoriska symtom (tremor, hypokinesi, rigiditet, tal och skrivhastighet) mätt på olika sätt. De olika skalorna i de olika studierna är ofta författarnas egna —	221 (9) #[1]		I 8 av studierna påvisades signifikant förbättring ($p < 0.01$) av åtminstone en motorisk parameter. Det är inte konsekvent rapporterat vilka parametrar som ej förbättrades signifikant. — Förbättring jämfört med placebo: 33% 1.48 ± 0.17 (mean $\pm$ SEM) (33 %) $p < 0.01$ [2]. 1,82 (32%) $p < 0,01$ [3]		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristar i studiekvalitet, och överensstämmelse mellan studierna	De flesta av studierna gjordes innan allmänt accepterade skalor fanns Här redovisas bara siffrorna för tremor för den enda validerade skalan, Webster Rating Scale . Siffror för de andra skalorna finns ej med i ÖS (#1) Risk för rapporteringsbias då bara signifikanta förbättringar är konsekvent rapporterade Studierna var så heterogena att det inte gick att använda statistiska metoder för en kombinerad analys
Webster tremor scale (enda validerade skalan)	31 (2) av ovanstående						

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-21
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning -Behandling med anticholinergika (rad 15D, NR MS/Parkinsons) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Cholinergic Antagonists"[Mesh]
5.	FT	anticholinergic*[tiab] OR cholinergic receptor antagonist*[tiab] OR anticholinergic*[ot] OR cholinergic receptor antagonist*[ot]
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		Filters: Systematic Review

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
 FT = Fritextterm/er

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-27
Ämne: Tidig Parkinsonsjukdom med funktionell inskränkning -Behandling med anticholinergika (rad 15D, NR MS/Parkinsons) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
10.	FT	"parkinson disease" or parkinsons:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
11.	FT	"parkinson disease" or parkinsons in Other Reviews and Technology Assessments
12.		1 OR 2 OR 3
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Cholinergic Antagonists] explode all trees
14.	FT	anticholinergic* or "cholinergic receptor" next antagonist*:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
15.	FT	anticholinergic* or "cholinergic receptor" next antagonist* in Other Reviews and Technology Assessments
16.		5 OR 6 OR 7
17.		4 AND 8

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 Qualifier = aspekt av ämnet
 FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
 **)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
 DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
 HTA = Health Technology Assessment Database
 Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials
 **)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD16

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Åtgärd: Tilläggsbehandling med MAO-B-hämmare

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tilläggsbehandling med MAO-B hämmare till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

Sjukdomen medför också en rad icke-motoriska symtom. Effekten av L-dopa, som i hjärnan omvandlas till dopamin, är initialt god på de motoriska symtomen. Efter några års behandling utvecklar många patienter dock motoriska symtomfluktuationer (motorkomplikationer). Detta innebär att tillståndet svänger mellan normal motorik ("on"), överrörlighet (on med dyskinesier) och motoriska parkinsonsymtom ("off"). Vissa patienter kan bli nästan helt orörliga i off-fas och även dyskinesier kan medföra stora problem. Inhibition av enzymet MAO-B medför en ökning av dopaminnivåerna i hjärnan. För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas (off) och tid i lagom doserad fas (on). Detta mäts vanligen med intervjuer eller dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom, som trots optimal behandling med levodopa uppvisar motoriska komplikationer, ger behandling med MAO-B-hämmare (selegilin, rasagilin) som tillägg till L-dopa

- 0,93 timmar mindre tid i "off" per dag (starkt vetenskapligt stöd)
- 2,9 poängs förbättring på UPDRS motor score (starkt vetenskapligt stöd)

- ingen signifikant effekt avseende förekomst av biverkningar hos dem som fått MAO-B-hämmare (48 procent jämfört med 46 procent) (måttligt starkt vetenskapligt stöd).

Effekten är liten, men reduktion av off-tiden med nära en timme per dygn är kliniskt relevant. Förbättringen i UPDRS motor score ligger på den nivå som bedöms vara minsta kliniskt relevanta förbättring för denna gradering (1,5–3)[1]. Uppföljningstiden i studierna i översikten begränsas till som mest tre månader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Förekomst av biverkningar var dock inte signifikant högre hos dem som fått MAO-B-hämmare (48 procent) än hos dem som fått placebo (46 procent). Vanligast (≥ 3 procent) var dyskinesier, obstipation, yrsel, illamående och sömnsvårigheter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Slutsatsen baseras på 1 072 personer för reduktion av off-tid (effektmått A) och 460 personer för förbättringen av UPDRS motor scores (effektmått B). Interventionsgruppen fick behandling med MAO-B-hämmare som tillägg till L-dopa under 12 veckor till 3 månader och kontrollgruppen fick tillägg av placebo till L-dopa under samma tid.

Två systematiska översikter med metaanalyser av effekten av behandling med MAO-B-hämmare vid Parkinsons sjukdom med motorkomplikationer har hittats vid litteratursökningen [2, 3].

Båda översikterna är granskade enligt AMSTAR (mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter) och håller god kvalitet. Översikten av Talati m.fl. [3] har dock valts bort då patientantalet är färre för det viktiga effektmåttet reducerad off-tid och då test för heterogenitet är sämre redovisat för än i översikten av Stowe m.fl. [2]. Till skillnad från i översikten av [3] har man i översikten av Stowe m.fl. [2] inte redovisat någon bedömning av sannolikheten för publikationsbias, men fördelarna med översikten av [2] överväger ändå. Slutsatserna baseras därför på den systematiska översikten av Stowe m.fl. Resultaten i översikten som inte ingår pekar i samma riktning som den inkluderade översikten.

Saknas någon information i studierna?

Effekten på UPDRS motor score har bara angivits för en av originalstudierna (Rascol m.fl. 2005) [4] och effekten på UPDRS total score och UPDRS ADL score har inte alls angivits i översiktsartikeln av Stowe m.fl. I denna översikt har man inte redovisat någon bedömning av sannolikheten för publikationsbias.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på MAO-B hämmare är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Hauser, RA, Auinger, P, Parkinson Study, G. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(5):813-8.
2. Stowe, R, Ives, N, Clarke, CE, Handley, K, Fumston, A, Deane, K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(4):587-98.
3. Talati, R, Reinhart, K, Baker, W, White, CM, Coleman, CI. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(7):500-5.
4. Rascol, O, Brooks, DJ, Melamed, E, Oertel, W, Poewe, W, Stocchi, F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005; 365(9463):947-54.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Minskad tid i "off" (timmar/dygn)	Förbättring i UPPDRS (motor)	Frekvens av biverkningar	Kommentar
[2]	Stowe R et al 2011	SÖ, (sökning från 1966-juni 2010) meta-analys inkluderande 7 RCT med 1401 patienter	Patienter med Parkinsons sjukdom (män, kvinnor, alla åldrar) behandlade med L-DOPA och som utvecklat motorkomplikationer	MAO-B hämmare selegelin 10 mg/d (246) versus placebo (203) eller rasagilin 1 mg/d (570) versus placebo (394) som tillägg till L-DOPA	-0,93	-2,9	48 % (MAO-B-hämmare) 46 % (placebo)	I översikten var också med studier där behandling med dopamin-agonister respektive COMT- hämmare jämfördes med placebo (totalt 45 RCT med nästan 9000 patienter). Studier med patienter som fått läkemedel intravenöst eller enteralt exkluderades

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Minskning av "off"-tid timmar/dygn	1072 (3) #2		WMD: -0,93 (CI: -1,25- -0,62) P<0,001	-0,93 (CI: -1,25- -0,62)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
Förbättring av UPDRS motor score (i "on")	460 (1) #2		WMD: -2,9 (CI: -4,29 - -1,51) P< 0,001	-2,9 (CI: -4,29 - -1,51)	Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Effekt på denna parameter bara angiven i en av studierna i denna ÖS
Frekvens av biverkningar	946 (4) #2		48 % vs 46 %. OR 1,3 (CI: 0,95-1,8) p=0,1	1,3 (CI: 0,95-1,8)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvaliteten	Biverkningar ingår endast som sekundära effektmått i studierna. Ingen signifikant skillnad mellan MAO-B hämmare och placebo

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-11-21
Ämne: Sen Parkinsonsjukdom -MAO-B hämmarbehandling (rad 16, NR MS/Parkinsons)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] 1 OR 2
	MeSH	"Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Selegiline"[Mesh] OR "rasagiline" [Supplementary Concept]
	FT	monoamine oxidase type B inhib*[tiab] OR monoamine oxidase inhib*[tiab] OR MAO-B inhib*[tiab] OR monoamine oxidase type B inhib*[ot] OR monoamine oxidase inhib*[ot] OR MAO-B inhib*[ot] OR selegiline OR rasagiline 4 OR 5
		3 AND 6
		7
		Filters: Meta-Analysis
		7
		Filters: Publication date from 2003/01/01, Randomized Controlled Trial
		7 AND inprocess[sb]
		Filters: Publication date from 2003/01/01

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
 FT = Fritextterm/er

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2014-11-27
Ämne: Sen Parkinsonsjukdom -MAO-B hämmarbehandling (rad 16, NR MS/Parkinsons)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
	FT	"parkinson disease" or parkinsons:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
	FT	"parkinson disease" or parkinsons in Other Reviews and Technology Assessments 1 OR 2 OR 3
	MeSH	MeSH descriptor: [Monoamine Oxidase Inhibitors] explode all trees
	MeSH	MeSH descriptor: [Selegiline] explode all trees
	FT	"monoamine oxidase type B" next inhib* or "monoamine oxidase" next inhib* or MAO-B next inhib* or

selegiline or rasagiline:ti,ab,kw in Cochrane Reviews
(Reviews and Protocols) and Trials

"monoamine oxidase type B" next inhib* or "mono-
amine oxidase" next inhib* or MAO-B next inhib* or
selegiline or rasagiline in Other Reviews and Tech-
nology Assessments

5 OR 6 OR 7 OR 8

4 AND 9

10

Publication Year from 2003 to 2014

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även an-
vänds i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD17

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Åtgärd: Tilläggsbehandling med dopaminagonist

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tilläggsbehandling med dopaminagonist till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna.

Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

Sjukdomen medför också en rad icke-motoriska symtom. Effekten av L-dopa, som i hjärnan omvandlas till dopamin, är initialt god på de motoriska symtomen. Efter några års behandling utvecklar många patienter dock motoriska symtomfluktuationer (motorkomplikationer). Detta innebär att tillståndet svänger mellan normal motorik ("on"), överrörlighet (on med dyskinesier) och motoriska parkinsonsymtom ("off"). Vissa patienter kan bli nästan helt orörliga i off-fas och även dyskinesier kan medföra stora problem.

Tilllägg av dopaminagonist hos patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer och pågående L-dopa-behandling medför en ökning av den dopaminerga stimulationen i hjärnan. För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas (off) och tid i lagom doserad fas (on). Detta mäts vanligen med intervjuer eller dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom, som trots optimal behandling med levodopa uppvisar motoriska komplikationer, ger tillägg av dopaminagonist jämfört med placebo

- 1,57 timmar mindre tid i "off" per dag (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 2,08 poängs förbättring på UPDRS ADL score (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 10,0 poängs förbättring på UPDRS total score (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 4,77 poängs förbättring på UPDRS motor score (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en reduktion med 110,7 mg avseende daglig L-dopa-dos (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten av tilläggsbehandling med dopaminagonister till L-dopa-behandling hos patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer är kliniskt relevant. Effektens varaktighet är svårbedömd då de flesta studierna har en varaktighet av sex månader eller mindre. Det saknas direkt jämförande studier mellan preparaten men vid indirekt jämförelse med test för heterogenitet noterades att den största reduktionen av daglig L-dopa-dos sågs för pergolid och kabergolin (observera endast en studie). Pramipexol gav den största reduktionen av UPDRS motor score. Ingen skillnad mellan preparaten noterades vad gäller reduktion av off-tid eller för UPDRS ADL.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Dopaminagonister har biverkningsrisker. Jämfört med placebotillägg ökade incidensen av förstoppning, yrsel, muntorrhet, hallucinationer, sömnlöshet, lågt blodtryck, illamående, sömnhet och kräkning. Risken att utveckla dyskinesier är större för pergolid och ropinirol än för pramipexol, rotigotin, bromokriptin och kabergolin. Förutom de rapporterade biverkningarna i SÖ av Stowe m.fl. finns andra biverkningar av betydelse rapporterade i litteraturen, till exempel: perifera ödem, beteendepåverkan till exempel shopping, spel- och sexmissbruk (så kallade impulskontrollstörningar); rotigotinplåster har hudbiverkningsrisk, ergotderivat ger risk för fibrosutveckling och är andrahandspreparat med särskilda krav på monitorering.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] omfattande 45 randomiserade kontrollerade studier. Översikten innefattar även COMT-hämmare och MAO-B-hämmare. Slutsatserna baseras på 3 210 personer för tid i "off", 1 319 personer för UPDRS ADL, 500 personer för UPDRS total och 1 708 personer för UPDRS motor. Interventionsgruppen fick tillägg med dopaminagonist till pågående L-dopa-behandling. Kontrollgruppen fick placebo. Indirekta jämförelser mellan de olika dopaminagonisterna gjordes med test för heterogenitet. Inga studier av signifikans är publicerade efter Stowe 2011.

Det bör observeras att patienterna i de ingående studierna är relativt unga (tidiga 60-årsåldern) och har mindre samsjuklighet än den allmänna patientpopulationen vilket gör att resultaten bör tolkas och tillämpas med försiktighet vid behandling av äldre patienter.

Saknas någon information i studierna?

Livskvalitetsmått saknas förutom i tre studier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på dopaminagonister (tablettberedningar) är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Stowe, R, Ives, N, Clarke, CE, Handley, K, Fumston, A, Deane, K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(4):587-98.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[1]	Stowe et al. 2011.	SÖ, Metaanalys. 45 placebokontrollerade studier. Till och med juni 2010.	9000 patienter med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer. Båda kön. Ålderskriterier ej angivna i detalj men anges vara huvudsakligen i tidiga 60-årsåldern.	K: L-DOPA med tillägg av placebo I: L-DOPA med tillägg av dopaminagonist eller COMT-hämmare eller MAO-B-hämmare. Placebojämförelse	Resultat för dopaminagonister Off-tid (tim/dag) Minskning med 1,57 (95% CI: -1,83, -1,31), p<0,001	Resultat för dopaminagonister UPDRS-ADL (poäng) Minskning med 2,08 (95% CI: -2,56, -1,60), p<0,001	Resultat för dopaminagonister UPDRS-total (poäng) Minskning med 10,0 (95% CI :-12,76, -7,26), p<0,001	Resultat för dopaminagonister UPDRS-motor (poäng) Minskning med 4,77 (95% CI :-5,71, -3,84), p<0,001	Resultat för dopaminagonister L-DOPA-dos/dag (mg) Minskning med 110,7 (95% CI: -61,09, -43,05), p<0,001	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Off-tid (tim/dag)	3210, (18) #1	-2,22, -0,40 (#1)	-1,57 (p<0,001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Korta studier, upp till 6 månader. Unga patienter
B – UPDRS-ADL (poäng)	1319, (7) #1	-2,00, -0,52 (#1)	-2,08 (p<0,001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Korta studier, upp till 6 månader. Unga patienter
C – UPDRS-total (poäng)	500, (3) #1	-9,00, -5,90 (#1)	-10,0 (p<0,001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Korta studier, upp till 6 månader. Unga patienter
D – UPDRS-motor (poäng)	1708, (8) #1	-4,50, -0,55 (#1)	-4,77 (p<0,001)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Korta studier, upp till 6 månader. Unga patienter
E – L-DOPA-dos/dag (mg)	1927, (10) #1	-164,00, -10,60 (#1)	-110,7 (p<0,001)		Begränsat vetenskapligt underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och överensstämmelse.	Korta studier, upp till 6 månader. Unga patienter L-DOPA-reduktion/dag varierar mellan 25,6 mg och 164,2 mg.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-16
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Dopaminagonist (rad 17D NR Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease/therapy"[Majr]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] 1 OR 2
	MeSH	("ropinirole" [Supplementary Concept] OR "pramipexole" [Supplementary Concept] OR "N 0437" [Supplementary Concept] OR "Dopamine Ago- nists"[Mesh] OR "Dopamine Agonists" [Pharmacolog- ical Action])
	FT	ropinirol[tiab] OR ropinirole[tiab] OR requip[tiab] OR pramipexol[tiab] OR pramipexole[tiab] OR sifrol[tiab] OR sifrole[tiab] OR rotigotine[tiab] OR neupro[tiab] OR dopamine receptor agonist*[tiab] OR dopamin- ergic agonist*[tiab] OR dopamine agonist*[tiab] OR ropinirol[ot] OR ropinirole[ot] OR requip[ot] OR pramipexol[ot] OR pramipexole[ot] OR sifrol[ot] OR sifrole[ot] OR rotigotine[ot] OR neupro[ot] OR do- pamine receptor agonist*[ot] OR dopaminergic agonist*[ot] OR dopamine agonist*[ot] 4 OR 5
	MeSH	"Dyskinesias/therapy"[Majr]
	FT	motor[ti] OR motor complicat*[tiab] OR motor fluct*[tiab] OR dyskin*[tiab] 7 OR 8 1 AND 2 AND 3 10 Filters: Meta-Analysis; English 10 Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2009/01/01; English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
 FT = Fritextterm/er
 tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD18

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Åtgärd: Tilläggsbehandling med amantadin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda tilläggsbehandling med amantadin till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som medför bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna.

Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

Motoriska fluktuationer och andra komplikationer utgör en stor utmaning vid behandling av Parkinsons sjukdom, framför allt i senare skedet av sjukdomen. Dyskinesier utgör en viktig del av motorkomplikationerna och bidrar starkt till försämrad livskvalitet för patienterna. Behandlingen av Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer kan ske på olika sätt. NMDA-antagonister kan ha en gynnsam effekt på dyskinesier. För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas ("off") och tid i lagom doserad fas ("on") samt tid med dyskinesier. Detta mäts vanligen med intervjuer eller dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) som består av fyra delar:

- I) humör- och tankemässiga funktioner
- II) vardagliga funktioner
- III) motoriska funktioner och
- IV) motoriska symtomfluktuationer vid medicinering.

Icke-motoriska symtom skattas med non-motor scale (NMS) och livskvalitet skattas med PDQ 8 eller PDQ 39.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer under behandling med L-dopa ger tilläggsbehandling med amantadin jämfört med placebo

- reduktion av dyskinesier med 1,45 poäng mätt med olika dyskinesi-skalar (begränsat vetenskapligt underlag)
- 1,33 poängs förbättring på UPDRS-IVa score (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen effekt på UPDRS IVb score (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av amantadin på UPDRS III vid Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer.

Effekten på dyskinesier är inte stor men signifikant och kliniskt relevant för patienter med motoriska komplikationer. Varaktigheten av effekten har mest studerats vid korta uppföljningstider, förutom en mindre studie som tyder på effekt av amantadin på dyskinesier även i patienter som behandlades längre än 6 månader. Studiepopulationen är relevant. En multivariat analys har visat att senare sjukdomsdebut och användning av dopaminagonister korrelerar med bättre svar på amantadin (Sawada, 2010). Det noteras en mycket svag effekt på motoriska funktioner (UPDRS III) baserat på otillräckligt vetenskapligt underlag.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar analyserades systematiskt i en studie (Sawada, 2010) och visar att 19,4 procent fick biverkningar under behandling med amantadin. Dessa biverkningar utgör visuella hallucinationer, suddig syn, förstoppning och fall. I placebogruppen upplevde 2,9 procent av patienter biverkningar ($p=0,048$).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en metaanalys [1] omfattande 7 randomiserade kontrollerade studier som gäller amantadin. Slutsatserna i denna analys baseras på 159 patienter för ”dyskinesias” and ”UPDRS IVa” och 195 patienter för ”UPDRS III”.

Sedan metaanalysen publicerades har det tillkommit a) en RCT, crossover design-studie med amantadin [2]. Slutsatserna i denna studie baseras på 36 patienter för ”dyskinesias”, ”UPDRS IVa”, ”UPDRS IVb (ingen effekt)” och ”UPDRS III (ingen effekt)”. Det har dessutom tillkommit en b) studie som undersöker effekten av att avsluta behandling med amantadin hos patienter som har haft behandling med amantadin i minst 6 månader. Denna studie visar en tydlig effekt på dyskinesier och ingen effekt på UPDRS (III). Alla studier jämför behandling med amantadin med en placebogrupp.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas uppgifter om livskvalitet och hälsokostnader. On-tid utan eller med dyskinesier och off-tid redovisas enbart i [3]. Metaanalysen [1] beskriver inga biverkningar.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Amantadin förskrivs på licens. Prisnivån på amantadin är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Elahi, B, Phielipp, N, Chen, R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39(4):465-72.
2. Sawada, H, Oeda, T, Kuno, S, Nomoto, M, Yamamoto, K, Yamamoto, M, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PloS one.* 2010; 5(12):e15298.
3. Ory-Magne, F, Corvol, JC, Azulay, JP, Bonnet, AM, Brefel-Courbon, C, Damier, P, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology.* 2014; 82(4):300-7.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[1]	Elahi et al., 2012	SÖ, studier publicerade tom Sept 2010. Det ingår 7 RCT med Amantadin. N=195	Parkinsons sjukdom med peak dose LID. Måttlig till avancerad sjukdom, HY 2-4, Ålder: genomsnitt 59.7-67.7	K: Placebo I: Amantadin 100-365 mg/d) p.o.; en studie 200 mg i.v. Behandlingslängd: 1d - 6 v	Dyskinesias* SMD-1.45 (95% CI -2.28 ; -0.63) p=0.0006	UPDRS IV (a) SMD-1.1 (95% CI -1.92; -0.28) p=0.009	UPDRS (III) SMD-0.41 (95% CI -0.69 ; -0.12) p=0.005			*olika dyskinesi skolor användes
[2]	Sawada et al., Dec 2010	RCT 36 patienter inkluderades, data från 32 placebo interventioner och 30 amantadin interventioner analyserades	Parkinsons sjukdom med dyskinesier. Ålder ca. 63; ca 13 år sjukdomsduration; 28% män	K: Placebo I: Amantadin i dos- eskalering tom 300 mg/d i 27 dagar Cross over design, 14 dagar wash out	RDRS* Responders in % K: 16% I: 64% P=0.016;	UPDRS IV (a) Justerat -2.02 (95% CI, -1.22; -2.83) p<0.001	UPDRS (III) Justerat 1.85 (1.60) p=0.26	UPDRS IV (b) Justerat 0.05 (0.28) p=0.87	Biverkning K: 2.9% I: 19.4% p= 0.48	*Rush Dyskinesia Rating Scale, video-filmad av anhöriga. Responder = förbättring på RDRS med minst 1 poäng.
[3]	Ory-Magne et al., 2014	RCT 56 patienter	Parkinson's sjukdom med dyskinesier och amantadinbehandling ≥200mg/d i minst 6 mån, ålder: 66.4/61.3	K: byte till placebo (n=29) I: fortsatt behandling med Amantadin (n=27) Uppföljning 3 månader	Dyskinesias # (AIMS)(Responder) K: 58.6% I: 40.7% P=0.03	UPDRS IV (32;33)* K: +1.7 (CI 0.9, 2.4) I: +0.2 (CI -0.4, 0.8) p=0.002	UPDRS (III) K: -0.3(CI-2.5, 1.9) I: -1.1 (CI-3.0,0.8), p=0.58			# Responder= försämring på UPDRS IV med minst 1 poäng * primary outcome

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Dyskinesias*	159 (6) #1	7-29 (#1)*	SMD-1.45 (95% CI -2.28 to -0.63)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, precision, överensstämmelse	*Olika skalor. Alla studier är relativt små, olika uppföljningstider. CI överlappar gränsen för ingen effekt. Olika doseringar, behandlingsduration och mättidpunkter mellan olika studier. Metaanalysen (#1) visar på $I^2 = 79\%$, signifikant heterogenitet . En studie använde iv administration av amantadin
A- RDRS	32(1) #2	16%	48%	Justerat OR 10.4 (2-47), p=0.002			
	56 (1) #3	58.6%	17.9%	5.59 NNT, p=0.03			
B – UPDRS IV (a)	159 (6) #1	4-14.5 (#1)	SMD-1.1 (95% CI -1.92 to -0.28), motsvarar ca. 1.33 poäng reduktion UPDRS IV		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, precision, överensstämmelse	Alla studier är relativt små studier, varierande behandlingstid. Olika doseringar, behandlingsduration och mättidpunkter mellan olika studier. En studie använde iv administration av amantadin. CI överlappar gränsen för ingen effekt.
	32(1) #2	0.03 (0.27)	anpassad skillnad -2.02 (0.39), p<0.001	88%			
	56(1) #3	+1.7	-1.5, p=0.003				
C – UPDRS (III)	195 (7) #1	18.7-68	SMD-0.41 (95% CI -0.69 to -0.12) p=0.005		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Bristande överförbarhet, precision och överensstämmelse	Alla studier är relativt små studier, varierande behandlingstid. Olika doseringar, behandlingsduration och mättidpunkter mellan olika studier. En studie använde iv administration av
	32(1) #2	-1.43 (0.81)	anpassad skillnad 1.85 (1.60) p=0.26		Ingen effekt		

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt-/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
	55(1) #3	-0.3	-0.8; p=0.58		Ingen effekt		amantadin.
D – UPDRS IV (b)	32(1) #2	-0.28 (0.16)	0.05 (0.28) p=0.87		Begränsat vetenskapligt underlag ++ Ingen effekt	Brister i överförbarhet och precision.	Enbart 1 studie, RCT, cross over design

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-29

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Amantadin (rad 18D, NR Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh]
2.	FT/TIAB, OT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Amantadine"[Mesh]
5.	FT/All fields	amantadine OR symmetrel OR atarin
6.		4 OR 5
7.	MeSH	"Dyskinesias/therapy"[MeSH]
8.	FT/TIAB	motor[ti] OR motor complicat*[tiab] OR motor fluct*[tiab] OR dyskin*[tiab] OR motor symptom*[tiab]
9.		7 OR 8
10.		3 AND 6 AND 9
11.		10 Filters activated: Systematic Reviews, English
12.		10 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Publication date from 2010/01/01, English
13.		10 AND inprocess[sb]

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD19

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Åtgärd: Tilläggsbehandling med COMT-hämmare

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda tilläggsbehandling med COMT-hämmare till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Motoriska (och icke-motoriska) fluktuationer och andra komplikationer utgör en stor utmaning vid behandling av Parkinsons sjukdom och bidrar starkt till försämrad livskvalitet för patienterna. Dessa komplikationer återfinns efter fem års behandling hos ca hälften av patienterna. Behandlingen av Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer baseras till stor del på levodopa.

COMT-hämmare kan användas för att förstärka levodopaeffekten genom att den perifera nedbrytningen reduceras. På så sätt når en större del levodopa hjärnan om man använder COMT-hämmare som tillägg till konventionella levodopatabletter. Det finns två olika COMT-hämmare på marknaden, entakapon och tolkapon. Entakapon verkar enbart perifert medan tolkapon också utövar COMT-hämning i centrala nervsystemet. Tolkapon används dock sällan på grund av risk för allvarlig leversvikt.

För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas ("off") och tid i lagom doserad fas ("on"). Detta mäts vanligen med intervjuer eller dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, en globalt använd skala för gradering av parkinsonsjukdomens svårighetsgrad) som består av fyra delar

- I) humör- och tankemässiga funktioner
- II) vardagliga funktioner
- III) motoriska funktioner och
- IV) motoriska symtomfluktuationer vid medicinering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom som, trots optimal behandling med levodopa, uppvisar motoriska komplikationer ger tilläggsbehandling med COMT-hämmare jämfört med placebo

- 0,83 timmar reducerad tid i "off" per dag (0,6 timmar för entakapon och 1,6 timmar för tolkapon) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 0,91 poängs förbättring på UPDRS II score (ADL) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 2,02 poängs förbättring på UPDRS III score (motorisk undersökning) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- större risk för dyskinesier (oddskvot OR 2,5) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är inte stor, men kan uppfattas som kliniskt relevant för patienter med motoriska komplikationer. Effekten syns också på den ökade förekomsten av dyskinesier. Tolkapon är mer effektivt än entakapon avseende reduktion av "off"-tid och reduktion av L-dopa-dos, men ger även mer dyskinesier, se nedan. Varaktigheten av effekten är oklar eftersom flertalet studier begränsats till 6 månaders duration. Deltagarna i studierna har varit relativt unga och det saknas subgruppsanalyser för äldre.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Oddskvot för biverkningar jämfört med placebo är 2,0 [1,62; 2,47] där tolkapon ger mer biverkningar (OR 2,89) än entakapon (OR 1,85). Framför allt dyskinesier, se effektmått ovan. I en studie av patienter tidigt i förloppet (STRIDE-PD) gav entakapontillägg snabbare utveckling av dyskinesier jämfört med enbart L-dopa. Detta är en dosfråga och i den aktuella studien reducerade man inte L-dopa-dosen vid tillägget av entakapon. Klinisk rutin är mestadels att reducera den dagliga L-dopa-dosen med cirka 20 (entakapon)–30 (tolkapon) procent vid tillägg av COMT-hämmare. Andra signifikanta biverkningar med COMT-hämmare är enligt Cochranerapporten bland annat förstoppning, yrsel, muntorrhet, hallucinationer, hypotoni, sömnsvårigheter, illamående och diarré. Tolkapon kan ge allvarlig leverskada och behandling måste åtföljas av tät laboratorieprovtagning. Oddskvoten för att avbryta studie p.g.a. biverkningar var 1,46 [1,13;1,90].

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1] omfattande 18 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 1 138 personer för tid i "off", 944 personer för UPDRS II och 1 138 personer för UPDRS III.

Interventionsgruppen fick entakapon (n=918) eller tolkapon (n=220) i tillägg till sin levodopa-medicinering medan kontrollgruppen fick placebo. Tolkapon uppvisade signifikant större reduktion i off-tid jämfört med entakapon.

Det har inte publicerats några relevanta kliniska prövningar efter att urvalet till den systematiska översikten gjordes. Artikeln är en kort version av följande Cochranerapport: [2]. Det finns en poolad analys av fyra dubbel-blinda randomiserade kliniska prövningar med öppen fortsättning (open-label extension) av entakapon där patienterna (n=485 vid start) förbättrades med 2,1 poäng på UPDRS III under de första 6 månaderna (n=438) och höll sig förbättrade jämfört med "baseline" under 20 månader (n=256). Därefter sågs en successiv försämring upp till 56 månaders behandling (n=39) ([3] Brooks m.fl. 2008)

Saknas någon information i studierna?

Data på UPDRS IV (komplikationer av terapin) är inte redovisade. Det saknas också uppgifter om livskvalitet. Det är inte helt klarlagt hur mycket av den reducerade off-tiden som ersätts av on-tid med dyskinesier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på COMT-hämmare är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. Stowe, R, Ives, N, Clarke, CE, Handley, K, Furnston, A, Deane, K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26(4):587-98.
2. Stowe, R, Ives, N, Clarke, CE, Deane, K, van, H, Wheatley, K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. The Cochrane database of systematic reviews. 2010; (7):CD007166.
3. Brooks, DJ, Leinonen, M, Kuoppamaki, M, Nissinen, H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2008; 115(6):843-9.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Tid i "off" (timmar)	Effektmått B – UPDRS II	Effektmått C – UPDRS III	Effektmått D – Biverkning: dyskinesier	Kommentar
[1]	Stowe 2011	SÖ inkl 18 RCT. Sista sökdatum 29 mars 2009	1138 patienter med Parkinsons sjukdom som fick aktiv behandling, 922 kontroller som fick placebo. Av alla 8436 deltagare i översikten var medelåldern ca 63 år, ca 60 % var män och hade haft diagnosen i ca 9 år.	K: L-dopa med tillägg av placebo I: L-dopa med tillägg av entakapon (n=918) eller tolkapon (n=220)	Båda: -0,83 timmar (CI -1,04 till -0,62) Entakapon: -0,6 (CI -0,9 till -0,4) Tolkapon: -1,6 (CI -2,0 till -1,2)	-0,91 poäng (CI -1,3; -0,52) Entakapon: -1,16 [-1,68; -0,64] Tolkapon: -0,58 [-1,18; 0,02]	-2,02 poäng (CI -2,68; -1,37) Entakapon: -2,14 [-2,92; -1,36] Tolkapon: -1,73 [-2,96; -0,51]	Peto Odds Ratio 2,5 [2,07-3,01] Entakapon: 2,16 [1,73;2,7] Tolkapon: 3,66 [2,55;5,25]	Samma data (mer detaljerade) återfinns i Cochrane-rapport 2010, samma författare.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Tid i "off" (timmar)	1138 patienter som fick aktiv behandling, 922 kontroller som fick placebo. entakapon (n=918), tolkapon (n=220). (Antal studier: 18.) #1.	Mellan -1,0 och 0,15	Båda: -0,83 timmar (CI -1,04 till -0,62) Entakapon: -0,6 (CI -0,9 till -0,4) Tolkapon: -1,6 (CI -2,0 till -1,2)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Vissa brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Tolkapon är signifikant bättre än entakapon avseende reduktion i off-tid. De flesta studierna kortare än 6 månader, oklar randomiseringsprocedur i flera studier. Relativt unga patienter
B – UPDRS II	944 aktiv behandling, 697 placebo. Entakapon =743, tolkapon n=201 (10 studier) #1.		-0,91 poäng (CI -1,3; -0,52) Entakapon: -1,16 [-1,68; -0,64] Tolkapon:		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Vissa brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	De flesta studierna kortare än 6 månader, oklar randomiseringsprocedur i flera studier. Relativt unga patienter

			-0,58 [-1,18; 0,02]				
C – UPDRS III	1138 aktiv behandling, 922 placebo. entakapon (n=918), tolkapon (n=220) (12 studier) #1.		-2,02 poäng (CI -2,68; -1,37) Entakapon: -2,14 [-2,92; -1,36] Tolkapon: -1,73 [-2,96; -0,51]		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)	Vissa brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	De flesta studierna kortare än 6 månader, oklar randomiseringsprocedur i flera studier. Relativt unga patienter
D – biverkning: dyskinesier	1138 aktiv behandling, 922 placebo. entakapon (n=918), tolkapon (n=220) (18 studier) #1.	171 händelser av dyskinesi	452 händelser av dyskinesia, ger Peto Odds Ratio 2,5 [2,07-3,01] Entakapon: 2,16 [1,73;2,7] Tolkapon: 3,66 [2,55;5,25]		Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)		De flesta studierna kortare än 6 månader, oklar randomiseringsprocedur i flera studier. Relativt unga patienter. Endast subjektiva mått, dysknesier erkänt svåra att fånga adekvat då patienter inte alltid märker av dessa

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-11

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – COMT-hämmare (PD rad 19D)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot] 1. OR 2.
	MeSH	"entacapone" [Supplementary Concept] OR "tolcapone" [Supplementary Concept] OR "Stalevo" [Supplementary Concept] OR "Catechol O-Methyltransferase/antagonists and inhibitors"[Mesh]
	FT	COMT-I[tiab] OR catechol-O-methyltransferase inhibitor*[tiab] OR COMT inhibitor*[tiab] OR entacapone[tiab] OR tolcapone[tiab] OR Comtan[tiab] OR Comtess[tiab] OR Tasmar[tiab] OR Stalevo[tiab] OR inhibitor of catechol-O-methyltransferase[tiab] OR inhibitors of catechol-O-methyltransferase[tiab] OR COMT-I[ot] OR catechol-O-methyltransferase inhibitor*[ot] OR COMT inhibitor*[ot] OR entacapone[ot] OR tolcapone[ot] OR Comtan[ot] OR Comtess[ot] OR Tasmar[ot] OR Stalevo[ot] OR inhibitor of catechol-O-methyltransferase[ot] OR inhibitors of catechol-O-methyltransferase[ot] 4. OR 5. 3. AND 6. 7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
	SB	8. AND systematic[sb]

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-11

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – COMT-hämmare (PD rad 19D)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Sök nr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1. OR 2.
	MeSH/ Qualifier FT/TI, AB, KW	MeSH descriptor: [Catechol O-Methyltransferase] explode all trees and with qualifier(s): [Antagonists & inhibitors - A1] "COMT-I" or "catechol-O-methyltransferase inhibitor*" or "COMT inhibitor*" or entacapone or tolcapone or Comtan or Comtess or Tasmar or Stalevo or "inhibitor of catechol-O-methyltransferase" or "inhibitors of catechol-O-methyltransferase":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4. OR 5. 3. AND 6.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD20

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Åtgärd: Byte till långsamverkande levodopa (L-dopa retard)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda byte till långsamverkande levodopa (L-dopa retard) till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten och det finns andra alternativ.

Kommentar: Klinisk erfarenhet talar för att behandlingen kan ge en viss nytta om den tas till natten för att överbrygga nattlig motorisk underfunktion.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Motoriska (och icke-motoriska) fluktuationer och andra komplikationer utgör en stor utmaning vid behandling av Parkinsons sjukdom och bidrar starkt till försämrad livskvalitet för patienterna. Dessa komplikationer uppstår efter cirka fem års behandling hos cirka hälften av patienterna. Behandlingen av Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer baseras till stor del på levodopa.

Depotformuleringar utvecklades på 1980-talet med syftet att frisläppa levodopa långsammare i magtarmkanalen och på så sätt förlänga effekten av varje levodopatablett. Det finns två typer av depotformuleringar på marknaden, den ena innehåller levodopa/benserazid och den andra innehåller levodopa/karbidopa.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av depotformuleringar av levodopa på tid i "off" och UPDRS vid Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer.

De kliniska prövningar som genomförts (1988–1996) var i allmänhet av kort duration. Eftersom depotformuleringar ger lägre biotillgänglighet än standardformuleringar behöver man använda högre doser och längre doseringsintervall, vilket också rapporterades.

Enligt en farmakokinetisk-dynamisk crossover-studie av levodopa/karbidopa i depotform och levodopa/karbidopa i standardtablett med tillägg av COMT-hämmaren entakapon uppvisade båda strategierna likartade farmakokinetiska profiler vid upprepad dosering ([1] LeWitt m.fl., 2009) och det är därmed möjligt att effekten av depotformulering är likartad den som fås vid tillägg av COMT-hämmare, men vetenskapligt underlag saknas.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det finns begränsat med redovisade data, men enligt den information som finns är det samma biverkningsprofil för depotformuleringar av levodopa som för standardformuleringar. Vid en öppen 1-årsextension av en 6-månadersstudie noterades mer dyskinesier än tidigare – detta är en dosfråga som för alla dopaminerga farmaka.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier [2, 3], varav båda är systematiska översikter och omfattar nio randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 631 personer men har olika effektmått.

I alla studier gavs standardformulering av levodopa som kontroll och depotformulering som intervention.

Saknas någon information i studierna?

Bristande information om enhetliga effektmått som off-tid och UPDRS. Långtidsdata saknas, likaså effekter på livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på L-dopa retard är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet.

Referenser

1. LeWitt, PA, Jennings, D, Lyons, KE, Pahwa, R, Rabinowicz, AL, Wang, J, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crossover comparison of two levodopa extension strategies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24(9):1319-24.
2. Pahwa, R, Factor, SA, Lyons, KE, Ondo, WG, Gronseth, G, Bronte-Stewart, H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006; 66(7):983-95.

3. Goetz, CG, Koller, WC, Poewe, W, Rascol, O, Sampaio, C.
Management of Parkinson's disease: an evidence-based review.
Movement disorders : official journal of the Movement Disorder
Society. 2002; 17 Suppl 4:S1-166.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Tid i "off" (tid i "on" utan dyskinesi)	Effektmått B – UPDRS II (on/off), III (on/off), IV	Kommentar
[2]	Pahwa 2006	SÖ, inkl. 4 RCT	97 patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer	K: Sinemet I: Sinemet depot	Ingen skillnad		
[3]	Goetz 2002	SÖ, inkl. 9 RCT	631 patienter med Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer	K: Sinemet eller Madopark I: Sinemet depot (8 studier, 589 patienter) eller Madopark depot (1 studie, 42 patienter)	I den största studien (n=202) rapporterades 30-40 minuter mindre off med Intervention (signifikant vid vecka 4 och 6). Antalet off-episoder var signifikant lägre i den näst största studien (n=170). I de flesta studier ingen skillnad. I en studie signifikant mindre on-tid	I en studie (n=24) UPDRS IV signifikant bättre med Intervention.	Denna artikel kom inte med i sökningen, men uppdaterade versioner fanns med, senast 2011, men utan nyheter om just detta ämne. Observera att de fyra studierna i #2 återfinns i denna SÖ.

UPDS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Tid i "off"	97 (4) #2; 631 (9) #3		Ingen skillnad. Viss förbättring, upp till 40 minuter i de två största studierna.		Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Bristfällig beskrivning av bl.a. baseline-data och blindning. Skillnader i design och utvärderingsmått. Data saknas, ibland även statistiska analyser
B – UPDRS II (on/off), III (on/off), IV	97 (4) #2; 631 (9) #3		I en studie (n=24) UPDRS IV signifikant bättre med Intervention.		Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Bristfällig beskrivning av bl.a. baseline-data och blindning. Skillnader i design och utvärderingsmått. Data saknas, ibland även statistiska analyser

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-11
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer - L-dopa retard (PD rad 20D)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Sök nr	Term-typ *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot] 1. OR 2.
		"Levodopa"[Majr] OR "carbidopa, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] OR "benserazide, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] levodopa[tiab] OR L-dopa[tiab] OR carbidopa[tiab] OR sinemet[tiab] OR levocar[tiab] OR madopar*[tiab] OR L-dopa[ot] OR carbidopa[ot] OR sinemet*[ot] OR levocar[ot] OR madopar*[ot] 4. OR 5.
		controlled releas*[tiab] OR sustained releas*[tiab] OR extended releas*[tiab] OR modified releas*[tiab] OR prolonged releas*[tiab] OR slowly releas*[tiab] OR slower releas*[tiab] OR slow releas*[tiab] OR controlled releas*[ot] OR sustained releas*[ot] OR extended releas*[ot] OR modified releas*[ot] OR prolonged releas*[ot] OR slowly releas*[ot] OR slower releas*[ot] OR slow releas*[ot] 3. AND 6. AND 7.
		8. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
SB		9. AND systematic[sb]

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-12-11
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer - L-dopa retard (PD rad 20D)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Sök nr	Term-typ *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1. OR 2.
	MeSH	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees
	FT/TI, AB, KW	levodopa or "L-dopa" or carbidopa or sinemet or levocar or madopar*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4. OR 5.
	FT/TI, AB, KW	"controlled releas*" or "sustained releas*" or "extended releas*" or "modified releas*" or "prolonged releas*" or "slowly releas*" or "slower releas*" or "slow releas*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3. AND 6. AND 7.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD22

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Åtgärd: Behandling med apomorfinpenna

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med apomorfinpenna till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på motorisk funktion, men begränsad evidens för flera andra effektmått. Behandlingen har stor effekt på kortvariga motoriska problem.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna.

Peroral intermittent L-dopa behandling ger god symtomlindring i detta tidiga skede. L-dopa är fortfarande den viktigaste behandlingen vid Parkinsons sjukdom och ersätter den endogena dopaminbristen hos dessa patienter. Trots den massiva neuronförlusten finns fortfarande en tillräcklig lagringskapacitet, som möjliggör en jämn frisättning av dopamin till det synaptiska spatiet under intervallvis dosering.

Efter 5–10 års sjukdom har dock lagringskapaciteten minskat på grund av fortsatt neuronundergång och för att det uppstår problem med dosglapp (wearing off). I detta läge räcker inte lagringskapaciteten av dopamin ända fram till nästföljande doseringstillfälle och L-dopa måste doseras med tätare intervall.

Vid peroral behandling med L-dopa brukar det terapeutiska fönstret krympa efter cirka 5 års behandling så att cirka 50 procent av patienterna upplever fluktuationer med omväxlande hyperkinesier (ofrivilliga rörelser) och bradykinesier (rörelsesvårigheter) trots en allt tätare dosering av L-dopa, ibland till synes utan relation till medicinintag.

Apomorfin är en dopaminagonist med en bindningsprofil och klinisk effekt som är mycket lik dopaminets. Läkemedlet kan bara ges i parenteral form och ger då en snabb och kort effekt på rörelsesvårigheter. Halveringstiden i distributionsfas ligger kring 5 minuter och halveringstiden i eliminationsfas cirka 33 minuter; detta resulterar i en snabb (cirka 5–10 minuter efter subkutan injektion) och kort effekt (genomsnittligen cirka 45 minuter).

För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas ("off") och tid i lagom doserad fas ("on"). Detta mäts vanligen med intervjuer eller

dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) som består av fyra delar:

- I) humör- och tankemässiga funktioner
- II) vardagliga funktioner
- III) motoriska funktioner och
- IV) motoriska symtomfluktuationer vid medicinering.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid avancerad sjukdom med motorkomplikationer ger apomorfinpenna jämfört med placebo

- 20–70 procent mindre tid i "off" per dag (begränsat vetenskapligt underlag)
- 0,4 poängs förbättring på UPDRS I score (skala för vardagliga funktioner) (begränsat vetenskapligt underlag)
- 5,0 poängs förbättring på UPDRS II score (skala för vardagliga funktioner) (begränsat vetenskapligt underlag)
- 2,5–14,3 poängs förbättring på UPDRS III (skala för motorisk funktion) (akut effekt under en begränsad tidsperiod) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- motsägelsefulla resultat för UPDRS IV. I ett par studier ses en försämring med ökning av dyskinesier och ökat antal off-perioder (begränsat vetenskapligt underlag).

Apomorfininjektioner har stor betydelse i behandlingen av Parkinsons sjukdom med motoriska fluktuationer, främst för att häva off-perioder. Genom apomorfinets snabba och reproducibla effekt, får patienten möjlighet till bättre kontroll över sina fluktuationer.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Apomorfininjektioner orsakade biverkningar som orsakade relativt stort bortfall av försökspersoner. De vanligast förekommande biverkningarna var illamående, ortostatism, konfusion, somnolens samt exantem vid injektionsstället. Illamående och ortostatism är de biverkningar som oftast leder till att behandlingen avbryts.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår åtta studier, varav två är systematiska översikter och sex är randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 78 personer för off-tid, 22 personer för UPDRS I och II samt 205 och 140 personer för UPDRS III och IV respektive.

I studierna har apomorfininjektion givits som singeldos med undersökning av den omedelbara motoriska effektens storlek och längd jämfört med placebo alternativt har man studerat off-tidens längd, antal off-perioder och dyskinesier vid behandling med intermittent apomorfininjektion.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Dewey, RB, Jr., Hutton, JT, LeWitt, PA, Factor, SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. Archives of neurology. 2001; 58(9):1385-92.
2. Goetz, CG, Poewe, W, Rascol, O, Sampaio, C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2005; 20(5):523-39.
3. Pahwa, R, Factor, SA, Lyons, KE, Ondo, WG, Gronseth, G, Bronte-Stewart, H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006; 66(7):983-95.
4. Ostergaard, L, Werdelin, L, Odin, P, Lindvall, O, Dupont, E, Christensen, PB, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1995; 58(6):681-7.
5. Muller, T, Benz, S, Bornke, C, Muhlack, S, Woitalla, D, Przuntek, H. Worsened motor test performance following acute apomorphine injection in previously untreated patients with Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl. 2004; (68):79-87.
6. Pfeiffer, RF, Gutmann, L, Hull, KL, Jr., Bottini, PB, Sherry, JH, Investigators, APOS. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2007; 13(2):93-100.
7. Pahwa, R, Koller, WC, Trosch, RM, Sherry, JH, Investigators, APOS. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. Journal of the neurological sciences. 2007; 258(1-2):137-43.
8. Pietz, K, Hagell, P, Odin, P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1998; 65(5):709-16.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Off-tid	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	Kommentar
[1-3]	Goetz, 2005, rev, Pahlwa, 2006, rev, (Dewey 2001)	Prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad.	32 patienter med PD i komplikationsfas ≥ 2 tim off	Apomorfininjektioner vid behov, medeldos 5.4mg, antal inj/d medel 2.5st	Förbättring, %: Grupp A: 95 Grupp P: 23 $p < 0.01$ 2-timförbättring $p < 0.02$			Grupp A: 39.7 före, 15.8 ± 2.4 efter Grupp P: 36.3 före, 36.2 efter inj. $p < 0.001$		3 bortfall
[4]	Östergaard 1995	Dubbelblind, placebokontrollerad, crossover.	22 patienter med PD i komplikationsfas. 14 pat fullföljde studien.	Apomorfin, medeldos 3.4mg	Min/d, (SD) Personal (8tim/D)/Pat (all vaken tid): Grupp A: 120(91)/303(151); Grupp P: 287(128)/616(286) $p < 0.0001/p < 0.002$ Grupp A: antal off/d: 2.61/4.70 Grupp P: 1.95/4.26 $p < 0.02/p = NS$ Svårighetsgrad, antal off-perioder (% av total): Grupp A: mild 68(33), måttl 91(45), svår 40(20), orörlig 4(2)	Screening $n=19/v.4$ $n=14/v.8$ $n=14$, mean(range): : 1.2(0.0-3.0)/0.7(0.0-2.0)/0.8(0.0-3.0)	OFF: Screening $n=19/v.4$ $n=14/v.8$ $n=14$, mean(range): : 18.3(7.0-27.0)/15.1(5.0-24.0)/13.2(5.0-22.0)	ON: Screening $n=19/v.4$ $n=14/v.8$ $n=14$, mean(range): : 9.8(1.5-22.2)/6.9(0.5-14.4)/6.7(1.0-14.4)	Screening $n=19/v.4$ $n=14/v.8$ $n=14$, mean(range): : 9.5(5.0-14.0)/7.9(4.0-13.0)/7.7(3.0-11.0)	3 bortfall pga hypotension, 2 pga otillräcklig effekt, 1 exantem, 1 oklara off-perioder, 1 omotiverad.

					Grupp P: mild 13(12), måttl 49(46), svår 39(36), orörl 6(6) p<0.00001					
[5]	Müller, 2004	Dubbel- blind, place- bokontrollerad	33 patienter med PD, 3 grupper: 1) obehandlade, 2) behandlade, 3) behandlade, placebogrupp	Singeldos Apomorfina 4mg, bedömning baseline, 30min, 60min, 90 min				Grupp 1: 4.44 p<0.001 Grupp 2: 13.15 p<1.17E-05 Grupp 3: 1.08 p<0.37		
[6]	Pfeiffer, 2006	Prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad	62 patienter med PD och ≥3 mån intermittent apomorfina-behandling pga off-perioder. Indelade i 4 grupper 2:2:1:1	Grupp 1: utprovad dos apomorfina; Grupp 2: utprovad dos+0.2mg; Grupp 3: Placebo samma volym som grupp 1; Grupp 4: Placebo samma vol som grupp 2. Singeldos med bedömning före, efter 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 40, 90min.				10min: Grupp 1+2: -19.9; grupp 3+4: -5.6. p<0.0001. 20min: Grupp 1+2: -24.2; grupp 3+4: -7.4 p<0.0001 90min: p<0.8558	10min: Grupp 1+2: ökade dyskinesier, p<0.0021. 20min: Grupp 1+2: ökade dyskinesier, p<0.0001. 90min: p<0.2536.	2 bortfall från placebogrupp pga svåra off
[7]	Pathwa, 2007	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, crossover	56 patienter med PD, HY II-V, on-off. 50 genomförde dubbelblinda delen. 14 fullföljde hela upptrappningen.	Öppen del med upptrappande apomorfina 2, 4, 6, 8, 10mg. Dubbelblind crossoverdel vid 4mg jämför med Placebo., singeldos. Utvärdering före, efter 20, 40, 90min.				20min: Apomorfina: -11.2; Placebo: -2.8, p<0.0002. 40min: -13.5/-3.0, p<0.0001. 90min: -5.1/-1.6, p<0.0229.	Dyskinesier ökade efter apomorfina i crossoverdelen, p<0.0333 och även totalt vid alla punkter, p<0.001.	1 bortfall pga somnolens.
[8]	Pietz, 1998	Öppen studie, långtidseffekt av apomorfina	60 patienter med PD, 24 intermittent beh, 25 infusion	24 pat beh med intermittent apomorfina-beh, Utfärdering före, efter 10.2 och 42.2 mån. (25 pat beh med infusion). 4 pat bytte till	Före 50%, efter 29.5%, p<0.001. Antal off, före 4/d, efter 5/d, p<0.001.					15 bortfall: 5 otillräcklig effekt, 3 illamående, 3 tekniska svårigheter, 2 psykiatriska

				infusionsgruppen.	10 pat vid uppf 10.2 och 42.2mån: Före 50.0%, efter 26.5%, p<0.012 och 29.0%.					biv, 1 ortostatism, 1 deltagande i annan studie.
--	--	--	--	-------------------	--	--	--	--	--	--

UPDS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Off-tid	78(3)#1, #2, #6		25-95=72 %, 58%, 50-29.5%		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överensstämmelse mellan studier.	I 2 studier ökade antalet OFF-perioder vid behandling med apomorfin. Bortfall av studiepersoner och studiedesignen varierar
UPDRS I	22(1)#2		0.4p,		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och bristande precision.	1 studie. Litet patientmaterial och stort bortfall.
UPDRS II	22(1)#2		5.1p		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och bristande precision.	1 studie
UPDRS III	205(5)#1, #2, #3, #4, #5		(0.1±1.3)-(23.9±1.9) =(1%±1.3)-(62%±4.4); 6.7-9.8= -3.1p; 5.6-19.9=-14.3p; 0-2.5= -2.5p/0-3.9= -3.9p; 2.8-11.2= -8.4p/3.0-13.5= -10.5p/1.6-5.1= -3.5p		Måttligt vetenskapligt underlag +++	Bristande precision.	Ger måttligt starkt underlag för effekt under begränsad tidsperiod i samband med injektion.
UPDRS IV	140(3)#2, #4, #5		9.5-7.7= 1.8;		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristande överensstämmelse och precision mellan studier.	I 2 studier försämring med signifikant ökning av dyskinesier i efter injektion.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-23
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Apomorfin penna (PD rad 22)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Apomorphine"[Mesh]
5.	FT	apomorphin*[tiab] OR apomorphin*[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Injections, Subcutaneous"[Mesh]
8.	FT	pen[tiab] OR pens[tiab] OR pen[ot] OR pens[ot]
9.		7. OR 8.
10.		3. AND 6. AND 9.
11.		10. AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish
12.	SB	11. AND systematic[sb]
13.		11. AND Filters: Randomized Controlled Trial
14.		11. NOT medline[sb]

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])

- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-23
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Apomorfin penna (PD rad 22)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

3. 1. OR 2.
4. MeSH MeSH descriptor: [Apomorphine] explode all trees
5. FT/TI, AB, KW apomorphin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6. 4. OR 5.
7. MeSH MeSH descriptor: [Injections, Subcutaneous] explode all trees
8. FT/TI, AB, KW pen or pens:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9. 7. OR 8.
10. 3. AND 6. AND 9.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD23

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling, otillfredsställande effekt

Åtgärd: Behandling med apomorfinpump

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med apomorfinpump till personer med Parkinsons sjukdom och otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har stor effekt på motorisk funktion, men det vetenskapliga underlaget har lägre evidens för effekter än DBS och levodopa-pump. Kommentar: Klinisk erfarenhet talar för risk att behöva avbryta behandlingen i förtid på grund av biverkningar eller bristande effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symptomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Tabletbehandling med levodopa har oftast god effekt mot Parkinsons sjukdom i början av sjukdomen, men kan kompliceras av en instabil effekt av perorala mediciner vilket leder till att många patienter med tiden utvecklar motoriska fluktuationer, så kallade on- och off-perioder och överrörlighet (dyskinesier). Dessa komplikationer återfinns efter cirka fem års behandling hos cirka hälften av patienterna. Dessa symtom kan kopplas till fluktuerande nivåer av dopamin i hjärnan, till följd av levodopas korta halveringstid och varierande absorption i tunntarmen.

Apomorfininfusion subkutan med portabla pumpar används sedan slutet av 80-talet som behandling för motoriska fluktuationer och dyskinesier. För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas ("off") och tid i lagom doserad fas ("on") samt tid med dyskinesier. Detta mäts vanligen med intervjuer eller dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med UPDRS som består av fyra delar:

- I) humör- och tankemässiga funktioner
- II) vardagliga funktioner
- III) motoriska funktioner och
- IV) motoriska symtomfluktuationer vid medicinering.

Ickemotoriska symtom skattas med non-motor scale (NMS) och livskvalitet skattas med PDQ 8 eller PDQ 39. Kunskap om apomorfin-infusionens effekt vilar huvudsakligen på små öppna studier samt klinisk erfarenhet. Intrycket från befintliga studier är att apomorfininfusion avsevärt förbättrar tid i "off",

tid i "on" och intensitet av dyskinesier, liksom en rad icke-motoriska symtom. Evidensläget är emellertid, som nedan beskrivs, hittills svagt och den första randomiserade kontrollerade studien med denna behandling genomförs för närvarande.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med motoriska symtomfluktuationer ger apomorfinpumpbehandling

- 13,3–14,1 poängs förbättring på UPDRS del III score (motoriska funktioner) (begränsat vetenskapligt underlag)
- 4–5,4 poängs förbättring på UPDRS IV score (motoriska symtomfluktuationer vid medicinering) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av apomorfininfusion vid Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer på tid i on och off (mätt med dagböcker eller patientintervjuer), UPDRS, UPDRS del II, NMS, PDQ 8 och PDQ 39. Resultaten indikerar emellertid en reduktion av tid i off och en minskning av dyskinesier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar utgörs av subkutana inflammationer (upp till 90 procent av patienterna), neuropsykiatriska biverkningar (10–50 procent av patienterna rapporterar konfusion, hallucinos eller beteendeförändringar med nedsatt impuls-kontroll), somnolens (10–40 procent) och lågt blodtryck. Illamående behöver initialt behandlas med domperidon.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 7 studier [1–7] varav tre studier [1, 4, 7] ingår i en systematisk översikt från Clarke m.fl., 2009 [8]. Slutsatserna baseras på 130 personer för effektmåttet "reduktion av off-tid räknat i timmar per dag", 130 personer för effektmåttet "procentuellt reducerad off-tid per dag", 23 personer för effektmått UPDRS II, 148 personer för effektmått UPDRS III, 66 personer för effektmått UPDRS IV, 43 patienter för effektmåtten NMS och PDQ8.

Patienter med otillräcklig effekt av peroral behandling har utvärderats med de olika effektmåtten. Därefter har de bytt till apomorfinpumpbehandling och utvärderats igen under uppföljningstider som i studierna varierar mellan 0,5 och 2 år.

Saknas någon information i studierna?

Uppgifter saknas i studie 1 om huruvida patienterna undersöktes med eller utan mediciner vid baseline UPDRS (on eller off). Fullständiga data från dagböcker saknas avseende on-tid, off-tid, tid i sömn och eventuell annan tid. Objektiva mätmetoder saknas generellt. I studie 2 exkluderades 68 patienter. Biverkningar är sporadiskt dokumenterade. Studierna är generellt få och med olika inriktning. Kontrollgrupper saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar (se separat hälsoekonomiskt underlag). Hälsoekonomiska beräkningar visar att apomorfinpump har en måttligt hög kostnad per QALY jämfört med optimerad tablettbehandling.

Referenser

1. De Gaspari, D, Siri, C, Landi, A, Cilia, R, Bonetti, A, Natuzzi, F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006; 77(4):450-3.
2. Di Rosa, AE, Epifanio, A, Antonini, A, Stocchi, F, Martino, G, Di Blasi, L, et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003; 24(3):174-5.
3. Kanovsky, P, Kubova, D, Bares, M, Hortova, H, Streitova, H, Rektor, I, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002; 17(1):188-91.
4. Katzenschlager, R, Hughes, A, Evans, A, Manson, AJ, Hoffman, M, Swinn, L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2005; 20(2):151-7.
5. Manson, AJ, Turner, K, Lees, AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002; 17(6):1235-41.
6. Martinez-Martin, P, Reddy, P, Katzenschlager, R, Antonini, A, Todorova, A, Odin, P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015; 30(4):510-6.
7. Garcia Ruiz, PJ, Sesar Ignacio, A, Ares Pensado, B, Castro Garcia, A, Alonso Frech, F, Alvarez Lopez, M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23(8):1130-6.
8. Clarke, CE, Worth, P, Grosset, D, Stewart, D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(10):728-41.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	offtid timmar/dag före efter och differens	offtid % under dag före efter och differens	Ontid timmar/dag 12t före efter och differens	Ontid % under dag före efter och differens	UPDRS tot –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	NMSS	PDQ-8;	PDQ-39	Side effect	Kommentar
[6]	Martinez-Martin, 2015	prospektiv, konsekutiv, Kohortstudie, multicenter av apomorfin och levodopa infusion	43p, 48,8% män, ålder 62,3±10,6, symtom duration 14±4,4; median HY stage: 3; interkvartil spannvidd 3-4, uppföljning: 6 månader							30,79 p före-17,46 p efter p<0.0001; on med?	10,02 p före-5.93p efter p<0.0001 on med?	82,4-56,2, p<0,0007	49,8-35,0 p<0,0001		noduli ej angiven frekvens, kroniskt illamående3, svår somnolens 3, ICD 4	Inkl: pat. selected by clinicians for advanced therapy including DBS, not optimally controlled, L-doparesponsible, , non-demented, Centres performing apo, ILJI nad DBS under one roof, UKPDDSBBC diagn of PD, consecutive
[8]	Garcia Ruiz 2008 Ingår i SÖ Clarke et al., 2009	retrospektiv kohortstudie, multicenter	166 varav 68 excluderades , selected population 82; mean age 67±11,07; duration 14,39±5,7; mean follow up 19,93±16,3 months	6,64-1,36= 5,1 timmar p<0,0001 during "waking day"	55-11% =39% beräknat på 100% 12tim vaken tid	na	na	68.1; 44.7 minskning med 23,4p, p<0.0001 off med		42p före, 28p efter p<0.0001 off med	na				gait imbalance, noduli 68%, paniculit 19%, neuropsyk 43, somnolens 29,	Referred due to advanced PD with motor fluctuations, not adequately controlled , apomorphine test

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	offtid tim-mar/dag före efter och differens	offtid % under dag före efter och differens	Ontid tim-mar/dag 12t före efter och differens	Ontid % under dag före efter och differens	UPDRS tot -	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	NMSS	PDQ-8;	PDQ-39	Side effect	Kommentar
															illamående 6, hypotens 6,	
[4]	Katzenschlager 2005 Ingår i SÖ Clarke et al., 2009	Kohortstudie, prospektiv för att studera dyskinesier	Diagnos PD, fluktuationer, scheduled to become apomorphine, 7 män, 5 kvinnor, exclusion cogn svikt, inga fluktuationer, mean 61 år, , HY 2,7; HY off 4,0 duration 14,5; follow up: 3 och 6 mån	6,3; 5,0: 3,9 p<0.05, 6,3-3,9=2,4h, during "waking day"	minus 38% (2,4h/6,3h) från baseline 6,3tim		66; 73; 79%. (+13.1%) P<0.01	na			na	UPDRS 32 2,1; 1,7; 1,3. UPDRS 33: 2,4; 1,5; 1,7			5 coomps test, 2 ödem, 11 (90%) noduli,	
[5]	Manson 2002	retrospektiv cohort	64 PD patienter, severe motor fluctuations, or disabling dyskinesias, refractory to oral t+D7on 15,7 mean follow up: 33,8 mån(4-108), #initial and second follow up	na	na		53.7; 83.9; plus 30.2, p<0.002, waking day	na			na					oklar duration till follow up, ingen dagbok utan retrospektiv journalläsning för on/off tider

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	offtid tim-mar/dag före efter och differens	offtid % under dag före efter och differens	Ontid tim-mar/dag 12t före efter och differens	Ontid % under dag före efter och differens	UPDRS tot -	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	NMSS	PDQ-8;	PDQ-39	Side effect	Kommentar
[3]	Kanovsky, 2001	prospektiv kohort	12 PD fluktuation, 4 men, 8 women, mean age 64, mean duration 14,4, follow up 2 years, onset; 6; 12; 24 months	5,3 beräknat på 12 tim vaken tid	54; 13,8; 10; 10,9 = 43,1% "of waking day" minskning, p< 0,005			68,3; 39,5; 37,9; 38,1; p<0,005 onoff not started		29,7; 16,3; 15,6; 16,5p< 0,005	10,8; 5,4; 5,3; 5,4 p<0,005				somnolens 8, yrsel 3, hypotens 3, panniculit 1, halluc 1	"fluctuating PD", ej prospektiv inklusion
[1]	de Gaspari 2006 Ingår i SÖ Clarke et al., 2009	cohort prospektiv	13 PD age: mean 59 years, SD 13; disease duration: mean 10 years, SD 5; Hoehn and Yahr (H&Y) stage ≥3), fulfilled DBS criteria. Follw up 12 months	5 dgr dagbok, 12h daily: 2.8±0.8 to 1.4±0.5 h/day; differens 1,4 h p<0.001)	12% av 100% 12t waking day						UPDRS off/on no change				na	levodopaekivalent dose 665-470 AIMS no change
[2]	Di Rosa 2003	prospektiv kohort jämfört med PD	PD yngre än 65, ej demens, severe motor compl. 12 apo, age 55, durat 122 m, HY 3,8	5-2h, differens 3h, en vecka dagbok, waking day, p<0,01	60% reduktion av baseline (3h/5h), 3/12= 25% av waking day										nause 1, noduli 5	enda studie med PD kontroll

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Absolut effekt/risk	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
reduktion av off tid timmar/dag	82p studie 12p studie 3 12p studie 5 13p studie 6 12p studie 7	5,1-2,4-5,3-- 1,4-3	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvaliten, överförbarhet och publikationsbias.	olika inklusions och exklusionskriterier, öppna okontrollerade
offtid % reduktion	82p studie 2, 12p studie 3 12p studie 5 13p studie 6 12p studie 7	39-38-43-12-25		Brister i studiekvaliten, och publikationsbias.	visar samma sak som ovanstående men olika beräkning av procent. Begreppet waking day oklart. Olika inklusions och exklusionskriterier, öppna okontrollerade
ontid % ökning av vaken tid	12p, studie 3, 64p studie 4	13.1% waking day-30% waking day	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvaliten, överförbarhet och publikationsbias.	studie 4 endast retrospektiv analys av journaler. olika inklusions och exklusionskriterier, öppna okontrollerade.
UPDRS tot poäng minskning	82p studie 2 off oral medication, 12p studie 5	23,4 off-30,2 on/off not stated	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvaliten, överförbarhet och publikationsbias.	
UPDRS II	inga				
UPDRS III poäng minskning	43p studie 1 oklart om on eller off vid baseline, 82p studie 2 off oral medication, 12p studie 5 oklart om on eller off oral medication	13,3-14-14,1	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten.	Lurig parameter. Oklart om on eller off, 68 pat exkluderade i studie 2. Avspeglar bara återbesöket.
UPDRS IV	43p studie 1, 12p studie 5 oklart om on eller off oral medication	4- 5,4	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten och precision.	Subjektiv skattning, intertervariabilitet
NMSS	43p studie 1	26,2	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvaliten och precision. Risk för publikationsbias.	Subjektiv skattning, intertervariabilitet
PDQ-8;	43p studie 1	14,8	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvaliten och precision. Risk för publikationsbias.	Subjektiv skattning, intertervariabilitet
PDQ-39	Inga data	-	-	-	-

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-12

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Apomorfin pump (rad 23D, NR Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/therapy"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH, FT	"Apomorphine"[Mesh] OR apomorphine[ti]
5.	MeSH, FT	"Infusions, Subcutaneous"[Mesh] OR subcutane*[ti] OR infus*[ti] OR pump*[ti]
6.		3 AND 4 AND 5
7.		6 Filters activated: Publication date from 2000/01/01, English

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-04-21

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Apomorfin pump (rad 23D, NR Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]
2.	FT/TI, AB, KW	parkinson's or "parkinson disease" or parkinsons:ti,ab,kw
3.	FT/All text	parkinson's or "parkinson disease" or parkinsons
4.		1 OR 2 OR 3
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Apomorphine] explode all trees
6.	FT/TI	apomorphine:ti
7.		5 OR 6
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Infusions, Subcutaneous] explode all trees
9.	FT/TI	subcutane* or infus* or pump*:ti
10.		8 OR 9
11.		4 AND 7 AND 10
12.		11 AND Publication Year from 2000 to 2015

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD24

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling, otillfredsställande effekt

Åtgärd: Behandling med levodopa-intestinalgel via pump

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med levodopa-intestinalgel via pump till personer med Parkinsons sjukdom och otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har mycket stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. Den höga kostnaden per QALY medför en lägre prioritering än DBS.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom medförande bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Tablettbehandling med levodopa har oftast god effekt mot Parkinsons sjukdom i början av sjukdomen, men kan kompliceras av en instabil effekt av perorala mediciner vilket leder till att många patienter med tiden utvecklar motoriska fluktuationer, så kallade on- och off-perioder, samt överrörlighet (dyskinesier). Dessa komplikationer återfinns efter fem års behandling hos cirka hälften av patienterna. Dessa symtom kan kopplas till fluktuerande nivåer av dopamin i hjärnan, till följd av levodopas korta halveringstid och varierande absorption i tunntarmen.

För att behandla motoriska fluktuationer strävar man därför efter kontinuerlig tillförsel av levodopa. Levodopa kan administreras som intestinalgel (levodopa/karbidopa eller levodopa/karbidopa/entakapon) i proximala jejunum via en PEG, och som kopplas till en bärbar pump för kontinuerlig infusion. För att utvärdera effekten kan man studera tid i underdoseringsfas (off) och tid i lagom doserad fas (on) samt tid med dyskinesier. Detta mäts vanligen med intervjuer eller dagböcker som patienten får lämna in. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) som består av fyra delar

- I) humör- och tankemässiga funktioner
- II) vardagliga funktioner
- III) motoriska funktioner och
- IV) motoriska symtomfluktuationer vid medicinering.

Ickemotoriska symtom skattas med non-motor symptom scale (NMSS) och livskvalitet skattas med PDQ 8 eller PDQ 39.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid avancerad Parkinsons sjukdom med motoriska fluktuationer och dyskinesier ger Duodopa-infusion jämfört med konventionell tablettbehandling inklusive levodopa-carbidopa IR

- 1,9 timmar mindre tid i "off" per dag (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 0,08 timmar mindre tid i "on" med dyskinesi per dag (begränsat vetenskapligt underlag)
- 3 poängs förbättring på UPDRS II score (skala för vardagliga funktioner) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 1,4–8 poängs ökning på UPDRS III score (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 1,5–3 poängs förbättring på UPDRS IV score (begränsat vetenskapligt underlag)
- 7–10 poängs förbättring på PDQ 39-skalan (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av Duodopa-infusion på NMSS-skalan vid avancerad Parkinsons sjukdom med motoriska fluktuationer. Öppna studier rapporterar att Duodopa-infusion ger 22–56 procents reduktion på NMSS-skalan jämfört med konventionell tablettbehandling inklusive levodopa-carbidopa IR, motsvarande en relativ riskreduktion på 29–62 procent avseende icke motorisk symtombelastning.

Duodopa-infusion bedöms sammantaget ha en klinisk relevant effekt vid avancerad Parkinsons sjukdom med motoriska fluktuationer. I en placebo-kontrollerad dubbelblind studie är det värt att notera en förbättring i kontrollgruppen som fick levodopa-carbidopa IR, exempelvis med reduktion av tid i off med $2,14 \pm 0,66$ (medel $\pm$ SD) timmar, vilket sannolikt berodde på dels en placeboeffekt, dels att patienternas behandling optimerades när de låg inne på sjukhus. Effekten av Duodopa var signifikant starkare än den i kontrollgruppen (1,9 timmar reducerad "off"-tid). Jämfört med baseline var reduktionen av off-tid i Duodopa-gruppen 4,1 timmar. Detta stämmer med de effekter som setts i icke-kontrollerade studier. En placebokontrollerad dubbelblind studie visar att effekten av Duodopa är varaktig i 12 veckor, men öppna studier visar att effekten är varaktig i upp till minst 12 månader.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar (AE) relaterade till Duodopa-infusion (eller gastrostomi och PEG) är vanliga. Den största observationsstudien (Fernandez m.fl. 2015),

med 354 patienter och uppföljningstid i 12 månader, rapporterade någon biverkning för 46,9 procent av patienterna under perioden med nasogastrisk sond och för 92 procent under perioden med Duodopa-infusion via PEG. Allvarliga biverkningar (SAE) inträffade för 32,4 procent, varav de vanligaste var komplikationer till PEG-insättning, buksmärta, peritonit och polyneuropati. Överlag rapporterades procedurrelaterade eller pumprelaterade biverkningar för 68,5 procent av patienterna, varav de vanligaste biverkningarna var komplikation till insättning av sond eller PEG (33,6 procent), buksmärta (26,5 procent), smärta vid ingrepp (20,4 procent), granulationsvävnad (15,5 procent), postop sårinfektion (15,1 procent), erytem kring incision (12,7 procent) och reaktion kring incisionsställe (9,3 procent). Vidare rapporterades aspirationsrelaterad biverkning för 14,8 procent av patienterna och polyneuropati för 6,8 procent. Totalt 7,6 procent av patienterna fick biverkningar som ledde till att studien avbröts (för 2,2 procent var biverkningarna relaterade till procedur eller pump). Komplikationer relaterade till PEG eller pump (inte nödvändigtvis kopplad till biverkning) rapporterades för 87 procent. Inga dödsfall relaterade till Duodopa-infusion rapporterades. Flera andra studier visar liknande frekvens av biverkningar.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 12 studier, varav 1 är en systematisk översikt. Denna översikt inkluderar 3 randomiserade studier, varav 2 har relevant kontrollgrupp och därför har tabellerats separat. Ytterligare 1 av de 12 studierna är en randomiserad kontrollerad studie. Slutsatserna baseras på 107 personer för tid i off och tid med dyskinesi, 95 personer för UPDRS II, UPDRS III och PDQ 39, 36 personer för UPDRS IV och 238 personer för NMSS. Flera av observationsstudierna har inkluderats främst då de bidrar till evidens avseende biverkningar.

Interventionsgruppen fick i samtliga 3 randomiserade studier interventionsgruppen Duodopa-infusion dagtid utan några andra parkinsonmediciner, samt levodopa-carbidopa nattetid vid behov. I referens #1 fick kontrollgruppen endast levodopa-carbidopa CR eller IR. I referens #2 fick kontrollgruppen konventionell tablettbehandling, inklusive levodopa+dekarboxylashämmare för alla patienter och för en del dopaminagonist, COMT-hämmare, MAOB-hämmare och apomorfininjektion. I referens #9 fick kontrollgruppen levodopa-carbidopa IR och samtidig medicinering med dopaminagonist, COMT-hämmare eller MAOB-hämmare (dock inte apomorfin).

En placebokontrollerad dubbelblind studie visar att effekten av Duodopa är varaktig i 12 veckor, men öppna studier visar att effekten är varaktig i upp till 12 månader.

Saknas någon information i studierna?

För två av de randomiserade studierna saknas information om effekterna för intervention och kontrollbehandling var och en för sig för några effektmått eftersom motoriska skattningar inte genomfördes vid baseline. Enstaka studier har ej rapporterat biverkningar. Generellt saknas i litteraturen random-

iserade placebokontrollerade dubbelblinda studier som jämför Duodopa-infusion med andra tillgängliga avancerade behandlingar för Parkinsons sjukdom (apomorfin-infusion och djup hjärnstimulering).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har bedömt den hälsoekonomiska effekten för detta tillstånd- och åtgärdspar. Hälsoekonomiska beräkningar visar att levodopa-pump har en hög kostnad per QALY jämfört med optimerad tablettbehandling. Se separat hälsoekonomisk bilaga.

Referenser

1. Nyholm, D, Askmark, H, Gomes-Trolin, C, Knutson, T, Lennernas, H, Nystrom, C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. Clin Neuropharmacol. 2003; 26(3):156-63.
2. Nyholm, D, Nilsson Remahl, AI, Dizdar, N, Constantinescu, R, Holmberg, B, Jansson, R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. Neurology. 2005; 64(2):216-23.
3. Nyholm, D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. Parkinsonism Relat Disord. 2012; 18(8):916-29.
4. Honig, H, Antonini, A, Martinez-Martin, P, Forgacs, I, Faye, GC, Fox, T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2009; 24(10):1468-74.
5. Palhagen, SE, Dizdar, N, Hauge, T, Holmberg, B, Jansson, R, Linder, J, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. Acta Neurol Scand. 2012; 126(6):e29-33.
6. Catalan, MJ, de Pablo-Fernandez, E, Villanueva, C, Fernandez-Diez, S, Lapena-Montero, T, Garcia-Ramos, R, et al. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2013; 28(14):2007-10.
7. Foltynie, T, Magee, C, James, C, Webster, GJ, Lees, AJ, Limousin, P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. Parkinsons Dis. 2013; 2013:362908.
8. Zibetti, M, Rizzone, M, Merola, A, Angrisano, S, Rizzi, L, Montanaro, E, et al. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson disease. Acta Neurol Scand. 2013; 127(5):e28-32.
9. Olanow, CW, Kieburtz, K, Odin, P, Espay, AJ, Standaert, DG, Fernandez, HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's

- disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet Neurology*. 2014; 13(2):141-9.
10. Antonini, A, Yegin, A, Preda, C, Bergmann, L, Poewe, W. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(3):231-5.
 11. Fernandez, HH, Standaert, DG, Hauser, RA, Lang, AE, Fung, VS, Klostermann, F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015; 30(4):500-9.
 12. Martinez-Martin, P, Reddy, P, Katzenschlager, R, Antonini, A, Todorova, A, Odin, P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015; 30(4):510-6.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
1	Nyholm, 2003 [1]	Randomiserad cross-over	12 patienter med motoriska fluktuationer trots optimerad standardbehandling Grupp 1 (Levodopa-carbidopa CR+IR/LCIG) N= 6 (alla män) Ålder 48-76 år Debutålder 35-59 år Grupp 2 (LCIG/Levodopa-carbidopa CR+ IR) N=6 (4 män, 2 kvinnor) Ålder 39-70 år Debutålder 31-50 år 4 patienter drog tillbaka samtycke pga svårigheter att gå över från tidigare medicinering till endast Levodopa-carbidopa CR+IR	Cross-overstudie K: Levodopa-carbidopa CR + Levodopa-carbidopa IR vid behov I: LCIG 3+3 veckors behandling	Tablettbehandling, % av skattningar varje timme under en dag, medel 25% LCIG, % av skattningar varje timme under en dag, medel 12%	Tablettbehandling, % av skattningar, medel 14% LCIG, % av skattningar, medel 8%	UPDRS II on Ingen signifikant skillnad mellan grupperna		Tablettbehandling Median 7.5 LCIG Median 4.5 (p<0.01)			Prövare och studiedeltagare ej blindade Motorisk bedömning ej blindad Dislokation av PEG-slang respektive tekniska problem med pump hos 2 patienter Konfidensintervall/p-värden ej rapporterade för alla effektmått Jävsförhållanden för författarna ej rapporterat
2	Nyholm, 2005 [2]	Randomiserad cross-over	24 patienter med motoriska fluktuationer och dyskinesier trots optimerad standardbehandling Exklusionskriterier: Atyrisk parkinsonism, demens, allvarlig psykisk sjukdom, andra allvarliga medicinska eller labmässiga tillstånd 4 neurologkliniker och 1 geriatrisk klinik i Sverige Grupp 1 (Konventionell behandling/LCIG) N=12 (9 män, 3 kvinnor) Ålder, median (spridning) 68 (51-79) Debutålder, median (spridning) 56 (38-67)	Cross-overstudie K: Konventionell tablettbehandling eller apomorfin I: LCIG 3+3 veckors behandling	Konventionell, % av skattningar, medel±SD 19.2±17.9 LCIG, % av skattningar, medel±SD 1.8±5.0 (p<0.01) Baserat på ITT population (N=21)	Konventionell behandling, % av skattningar, medel±SD 6.3±14.6 LCIG, % av skattningar, medel±SD 7.5±17.3 (p=1) Baserat på ITT population (N=21)	UPDRS II Median, spridning Konventionell grupp 14 (6-25) LCIG 11 (6-20) p<0.01 Baserat på PP population (N=18)	UPDRS III Median, spridning Konventionell grupp 22.5 (0-46) LCIG 14.5 (5-36) p=0.06 Baserat på PP population (N=18)	UPDRS IV Median, spridning Konventionell behandling 8.5 (3-13) LCIG 7 (2-13) (p=0.02) Baserat på PP population (N=18)	PDQ39 summat ionsindex Median, spridning Konventionell behandling 9 35 (16-55) LCIG 25 (10-42) (p<0.01)		Prövare och studiedeltagare ej blindade Blindad videobaserad bedömning av motoriskt status vid uppföljning (2 oberoende experter) 6 patienter avbröt studien (1 pga ljumskbräck, 2 pga ej tolererade LCIG-infusion eller pump, 2 pga konfusion under LCIG-behandling, 1

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
			Bästa HY, median (spridning) 3 (2-4) Grupp 2 (LCIG/Konventionell behandling) N=12 (9 män, 3 kvinnor) Ålder, median (spridning) 64 (50-75) Debutålder, median (spridning) 50 (37-63) Bästa HY, median (spridning) 2 (2-4) 1 patient ej randomiserad							Baserat på PP population (N=18)		ville ej byta till tablettbehandling efter LCIG) AEs inträffade för 16 patienter under konventionell behandling och 17 patienter under LCIG 3 SAEs varav 1 relaterat till LCIG (sömnsvårigheter och konfusion), övriga ej relaterade till behandling UPDRS II, III och IV analyserade för PP population, ej för ITT population En av författarna medgrundare till Neopharma, företaget som ägde rättigheterna till Duodopa
3	Nyholm, 2012 [3]	SÖ (sökning feb 2012) inkl 23 studier, varav 3 randomiserade, 5 fallrapporter	373 patienter med motoriska fluktuationer/dyskinesier trots tablettbehandling eller apomorfin, eller kontraindikation för apomorfin eller DBS Flera studier exkluderade patienter med demens Andel män 29-89% (exkl fallrapporter) Ålder 58-75år Debutålder för PD 40-65 år	20/23 öppna observationsstudier 1 randomiserad cross-overstudie där grupperna fick LCIG, LCIG +Entacapon eller LCIG+Tolcapon 2 randomiserade cross-overstudier (tabelleras separat) K: Levodopa-Carbidopa CR +	Tid i off Antonini, 2007 Baseline 266.8±101 min 12 mån 30.0±16.0 min (p<0.01) Eggert, 2008 Baseline 50%±14%	Tid i on med dyskinesi Antonini, 2007 Baseline 152.6±67.7 min 12 mån 40.7±20.1 min (p<0.01) Eggert, 2008 Baseline 17%±15%	UPDRS II Medelvärde±SD Antonini, 2007 Baseline 13.8 ±3.6 12 mån 9.7±2.9 (p<0.05) Antonini, 2008	UPDRS III Medelvärde±SD UPDRS III on Antonini, 2008 Baseline 24.6±5.2 12 mån 23.8±4.3 24 mån 24.8±6	UPDRS IV Medelvärde±SD Antonini, 2007 Baseline 9.3±3.5 12 mån 6.0±3.1 Antonini, 2008 Baseline 8.4±0.8	PDQ39 Medelvärde±SD Antonini, 2007 Förbättring för 4/8 subskalar: Rörlighet (p<0.01), ADL		Inkluderar referenserna Nyholm, 2003 och Nyholm, 2005, vilka tabelleras separat Fallrapporter ej tabellerade Pga stor heterogenitet mellan studierna, ej möjligt att rapportera sammanvägt resultat

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
			Sjukdomsduration 10-26 år	IR; konventionell oral+sc behandling I: Levodopa-Carbidopa intestinal gel (Duodopa)	6-12 mån 11%±7% (p<0.01) Meiler, 2008 >3 dagar 29% minskning Nilsson, 1998 Patienter C-I Baseline 17% 6 mån 12% Nyholm 2011, självskattning, median, spridning LCIG 15 (0-23)% LCIG+Entakapon 12 (0-50)% LCIG+Tolcapon 3 (0-26)% Puente, 2010 Baseline 9.4±2.1 timmar 18 mån 3.1±2.7 timmar (p<0.05) Raudino, 2009 Baseline 373.2 min 3 mån 192.3 min Uppföljningstidens slut 258.7 min	6-12 mån 5%±6% (p<0.01) Meiler, 2008 >3 dagar 25% minskning Nilsson, 1998 Patienter C-I Baseline 53% 6 mån 34% Nyholm, 2011, självskattning, median, spridning LCIG 13 (1-59)% LCIG+Entakapon 3 (0-87)% LCIG+Tolcapon 20 (0-80)% Puente, 2010 Baseline 9.4±2.1 timmar 18 mån 3.1±2.7 timmar (p<0.05) Raudino, 2009 Baseline 373.2 min 3 mån 192.3 min Uppföljningstidens slut 258.7 min	Baseline 12.8±2.9 12 mån 9.1±3.1 (p<0.01) 24 mån 9.4±3.9 (p<0.01) Meiler, 2008 Baseline 14.7 >3 dagar 10.8 Merola, 2011 Baseline 25.9±8.6 14 mån 18.3±7.6 (p<0.001) Puente, 2010 Baseline 14.6±4.4 18 mån 7.7 ±3.7 (p<0.05) Elia, 2012 Bättre än Apomorfingruppen (p<0.001) Honig, 2009 Baseline 19.1±14.0 6 mån 11.6±7.2 (p<0.01) Karlsborg, 2010 34% reduktion Meppelink, 2011 Tidigare PEG-grupp	Raudino, 2009 Baseline 20.1 3 mån 14.5 Slutet av uppföljning (medel 20.8 mån) 17 UPDRSIII off Raudino, 2009 Baseline 43.7 3 mån 22.7 Uppföljningstidens slut (medel 20.8 mån) 32.5 Meiler, 2008 Baseline 59.8 >3 dagar 49.8 Elia, 2012 Bättre än Apomorfingruppen (p<0.001) Honig, 2009 Baseline 19.1±14.0 6 mån 11.6±7.2 (p<0.01) Karlsborg, 2010 34% reduktion Meppelink, 2011 Tidigare PEG-grupp	12 mån 6.4±0.5 24 mån 6.6±0.9 Honig, 2009 Baseline 10.5±2.9 6 mån 4.5±2.2 (p<0.001) Merola, 2011 Baseline 8.6±4.2 14 mån 5.6±3.4 Puente, 2010 Baseline 10±2.5 18 mån 5±2 (p<0.05) Isacson, 2008 Konventionell behandling 36.5±11.3 LCIG 24.3±7.8 (p<0.01) Puente, 2010 Baseline 73.2±11.7	(p<0.01), kropps-ligt obehag (p<0.05), stigma (p<0.05) Antonini, 2008 Baseline 59.5±14.4 12 mån 46.4±14.5 (p<0.01) 24 mån 49.2±10.3 (p<0.01) Isacson, 2008 Konventionell behandling 36.5±11.3 LCIG 24.3±7.8 (p<0.01) Puente, 2010 Baseline 73.2±11.7		33 studier rapporterade AE (478 patienter, exklusive Nyholm, 2003 och Nyholm, 2005 vilka tabelleras separat) Patienter med biverkan, % (spridning) (kalkylerat från tabell 5) Gastrostomirelaterad AE 15.3% (0-44.6%) Infusionsrelaterad AE 57.3% (0-100%) Relaterat till läkemedlet-polyneuropati 3.1% (0-11.1%)

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
								Baseline 25.0 ± 15.5 6 mån 21.9 ± 11.5 Icke-PEG-grupp Baseline 31.3 ± 12.4 6 mån 22.6 ± 9.8 Merola, 2011 Baseline 45.7 ± 14.8 14 mån 29.1 ± 15.9 (p<0.001) Puente, 2010 Baseline 18 ± 8.7 18 mån 13 ± 6.8		18 mån 45.7 ± 21.7 (p<0.05) Santos-Garcia, 2012 Baseline 53.7 ± 11.9 31 mån 33.6 ± 12.8 (p<0.01) PDQ8 Honig, 2009 Differens mellan baseline utan LCIG och 6 mån - 23.4 (p<0.001)		
4	Honig 2009 [4]	Öppen observationsstudie	22 patienter med avancerad PD med motoriska fluktuationer och dyskinesier trots behandling med tabletter, rotigotinplåster och/eller apomorfinitfusion Exklusionskriterier: Atypisk parkinsonism, demens, svårigheter att hantera pumpen 3 center i Storbritannien, Tyskland, Italien 16 män, 6 kvinnor					Se ovan	Se ovan	Se ovan	NMSS total, medel $\pm$ SD Baseline 89.9 ± 56.5 6 mån 39.4 ± 33.9 (p=0.0001)	Inkluderad i referens #3 men NMSS ej rapporterat varför den tabelleras separat Signifikant skillnad för subskalorna kardiovaskulär, sömn/fatigue, uppmärksamhet/minne,

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
			Ålder, medel±SD 58.6±9.1 år Sjukdomsduration, medel±SD 15.3±5.9 år									gastrointestinal, urinvägar, övrigt
5	Pålhaugen, 2012 [5]	Öppen observationsstudie	37 patienter i s k safety sample Av dessa, 36 LCIG via nasogastrisk sond (N=1 drog tillbaka samtycke) N=9 deltog ej i uppföljning (N=5 pga avsaknad av behandlingseffekt, N=2 drog tillbaka samtycke, N=2 pga AE) 27 patienter fick PEG (16 män, 11 kvinnor) med avancerade motoriska symtom med fluktuationer trots optimerad oral behandling, konsekutivt rekryterade från kliniker i Sverige och Norge Exklusionskriterier: Andra sjukdomar som påverkar studien, oförmåga att fullfölja studien Ålder (medel±SD) 64.6±6.4 år Debutålder 52±5.8 år	Öppen observationsstudie			UPDRS II Medel±SD Baseline 15.4±5.7 0 mån 12.3±5.1 (p=0.005) 12 mån 12.2±6.8 (p=0.005)	UPDRSIII on Medel±SD Baseline 24.4±11.0 0 mån 22.0±9.7 (p=0.057) 12 mån 21.5±13.2 (p=0.205)	UPDRSIV Medel±SD Baseline 9.4±2.6 0 mån 6.5±2.7 (p<0.001) 12 mån 5.7±3.4 (p<0.001)	PDQ39 Medel±SD Baseline 33.6 Mån 0 27.1 (p=0.001) Mån 12 28.8 (p=0.126)		43 SAE, varav 27 (62.8%) bedömdes relaterade till LCIG Av 27 SAE relaterade till LCIG, 5 relaterade till gastrotomi, 7 relaterade till tekniska aspekter 2 patienter bröt studien efter mån 0 pga AE
6	Catalan, 2013 [6]	Retrospektiv observationsstudie	8 patienter som rapporterade allvarliga beteendemässiga symtom (impulskontrollstörningar/dopamin dysreguleringsyndrom) av 24 patienter med avancerad PD med motoriska fluktuationer och dyskinesier med LCIG-behandling i Madrid 7 män, 1 kvinna Ålder (medel±SD) 67.9±10.9 år	Retrospektiv observationsstudie	Tid i off %, medel±SD Baseline 40%±19.1% 25 ±9 veckor 10%±7.7%	Tid i on med dyskinesi %, medel±SD Baseline 40%+22.8% 25±9 veckor 6.2%±7.4%						Impulskontrollstörningar och dopamin dysreguleringsyndrom förbättrades Disklokation av PEG-slang för 3 patienter

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
			Sjukdomsduration (medel±SD) 13.5±4.5 år									
7	Foltynie 2013 [7]	Öppen observationsstudie	12 patienter med avancerad PD med motoriska fluktuationer trots optimerad oral behandling och sc apomorfin, som evaluerats för DBS 2 patienter tidigare DBS, 3 bedömts för hög ålder för DBS, 4 kognitiva eller psykiatriska symtom, 3 ville undvika kirurgi Queen Square, London 11 patienter fick PEG (1 avsaknad av behandlingseffekt med nasogastrisk sond) Ålder, medel 66 år Debutålder, medel 42.8 år	Öppen observationsstudie	Tid i off %, medel ±SD Baseline 29.4±13.2 Senaste uppföljning 16.7±22.2 (p=0.06)	Tid i on med dyskinesi %, medel ±SD Baseline 16.6±18.6 Senaste uppföljning 8.2±10.3 (p=0.22)				PDQ39 summat ionsindex medel±SD Baseline 49.7±10.4 3 mån 35.8±13.3 (p=0.02) Senaste uppföljning (medel 20.2 mån) 38.7±11.2 (p=0.02)		Selekterad patientpopulation Andel män och kvinnor ej rapporterat Ålder, debutålder och längd av uppföljning kalkylerade 3 av 11 patienter som fick PEG behandlades inte längre än 3 mån (2 pga AE relaterat till PEG, 1 avled – ej relaterat till LCIG) 4 av resterande 8 patienter hade återkommande lindriga besvär med PEG
8	Zibetti 2013 [8]	Öppen observationsstudie	12 patienter med PD som rekryterades konsekutivt Torino, Italien 8 män, 4 kvinnor Ålder, medel±SD 71.7±4.8 år Sjukdomsduration 16.9±4.8 år	Öppen observationsstudie	Tid i off Baseline %, medel±SD 2.2±0.7 2-4 mån 0.5±0.1 (p=0.002)		UPDRS II on Baseline Medel±SD 15.4±5.8 2-4 mån 14.3±6.1 (p=0.247) UPDRSII off Baseline 26.8±6.0 2-4 mån 21.8±7.1 (p=0.018)	UPDRS III on Baseline Medel±SD 30.7±9.0 2-4 mån 30.9±11.5 (p=0.307)	UPDRS IV Baseline Medel±SD 9.3±3.7 2-4 mån 5.2±3.2 (p=0.006)			Sömnstörning PDSS2 total %, medel±SD Baseline 34.0±13.4 2-4 mån 20.9±10.6 (p=0.005) Dagtrötthet ESS %, medel±SD Baseline 7.7±5.0 2-4mån 5.3±4.0 (p=0.033)

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
9	Olanow 2014 [9]	Randome-rad, place-bokontrollad, dubbel-blind, dubbel-dummy	71 patienter med PD med off-perioder minst 3 timmar per dag trots optimerad medicinering (Levodopa-carbidopa, dopaminagonist, plus COMT-hämmare eller MAOB-hämmare) Exklusionskriterier: Miss-tanke om atypisk parkinsonism, tidigare kirurgi pga PD, kliniskt signifi-kant medicinsk, psykia-trisk eller labmässig avvikel-se, tillstånd som skulle kunna interferera med absorption av studielä-kemedlet, kontraindikation mot intrajejunal PEG 26 centra i Tyskland, Nya Zeeland och USA LCIG-grupp N=37 (24 män, 13 kvin-nor) Ålder, medel±SD 63.7±9.5 år Sjukdomsduration, me-del±SD 10.0±4.6 år MMSE, medel±SD 28.7±1.4 Levodopa-carbidopa IR-grupp N=34 (22 män, 12 kvin-nor) Ålder, medel±SD 65.1±6.8 Sjukdomsduration, me-del±SD 11.8±5.6 år MMSE, medel±SD 28.9±1.4	K: Levodopa-carbidopa IR I: LCIG Alla patienter fick PEG Grupp 1 (N=34): Levodopa-carbi-dopa IR + pla-cebo LCIG Grupp 2 (N=37): LCIG+ Levodopa-carbi-dopa IR placebo Behandling med dopaminagonist, COMT-hämmare eller MAOB-hämmare tillåten Dosjusteringar gjordes både för aktiv och alter-nativ behandling för att upprätt-hålla blindning	Tid i off Timmar/dag Baseline, me-del±SD LCIG 6.3±1.7 Levodopa-carbidopa IR 7.0±2.1 Skillnad base-line-12 veckor, minsta kvadrat me-del±SD LCIG -4.04±0.65 Levodopa-carbidopa IR -2.14±0.66 (p=0.0015)	Tid i on med dyskinesi Timmar/dag Baseline, me-del±SD LCIG 1.0±1.6 Levodopa-carbidopa IR 1.2±1.7 Skillnad base-line-12 veckor, minsta kvadrat me-del±SD LCIG -0.11±0.52 Levodopa-carbidopa IR -0.03±0.52 (p=0.8574)	UPDRSII on Baseline, me-del±SD LCIG 11.6±6.9 Levodopa-carbidopa IR 11.8±7.0 Skillnad base-line-12 veckor, minsta kvadrat me-del±SD LCIG -1.8±1.3 Levodopa-carbidopa IR 1.3±1.3 (p=0.0086)	UPDRSIII on Baseline, me-del±SD LCIG 18.1±9.9 Levodopa-carbidopa IR 22.5±11.7 Skillnad base-line-12 veckor, minsta kvadrat me-del±SD LCIG -1.5±2.4 Levodopa-carbidopa IR -2.9±2.4 (p=0.5020)	UPDRSIV	PDQ39 summa tionsin-dex Base-line, me-del±SD LCIG 35.1±18.0 Levodo-pa-carbi-dopa IR 38.6±17.9 Skillnad base-line-12 veckor, minsta kvadrat me-del±SD LCIG -10.9±3.3 Levodo-pa-carbi-dopa IR -3.9±3.2 (p=0.0155)		AEs ej rapporte-rat 35 av 37 patien-ter (94.6%) i LCIG-gruppen rappor-terade AE 34 av 34 patien-ter i Levodopa-carbidopagrup-pen rappor-te-rade AE De flesta AE rela-terade till PEG-procedur eller pump, milda-måttliga, inträ-fade första veckan efter PEG-insättning, gick i regress 63 patienter (89%) hade AE relaterade till PEG och pump (dislokation av slang, komplikationer till gastrojeju-nostomi och stoma, pump-dysfunktion, pneumoperito-neum) 1 patient i LCIG-gruppen och 3 patienter i Levodopa-carbi-dopagruppen hade symtom som vid polyneu-ropati Studien ej desig-nad för att

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
			2 av 37 patienter i LCIG-gruppen avbröt studien (1 pga AE (psykos), 1 pga följde ej protokollet) 3 av 34 patienter i Levodopa-carbidopa IR-gruppen avbröt studien (2 pga AE relaterat till PEG, 1 pga avsaknad av behandlingseffekt)									studera effekt avseende dyskinesier
10	Antonini 2015 [10]	Öppen observationsstudie i rutin-sjukvård	172 patienter med avancerad PD och motoriska komplikationer (off-perioder och dyskinesier) 75 centra i 18 länder 76 män, 96 kvinnor Ålder, medel±SD 66.5±9.3 Sjukdomsduration, medel±SD 12.6±6.6 år HY, medel±SD 2.8±0.5 Demens, N (%) 20 (11.7%) 159 patienter som fick nasogastrisk sond eller PEG inkluderade i safety analys	Öppen observationsstudie	Tid i off Timmar/dag, medel±SD Baseline 7.1±3.5 Skillnad baseline-12 mån (N=46) -4.7±3.4 (p<0.0001)	Tid i on med dyskinesi Timmar/dag, medel±SD Baseline 5.2±4.5 Skillnad baseline-12 mån (N=47) -1.7±5.0 (p=0.0228)	UPDRS II on Medel±SD Baseline 16.2±10.7 Skillnad baseline-12 mån (N=56), -3.1±8.7 (p=0.0107)	UPDRS III Medel±SD Baseline 26.5±12.3 Skillnad baseline-12 mån (N=74) -3.3±11.0 (p=0.0128)	UPDRS IV	PDQ8 Medel±SD Baseline 48.6±19.0 Skillnad baseline-12 mån (N=50) -8.6±22.6 (p=0.01)	NMSS total Medel±SD Baseline 75.3±42.2 Skillnad baseline-12 mån (N=59) -22.2±50.6 (p=0.0014)	24 av 172 patienter (13.9%) avbröt studien, 8 under perioden med nasogastrisk sond, 14 under perioden fram till 6 mån, och ytterligare 2 fram till 12 mån Orsaker till avbrytande: N=15 AEs N=5 tillbakadragande av samtycke N=4 avsaknad av effekt N=33 (19.2%) kunde ej följas upp (lost to followup), orsaker ej beskrivna Resultat för dag 1 och 6 mån ej tabellerade 75 av 159 (47.2%) patienter rapporterade AE 37 av 75 (49.3%) patienter rapporterade allvarliga AE

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
11	Fernandez 2015 [11]	Öppen prospektiv observationsstudie	354 patienter med avancerad PD med motoriska fluktuationer trots optimerad standardbehandling, minimum 3 timmars off-tid Flera centra i USA och Europa Ålder (medel ±SD) 64.1±9.1 år 202 män, 152 kvinnor Sjukdomsduration (medel±SD) 12.5±5.5 år 94 patienter (27%) levodopa monoterapi, resterande 2 eller flera parkinsonmediciner, inklusive levodopa för alla 324 patienter fullföljde nasogastrisk fas, 272 patienter fullföljde uppföljning vecka 54 Av 30 patienter som avbröt studien under nasogastrisk fas, 12 pga drog tillbaka samtycke, 7 pga följde ej protokollet, 5 pga AE, 5 pga avsaknad av effekt, 1 administrativ orsak Av 52 patienter som avbröt efter nasogastrisk fas, 22 pga AE (varav procedurrelaterat eller pumprelaterat för 8 patienter), 13 pga administrativ orsak, 13 drog tillbaka samtycke, 2 pga avsaknad av effekt, 2 pga protokollet ej följdes	Öppen prospektiv observationsstudie	Tid i off Timmar/dag, medel±SD Baseline 6.75±2.35 12 mån- 2.32±2.05 Skillnad - 4.4±2.9 (p=0.001)	Tid i on med dyskinesi Timmar/dag, medel±SD Baseline 1.61±2.03 12 mån 1.24±2.10 Skillnad -0.4±2.8 (p=0.023)	UPDRS II medel±SD Baseline 17.4±6.6 Skillnad 12 mån -4.4±6.6	UPDRS III on medel±SD Baseline 28.8±13.7 Skillnad endast rapporterat i figur	UPDRS IV medel±SD Baseline 3.7±2.4 Skillnad endast rapporterat i figur	PDQ39 summat ionsindex medel±SD Baseline 42.8±15.1 Skillnad 12 mån - 6.9±14.1 (p<0.001)		8 patienter avbröt LCIG pga AE Reduktion av tid i off och tid i on med dyskinesi överlag lika stor vid 4 veckors uppföljning som efter 12 mån Under nasogast-risk fas, AE för 166 patienter (46.9%), vanligaste sömnsvårigheter (7.9%), komplikation till insättning av sond (7.3%), orofaryngeal smärta (6.5%) Under PEG-fas, AE för 298 patienter (92.0%), vanligaste komplikation till insättning av PEG (34.9%), buksmärta (31.2%), smärta vid procedur (20.7%) De flesta AE var milda till måttliga och inträffade under de första veckorna efter PEG-insättning SAE för 105 patienter (32.4%), vanligaste komplikationer till PEG-insättning (6.5%), buksmärta

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
												(3.1%), peritonit (2.8%) polyneuropati (2.8%) Procedurrelaterad/pumprelaterad AE för 68.5%, komplikation till insättning av sond/PEG 33.6%, buksmärtor 26.5%, smärta vid ingrepp 20.4%, granulationsvävnad 15.5%, postop sårinfektion 15.1%, erytem kring incision 12.7%, reaktion kring incisionsställe 9.3%, vätskning ur stoma 7.7%, smärta vid incisionsställe 6.2%, pneumoperitoneum 5.9% Aspirationsrelaterade AEs 14.8% Polyneuropati 6.8%, varav polyneuropati 3.1% (ledde till avbrytande för 1 patient), perifer sensorisk polyneuropati 0.9%, Guillan-Barre-liknande neuropati 0.6%, mononeuropati 0.6%, neuralgi 0.6%, perifer neuropati 0.6%, perifer sensorimotorisk neuropati 0.6%

#	Författare, år	Studie-design	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Tid i off (tid i on utan dyskinesi) –	Tid i on med dyskinesi –	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	PDQ39, PDQ8 –	NMSS –	Kommentar
12	Martinez-Martin, 2015 [12]	Öppen prospektiv observationsstudie	87 patienter konsekutivt rekryterade bland patienter selekterade för apomorfin eller LCIG efter diskussion i rutinsjukvård gällande passande eventuell avancerad behandling, inklusive DBS och patientens informerade val Inklusionskriterier: God levodoparespons, ej demens, optimal behandling med tabletter eller plåster Flera europeiska centra LCIG-grupp N=44 (56.8% män) Ålder, medel±SD 62.7±9.1 år Sjukdomsduration, medel±SD 16.1±6.7 år Apomorfin-grupp N=43 (48.8% män) Ålder, medel±SD 62.3±10.6 år Sjukdomsduration, medel±SD 14±4.5 år	Grupp 1: LCIG Grupp 2: Apomorfin-infusion				UPDRS III medel±SD LCIG Baseline 27.29±12.28 6 mån 15.07±10.37 p<0.0001 Apomorfin Baseline 30.79±10.40 6 mån 17.46±8.08 p<0.0001 Skillnad LCIG/Apomorfin 6 mån p=0.88	UPDRS IV medel±SD LCIG Baseline 9.93±3.29 6 mån 4.36±3.07 p<0.0001 Apomorfin Baseline 10.02±4.68 6 mån 5.93±3.35 p<0.0001 Skillnad LCIG/Apomorfin 6 mån p=0.15	PDQ39 summary index medel±SD LCIG Baseline 48.58±14.62 6 mån 31.96±14.89 p<0.0001 Apomorfin Baseline 82.37±48.54 6 mån 56.21±32.21 p<0.0007 Skillnad LCIG/Apomorfin 6 mån p=0.37 Skillnad LCIG/Apomorfin 6 mån p=0.66	NMSS medel±SD LCIG Baseline 90.95±45.00 6 mån 53.66±38.67 p<0.0001 Apomorfin Baseline 82.37±48.54 6 mån 56.21±32.21 p<0.0007 Skillnad LCIG/Apomorfin 6 mån p=0.37	Komplikationer relaterade till PEG eller pump rapporterades för 87% (ej nödvändigtvis kopplat till AE) Skillnad för UPDRSIII kalkylerad Signifikant skillnad till fördel för LCIG jämfört med Apomorfin vid 6 mån för NMSS subskalor sömn/fatigue, gastrointestinala symtom, urin-vägssymtom, sexuell funktion Signifikant skillnad till fördel för Apomorfin vid 6 mån för NMSS subskala humör/apati AEs i Apomorfingruppen: lokala symtom (oklar N), långvarigt illamående (N=3), allvarlig somnolens (N=3), ICD (N=4) AEs i LCIG-gruppen: Irritation vid stoma (N=8), uppsvälld buk (N=7), dislokation av slang (N=9), peritonit (N=1)

UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Tid i off	71 (1) referens #9 36 (2) referens #1,2	4.86 timmar/dag (#9)	1.91 timmar/dag reduktion (95% KI - 3.05, -0.76, p=0.0015) (#9) 13-17% reduktion av skattningar/dag (#1,2)	39 procent riskreduktion (#9) 52-90 procent riskreduktion (#1,2)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och risk för publikationsbias.	Endast 1 placebokontrollerad dubbelblind studie (referens #9); referenser # 1,2 ej blindade avseende prövare och studiedeltagare, ej placebokontrollerade Heterogenitet med större riskreduktion i icke blindade studier (referens #1, 2)
Tid i on med dyskinesi	71 (1) referens #9 36 (2) referens #1,2	1.17 timmar/dag (#9)	0.08 timmar/dag reduktion (95% KI - 0.98, 0.82, p=0.8574) (#9) 6% reduktion av skattningar /dag (p-värde e rapporterat) – 1.2% ökning (p=1) (#1,2)	7 procent riskreduktion (#9) 43 procent riskreduktion-19 procent riskökning (#1,2)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse, precision och risk för publikationsbias.	Referens #9 ej designad för att utvärdera effekten på dyskinesi (patienterna selekterades för hög andel tid i off) Endast 1 placebokontrollerad dubbelblind studie (referens #9); referenser # 1,2 ej blindade avseende prövare och studiedeltagare, ej placebokontrollerade
UPDRS II	71 (1) referens #9 24 (1) referens #2	13.1 poäng (#9)	3.0 poängs reduktion (95% KI 0.8, 5.3, p=0.0086) (#9) 3 poängs reduktion p<0.01 (#2)	24 procent riskreduktion (#9) 21 procent riskreduktion (#2)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, och risk för publikationsbias.	Endast 1 placebokontrollerad dubbelblind studie (referens #9); referens #2 ej blindad avseende prövare och studiedeltagare, ej placebokontrollerad
UPDRS III	71 (1) referens #9 24 (1) referens #2	19.5 poäng (#9)	1.4 poängs ökning (95% KI -2.8, 5.6, p=0.5020) (#9) 8 poängs reduktion (p=0.06) (#2)	7 procent riskökning (#9) 36 procent riskreduktion (#2)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse, precision och risk för publikationsbias	Endast 1 placebokontrollerad dubbelblind studie (referens #9); referens #2 ej blindad avseende prövare och studiedeltagare, ej placebokontrollerad
UPDRS IV	36 (2) referens #1,2		1.5-3 poängs reduktion (p=0.02, #2) (#1,2)	18-40 procents riskreduktion (#1,2)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, precision och risk för publikationsbias	Endast små, ej blindade, ej placebokontrollerade studier
PDQ39 summationsindex	71 (1) referens #9 24 (1) referens #2	34.7 poäng (#9)	7 poängs reduktion (95% KI 1.4, 12.6, p=0.0155) (#9)	20 procents riskreduktion (#9)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studiekvalitet, överförbarhet och risk för publikationsbias	Endast 1 placebokontrollerad dubbelblind studie (referens #9); referens #2 ej blindad avseende prövare och studiedeltagare, ej placebokontrollerad

			10 poängs reduktion ($p < 0.01$) (#2)	29 procents riskreduktion (#2)			
NMSS	238 (3) referens #4,10, 12		22-56 poängs reduktion ($p = 0.0001$, referens #4; $p = 0.0014$, referens #10, $p < 0.0001$ referens#12) (#4,10,12)	29-62 procents riskreduktion (#4,10,12)	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och överensstämmelse.	Endast öppna observationsstudier utan kontrollgrupp Stort bortfall i referens #10. Heterogenitet avseende effektstorlek

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-29

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Duodopa pump (PD rad 24)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"carbidopa, levodopa drug combination" [Supplementary Concept] OR "Carbidopa"[Mesh] OR "Levodopa"[Mesh] OR "Drug Combinations"[Mesh:NoExp]
5.	FT	duodopa[tiab] OR LCIG[tiab] OR Levodopa- Carbidopa[tiab] OR Levodopa/Carbidopa[tiab] OR L-dopa-infusion[tiab] OR levodopa/carbidopa intestinal gel[tiab] OR levodopa-carbidopa intestinal gel[tiab] OR duodopa[ot] OR LCIG[ot] OR Levodopa-Carbidopa[ot] OR Levodopa/Carbidopa[ot] OR L-dopa-infusion[ot] OR levodopa/carbidopa intestinal gel[ot] OR levodopa- carbidopa intestinal gel[ot]
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	"Infusion Pumps"[Mesh]
8.	FT	pump*[tiab] OR intraduodenal[tiab] OR pump*[ot] OR intraduodenal[ot]
9.		7. OR 8.
10.		3. AND 6. AND 9.
11.		10. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
12.		11. AND Filters: Humans
13.	SB	11. NOT medline[sb]
14.		12. OR 13.

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-01-30

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Duodopa pump (PD rad 24)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Carbidopa] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Levodopa] explode all trees

6. MeSH MeSH descriptor: [Drug Combinations] this term only
 7. FT/TI, AB, KW duodopa or LCIG or "Levodopa-Carbidopa" or "Levodopa/Carbidopa" or "L-dopa-infusion" or "levodopa/carbidopa intestinal gel" or "levodopa-carbidopa intestinal gel":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 8. 4. OR 5. OR 6. OR 7.
 9. "Infusion Pumps"[Mesh]
 10. pump* or intraduodenal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 11. 9. OR 10.
 12. 3. AND 8. AND 11.
-

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består. Beskrivning av tillstånd och åtgärd har delvis reviderats.

Rad: PD25

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling, otillfredsställande effekt

Åtgärd: Behandling med djupelektrodstimulering (DBS)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med djupelektrodstimulering (DBS) till personer med Parkinsons sjukdom och otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har mycket stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. Åtgärden är kostnadsbesparande jämfört med fortsatt tablettbehandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tablettbehandling med levodopa har oftast god effekt mot Parkinsons sjukdom i början av sjukdomen, men kan kompliceras av en instabil effekt av perorala mediciner vilket leder till att många patienter med tiden utvecklar motoriska fluktuationer, så kallade on- eller off-perioder, och överrörlighet (dyskinesier). Dessa komplikationer återfinns efter fem års behandling hos ca hälften av patienterna. Dessa symtom kan kopplas till fluktuerande nivåer av dopamin i hjärnan, till följd av levodopas korta halveringstid och varierande absorption i tunntarmen.

För patienter med Parkinsons sjukdom i komplikationsfas har intervention med implantation av elektrodsystem för djup hjärnstimulering (DBS) testats och jämförts med sedvanlig läkemedelsterapi. Genomförda studier har haft mindre olikheter, beträffande dels svårighetsgrad av sjukdomen, dels längden på jämförelseperioden, dels val av implantationsmål (två målområden redovisas, dels nucleus subthalamicus, STN, dels globus pallidus internus, GPi). Implantation sker i form av operativt ingrepp, då stimuleringsystem inopereras under noga kontrollerade former, med efterföljande kontinuerlig stimulering framgent. I det följande redovisas resultaten med STN-DBS, som är den bäst dokumenterade metoden.

Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) som består av fyra delar

- I) humör- och tankemässiga funktioner

- II) vardagliga funktioner
- III) motoriska funktioner och
- IV) motoriska symtomfluktuationer vid medicinering.

Ikke-motoriska symtom skattas med non-motor symptom scale (NMSS) och livskvalitet skattas med PDQ 8 eller PDQ 39.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer trots behandling med L-dopa ger DBS jämfört med konventionell läkemedelsterapi

- 3,3 timmar mer tid i "on" utan dyskinesi (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 1,77 poängs förbättring på UPDRS (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 7,39 poängs förbättring på UPDRS II score i "off" (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 4,36 poängs förbättring på UPDRS III score i "on" (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 15,20 poängs förbättring på UPDRS III score i "off" (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- 7,43 poängs förbättring på PDQ 39 (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är relevant för tillståndet och har påvisad varaktighet under minst de två år som den längsta studien följde. Utifrån icke randomiserade långtidsuppföljningar bedöms effekten kvarstå under betydligt längre tid.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Intrakraniella blödningar och stimuleringsrelaterade bieffekter redovisas i de ingående randomiserade studierna. Till de vanligare biverkningarna och komplikationerna hör: balansstörning, depression, dysartri, dyskinesier, freezing, smärta och viktförändring.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 1 studie, som utgör en systematisk översikt baserad på 6 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 790 personer för tid i "on" utan dyskinesi, 641–1 041 personer för effekt på UPDRS och 980 personer för effekt på PDQ 39.

I interventionsgruppen har patienterna erhållit DBS i kombination med läkemedelsterapi och i kontrollgruppen enbart läkemedelsterapi. I endast en delstudie har såväl kontrollgrupp som behandlingsgrupp erhållit operation med implantation av DBS-system och för kontrollgruppens del var systemet

initialt passivt (strömlöst), men i gengäld har systemen i kontrollgruppen startats efter en kortare jämförelseperiod (3 månader) än i de övriga studierna.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Evidens för effekt på icke-motoriska symtom är svag.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har bedömt den hälsoekonomiska effekten för detta tillstånd och åtgärdspar. Hälsoekonomiska beräkningar visar att DBS både är mer effektivt och mindre kostsamt än optimerad tablettbehandling. Se separat hälsoekonomisk bilaga.

Referenser

1. Perestelo-Perez, L, Rivero-Santana, A, Perez-Ramos, J, Serrano-Perez, P, Panetta, J, Hilarion, P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of neurology. 2014; 261(11):2051-60.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – Tid i "off" (tid i "on" utan dyskinesi)	Effektmått B – Tid i "on med dyskinesi"	Effektmått C – UPDRS II (on/off), UPDRS III (on/off), UPDRS IV	Effektmått D – PDQ-39, PDQ-8	Effektmått E – Non-motor Symptom Scale, NMSS	Kommentar
[1]	Perestelo-Perez, L., et al 2014	SÖ inkl. 6 RCT	Parkinsons sjukdom, komplikationsfas, åldersgränser olika (lägsta respektive högsta redovisade ålder 36 respektive 83 år) (genomsnitt 58,6 år), 1184 patienter	K: Medikamentell behandling I: DBS + Medikamentell behandling	Tid i off: uppgift saknas Tid i "on" utan dyskinesi: WMD: 3.25 (1.78;4.71) SMD: 0.71 (0.28;1.14)	Uppgift saknas	UPDRS II(on): WMD: 1.77 (0.11; 3.44) SMD: 0.33 (0.01; 0.66) UPDRS II(off): WMD: 7.39 (5.65; 9.12) SMD: 1.05 (0.88;1.21) UPDRS III(on): WMD: 4.36 (2.80; 5.92) SMD: 0.53 (0.30, 0.76) UPDRS III(off): WMD: 15.20 (12.23;18.18) SMD: 1.25 (1.14;1.56)	PDQ-39: WMD: 7.43 (5.61; 9.26) SMD: 0.62 (0.44; 0.81) PDQ-8: Uppgift saknas	Uppgift saknas	5 studier endast implantationsmål i STN, 1 randomiserar mellan STN och GPi (60 respektive 61 patienter)(utan skillnad)

UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale

NMSS – Non-Motor Symptom assessment scale

PDQ= Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39 and PDQ-8)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Tid i "off" (tid i "on" utan dyskinesi)	719 (4), 1	2.5 – 10.5 timmar	--3.3 timmar	-45 %	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studie-kvalitet, överförbarhet och överensstämmelse.	Studierna är oblandade (det går inte att blinda för patienten om den har blivit opererad med DBS eller inte) Studierna har lite olika begränsningar i ålder och svårighetsgrad på sjukdomen, men detta motsvarar verkligheten. Pga olika grad av sjukdomsutveckling vid

							start är absoluta värden olika, fr a i en studie, men effekten likartad.
B – Tid i "on med dyskinesi	-		Uppgifter saknas				Uppgifter saknas
C – UPDRS II (on/off), UPDRS III (on/off), UPDRS IV	UPDRS II on; 1041 (6) UPDRS II off: 641 (4) UPDRS III on: 1018 (5) UPDRS III off: 1001 (5)		UPDRS II on; 1,77 UPDRS II off: 7,39 UPDRS III on: 4,36 UPDRS III off: 15,20		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studie-kvalitet och överensstämmelse.	Studierna är obblindade (det går inte att blinda för patienten om den har blivit opererad med DBS eller inte). Pga olika grad av sjukdomsutveckling vid start är absoluta värden olika, fr a i en studie, men effekten likartad.
D – PDQ-39, PDQ-8	980 (5), 1		7,43 skalsteg		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Vissa brister i studie-kvalitet och överensstämmelse.	Studierna är obblindade (det går inte att blinda för patienten om den har blivit opererad med DBS eller inte). Pga olika grad av sjukdomsutveckling vid start är absoluta värden olika, fr a i en studie, men effekten likartad.
E – Non-motor Symptom Scale, NMSS	-	-	Uppgifter saknas	-	-	-	Uppgifter saknas

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-19
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Djupelektrodstimulering (rad 25D, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease/therapy"[Majr]
2.	FT/TIAB, OT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinson's[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Dyskinesias/therapy"[Majr]
5.	FT/TI, TIAB	motor*[ti] OR motor complicat*[tiab] OR motor fluct*[tiab] OR motor symptom*[tiab] OR dyskin*[tiab]
6.		4 OR 5
7.	MeSH	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]
8.	FT/TI, TIAB	DBS[ti] OR deep brain[tiab] OR deep brain[ot] OR (stimulat*[ti] OR electric*[ti]) AND (subthalam*[ti] OR pallid*[ti] OR thalam*[ti])
9.		7 OR 8
10.		3 AND 6 AND 9 Filters: Publication date from 1990/01/01
11.	MeSH, FT/TI	("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (randomized[ti] OR randomised[ti])
12.		10 Filters: Systematic Reviews; English
13.		10 AND 11 Filters: English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
FT = Fritextterm/er
tiab = sökning i titel- och abstractfälten
ti = sökning i titelfältet
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-19
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Djupelektrodstimulering (rad 25D, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinson's:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Dyskinesias] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
5.	FT/TI, AB, KW	motor*:ti or motor next complicat* or motor next fluct* or motor next symptom* or dyskin*:ti,ab,kw

6. 4 OR 5
7. MeSH MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees
8. MeSH MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees
9. FT/TI, AB, KW DBS or ((stimulat* or electric*) and (subthalam* or pallid* or thalam*)):ti or "deep brain" or "deep brain":ti,ab,kw
10. 7 OR 8 OR 9
11. 3 AND 6 AND 10

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD26

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, mycket svår tremor, resistent mot farmakologisk behandling

Åtgärd: Behandling med djupelektrodstimulering (DBS)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med djupelektrodstimulering (DBS) till personer med Parkinsons sjukdom och mycket svår tremor, resistent mot farmakologisk behandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten på tremor är stor och långvarig, men det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tablettbehandling med levodopa har oftast god effekt mot Parkinsons sjukdom i början av sjukdomen, men kan kompliceras av en instabil effekt av perorala mediciner, vilket leder till att många patienter med tiden utvecklar motoriska fluktuationer. Dessa komplikationer återfinns efter 5 års behandling hos cirka hälften av patienterna. Dessa symtom kan kopplas till fluktuerande nivåer av dopamin i hjärnan, till följd av levodopas korta halveringstid och varierande absorption i tunntarmen.

Redan före den moderna eran med L-dopa-behandling av Parkinson utgjorde neurokirurgiska lesioner i basala motoriska kärnområden en ofta utnyttjad behandling för parkinsonsymtomet tremor. Sedan början av 90-talet har, i alltmer ökande frekvens, de irreversibla lesionerna kommit att bytas ut mot intervention med implantation av elektrodsystem för djup hjärnstimulering (DBS). Genomförda studier har till största delen utgjorts av fallserier, men det föreligger en randomiserad studie där effekten av DBS jämförts med lesion, och en studie där effekten kontrollerats med hjälp av randomiserad dubbelblindad utvärdering (med stimuleringen av eller på). Vid jämförelsen med tidigare behandlingsupplägg (lesion) och DBS bedömdes effekten marginellt bättre och riskbilden betydligt bättre, varför DBS rekommenderades. Vid effektjämförelsen påvisades en påtaglig behandlingseffekt (70 procent reduktion), men studien utgör inte en sann randomiserad kontrollerad studie.

Implantation sker i form av kirurgiskt ingrepp, då stimuleringssystem inopereras under noga kontrollerade former, med efterföljande kontinuerlig

stimulering framgent. Patientens symtombild kan skattas med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med mycket svår tremor, resistent mot farmakologisk behandling, ger DBS

- 5 procent mer förbättring av tremor mätt med UPDRS III jämfört med tidigare gällande behandlingsupplägg med lesioner (samt bättre biverkningsprofil) (begränsat vetenskapligt underlag)
- 70 procents förbättring på UPDRS III av stimulering (delskala 20: mått på tremor vid vila och delskala 21: mått på postural handtremor) jämfört med avstängd stimulering (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten är relevant för tillståndet och har påvisad varaktighet under minst de 6–7 år som den längsta studien följde.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Intrakraniella blödningar och stimuleringsrelaterade bieffekter redovisas i de ingående randomiserade studierna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två studier [1, 2] som slutsatserna baseras på. I interventionsgruppen har patienterna erhållit åtgärden och i kontrollgruppen antingen intrakraniell lesion eller avstängd stimulering.

Saknas någon information i studierna?

Effektbeskrivning är begränsad och inte helt jämförbar. Svårighetsgrad av bieffekter är svår att jämföra.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Schuurman, PR, Bosch, DA, Merkus, MP, Speelman, JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23(8):1146-53.
2. Rehncrona, S, Johnels, B, Widner, H, Tornqvist, AL, Hariz, M, Sydow, O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2003; 18(2):163-70.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effektmått A – Tremor intensitet enligt UPDRS III	Effektmått B – UPDRS II	Effektmått C – S&E	Effektmått D – PDQ-39, PDQ-8	Effektmått E –	Kommentar
[1]	Schurman P.R., et al 2008	RCT	68 tremorpatienter, varav 45 med PD (lägsta respektive högsta redovisas inte; genomsnitt 68 år för PD-patienter),	K: Lesion (thalamotomi) I: DBS	Total UPDRS III K: 20.6 (SD 11.2) (6 mån); 25.6 (SD 12.6) (2 år); 31.5 (SD 17.1) (5 år) I: 19.0 (SD 11.3) (6 mån); 24.8 (SD 11.7) (2 år); 30.0 (SD 14.7) (5 år)	Uppgift saknas	K: 11 komplikationer vid 6 mån, 9 vid 2 år och 5 vid 5 år I: 2 komplikationer vid 6, 2 vid 2 år och ingen vid 5 år (inkluderar kognitiv svikt, dysartri, hypestesi, gång/balansstörning, ataxi och ett dödsfall) (härutöver utrustningsrelaterad dysfunktion såsom elektrodfraktur, kabelfraktur, huderosion hos sammanlagt 6 patienter)	Uppgift saknas	FAI (Frenchay activities index) redovisas i publikationen: K: 34.7 (6 mån), 30.7 (2 år) och 25.0 (5 år) I: 39.1 (6 mån), 34.8 (2 år) och 32.0 (5 år)	Randomisering mellan lesion (som vid studiens start utgjorde standardbehandling) och DBS.
[2]	Rehncröna S., et al 2002	Randomiserad effektutvärdering	25 patienter med medicamentellt behandlingsrefraktär parkinsonstremor som erhållit DBS utvärderades dubbelblindat 2 respektive 6-7 år efter implantation	K: DBS avstängd I: DBS påslagen	UPDRS III 20+21 median: K: 9 (2 år); 5.5 (6-7 år) I: 2 (2 år), 2.5 (6-7 år)	Uppgift saknas	(1 elektrodfraktur, som ledde till reoperation. 1 patient upplevde obehagliga parestesier av stimuleringen)	Uppgift saknas		Endast randomiserad dubbelblindad behandlingsutvärdering

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A - UPDRS III	45 (1), 1	20.6 – 30.0	-1	-5 %	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och bristande precision	Studien är oblandad och jämför med tidigare praxis, inte med endast medikamentell behandling
A - UPDRS III, 20+21	25 (1), 2	5.5 - 9	5	70 %	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och bristande precision	Studien berör endast effektkontroll, ingen randomisering beträffande ursprunglig åtgärd
B - UPDRS II	-		Uppgifter saknas	-	-	-	Uppgifter saknas
C - S & E	45 (1), 1	5-11 komplikationer	Svårberäknad jämförelse, då komplikationer kan ha olika svårighetsgrad	Svårberäknad jämförelse, då komplikationer kan ha olika svårighetsgrad	-	-	
D – PDQ-39, PDQ-8	-		Uppgifter saknas		-	-	Uppgifter saknas

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-19
Ämne: Parkinsons sjukdom med tremor resistent mot farmakologisk behandling – Djupelektrodstimulering (rad 26, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease/therapy"[Majr]
	FT/TIAB, OT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson´s[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinson´s[ot] 1 OR 2
	MeSH	"Tremor/therapy"[Majr]
	FT/ TIAB	tremor[tiab] 4 OR 5
	MeSH	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]
	FT/TI, TIAB	DBS[ti] OR deep brain[tiab] OR deep brain[ot] OR ((stimulat*[ti] OR electric*[ti]) AND (subthalam*[ti] OR pallid*[ti] OR thalam*[ti])) 7 OR 8 3 AND 6 AND 9
	MeSH, FT/TI	((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (randomized[ti] OR randomised[ti])) 10 Filters: Systematic Reviews, English 10 AND 11 Filters: English
	FT/TI	tremor[ti] 3 AND (4 OR 14) AND 9 Filters: English

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-19
Ämne: Parkinsons sjukdom med tremor resistent mot farmakologisk behandling – Djupelektrodstimulering (rad 26, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinson´s:ti,ab,kw 1 OR 2
	MeSH	MeSH descriptor: [Tremor] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
	FT/TI, AB, KW	tremor:ti 4 OR 5
	MeSH	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees

MeSH MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] ex-
plode all trees
FT/TI, AB, DBS or ((stimulat* or electric*) and (subthalam* or
KW pallid* or thalam*)):ti or "deep brain" or "deep
 brain":ti,ab,kw
 7 OR 8 OR 9
 3 AND 6 AND 10

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD27

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling, otillfredsställande effekt

Åtgärd: Behandlingskonferens inför beslut om avancerad Parkinsonbehandling

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandlingskonferens inför beslut om avancerad Parkinsonbehandling till personer med Parkinsons sjukdom och otillfredsställande effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling.

Motivering till rekommendation

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

Kommentar: Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

När Parkinsons sjukdom manifesterar sig genom svåra motoriska fluktuationer kan patienten få god lindring av avancerade behandlingar. Alla dessa behandlingar kan vara mycket effektiva. Samtidigt är de förenade med risker, obehag och höga kostnader. Effekten av behandlingarna är också beroende av den enskilda patientens symtomprofil. Därför är valet av behandling en central aspekt när det gäller avancerade behandlingar.

DBS har använts i klinisk praxis sedan mitten av 90-talet i Sverige. Metoden kan ge mycket stor symtomlindring, men kan bara erbjudas i samarbete med en neurokirurgisk klinik. Det finns stöd för att även pumpbehandlingarna kan ge mycket stor symtomlindring.

Användningen av avancerad parkinsonbehandling varierar över landet. Det är sannolikt att fler patienter än dem som hittills har behandlats skulle ha nytta av avancerad behandling. Men det kan också finnas överbehandling. För att öka precisionen i behandlingsvalet bör beslut om avancerad parkinsonbehandling tas efter en behandlingskonferens där personer med kunskap och erfarenhet av alla tre metoderna medverkar. Detta för att säkerställa att patienter med svåra motoriska fluktuationer får tillgång till avancerad be-

handling, och för att säkerställa ett adekvat resursutnyttjande genom att rätt patient får rätt behandling. Många faktorer kan påverka behandlingsvalet, exempelvis ålder, förekomst av andra sjukdomar, eventuella strukturella förändringar i hjärnan eller buken som kan försvåra operation, kognitiva och psykiatriska symtom, typen av motoriska svårigheter och sociala faktorer som kan påverka möjligheten att sköta behandlingen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med otillräcklig effekt av oral, transdermal eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling möjliggör bedömning av ett multidisciplinärt team med specialinriktning på rörelsestörningssjukdomar det behandlingsval som ger störst patientnytta.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag till evidensgraderade slutsatser avseende bedömning av avancerade terapier vid Parkinsons sjukdom.

Det finns en dokumenterad samsyn bland Sveriges (och Danmarks och Norges) neurologer med spetskompetens inom rörelsestörningssjukdomar, som även stöds av internationella experter, att dessa komplexa frågeställningar bör handläggas av ett multidisciplinärt rörelsestörningsteam med neurologer med särskild kompetens och erfarenhet av de aktuella behandlingarna [1].

Svenska, danska och norska specialistföreningarna (Scandmodis) har i tre konsensusdokument enats om att patienter med Parkinsons sjukdom i avancerat stadium ska remitteras till enhet för rörelsestörningssjukdomar för en förutsättningslös bedömning gällande de avancerade behandlingsmöjligheterna [2–4].

Swemodis skriver i sina riktlinjer att en remiss bör avgå till specialiserade motorikteam, vanligen på universitetssjukhusen, för bedömning och ställningstagande till justering eller optimering av peroral terapi, omläggning till mer avancerade behandlingar med intrajejunal infusionsbehandling med levodopa-karbidopagel alternativt subkutan infusion av apomorfin med pump, eller kontinuerlig högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (DBS) [5].

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av Parkinsons sjukdom har tagit ställning till följande påstående:

Vid Parkinsons sjukdom med otillräcklig effekt av oral, transdermal eller intermittant subkutan läkemedelsbehandling möjliggör bedömning av ett multidisciplinärt av team med specialinriktning på rörelsestörningssjukdomar ett behandlingsval som ger störst patientnytta.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Volkmann, J, Albanese, A, Antonini, A, Chaudhuri, KR, Clarke, CE, de Bie, RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *Journal of neurology*. 2013; 260(11):2701-14.
2. A Scandinavia Movement Disorder Society, S. Treatment with Deep Brain Stimulation in patients with Parkinson's disease. A Scandinavia Movement Disorder Society, ScandModis, consensus document. 2013; March 2013. www.scandmodis.org.
3. A Scandinavia Movement Disorder Society, S. Treatment with Duodopa in patients with Parkinson's disease. A Scandinavia Movement Disorder Society, ScandModis, consensus document. 2013; March 2013. www.scandmodis.org.
4. A Scandinavia Movement Disorder Society, S. Treatment with Apomorphine in patients with Parkinson's disease. A Scandinavia Movement Disorder Society, ScandModis, consensus document. 2013; March 2013. www.scandmodis.org.
5. SWEMODIS. Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom. A Scandinavia Movement Disorder Society, ScandModis, consensus document. 2013; March 2013. www.scandmodis.org:Sid. 26. .

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-19

Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Djupelektrostimulering (rad 25D = rad 27), NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr Termtyp *) Söktermer

- | | | |
|----|-------------|---|
| 1. | MeSH | "Parkinson Disease/therapy"[Majr] |
| 2. | FT/TIAB, OT | parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab]
OR parkinsons[tiab] OR parkinson's[tiab] OR |

3.		parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinson's[ot] 1 OR 2
4.	MeSH	"Dyskinesias/therapy"[Majr]
5.	FT/TI, TIAB	motor*[ti] OR motor complicat*[tiab] OR motor fluct*[tiab] OR motor symptom*[tiab] OR dyskin*[tiab] 4 OR 5
6.		4 OR 5
7.	MeSH	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]
8.	FT/TI, TIAB	DBS[ti] OR deep brain[tiab] OR deep brain[ot] OR ((stimulat*[ti] OR electric*[ti]) AND (subthalam*[ti] OR pallid*[ti] OR thalam*[ti]))
9.		7 OR 8
10.		3 AND 6 AND 9 AND Filters: Publication date from 1990/01/01
11.	MeSH, FT/TI	("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (randomized[ti] OR randomised[ti]))
12.		10 AND Filters: Systematic Reviews; English
13.		10 AND 11 AND Filters: English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-19
Ämne: Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer – Djupelektrodstimulering (rad 25D = rad 27, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinson's:ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Dyskinesias] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
5.	FT/TI, AB, KW	motor*:ti or motor next complicat* or motor next fluct* or motor next symptom* or dyskin*:ti,ab,kw
6.		4 OR 5
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees
9.	FT/TI, AB, KW	DBS or ((stimulat* or electric*) and (subthalam* or pallid* or thalam*)):ti or "deep brain" or "deep brain":ti,ab,kw
10.		7 OR 8 OR 9

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD28a

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, depression

Åtgärd: Behandling med antidepressiva läkemedel

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med antidepressiva läkemedel till personer med Parkinsons sjukdom och depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Den vetenskapliga evidensen är svag men det finns god klinisk erfarenhet av antidepressiva läkemedel som ett viktigt behandlingsalternativ vid depression.

Kommentar: Behandlingen behöver individanpassas utifrån en helhetssyn på både sjukdomsbörda och pågående behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression är ett icke-motoriskt symtom som drabbar 30–50 procent av patienterna med Parkinsons sjukdom och som starkt bidrar till försämrad livskvalitet. Depression förekommer ofta som ett tidigt symtom på Parkinsons sjukdom (1) och fortsätter att vara ett problem i alla stadierna av sjukdomsförloppet, ofta samtidigt som ångest. Eftersom depressiva symtom är vanliga vid Parkinsons sjukdom är det lätt att diagnosen (depression) förbises. De vedertagna diagnoskriterierna för depression (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) innehåller symtom som är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom.

Patofysiologin för underliggande depression vid Parkinsons sjukdom är komplex och inte helt klarlagd men skiljer sig sannolikt från den hos andra patientgrupper. Det finns dock viss evidens från hjärnabbildningsstudier och biokemiska studier av ryggmärgsvätska som talar för att förändringar i noradrenerg, serotonerg och limbisk dopaminerg neurotransmission förekommer. Det är också sannolikt att patofysiologin varierar mellan olika sjukdomsstadier, vilket kan vara en förklaring till att läkemedel som vanligen används, för behandling av depression inom psykiatri, inte har samma antidepressiva effekt vid Parkinsons sjukdom.

Depression behandlas i huvudsak med olika former av psykologisk behandling och antidepressiva läkemedel. Läkemedelsbehandlingen och valet av preparat behöver anpassas till hur svår depressionen är samt patientens övriga sjukdomstillstånd och pågående medicinering. Biverkningarna skiljer sig mellan olika typer av antidepressiva läkemedel, vilket också behöver beaktas vid valet av behandling. Antidepressiv medicinering delas ofta in i tre olika grupper; tricykliska (TCA), serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Inom psykiatri är

standardbehandling, vid depression, psykologisk behandling eller behandling med antidepressiva läkemedel, oftast SSRI men man använder även SNRI och TCA.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det inte går att dra några säkra slutsatser om effekten av antidepressiva läkemedel hos personer med Parkinsons sjukdom eftersom det vetenskapliga underlaget inte är entydigt.

Kommentar

Seppi och medarbetare [1] har på uppdrag av *The International Parkinson and Movement Disorder Society* tagit fram behandlingsrekommendationer vid Parkinsons sjukdom och samtidig depression. Även Seppi redovisar att evidensläget är svagt men har utarbetat rekommendationer utifrån de studier som finns, utifrån klinisk erfarenhet och utifrån evidensläget om antidepressiv läkemedelsbehandling i andra studiepopulationer än personer med Parkinsons sjukdom. *The International Parkinson and Movement Disorder Society* är en professionsförening vars rekommendationer har ett högt förtroende hos professionen inom ämnesområdet, även i Sverige.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Behandling med antidepressiva läkemedel kan interagera med de läkemedel som används vid behandling av Parkinsons sjukdom och man bör därför individualisera även denna behandling utifrån en helhetssyn på både sjukdoms- börda och pågående behandling för varje person.

Tricyklika bör undvikas för patienter med glaukom eller med hjärtsjukdom som bifasiskulär blockering, vänster grenblockering eller förlängt QTc-intervall. Flera biverkningar kan också försämra parkinsonsymtom såsom ortostatisk hypotension, obstipation, urinretention och muntorrhet [2, 3].

SSRI har en mildare biverkningsprofil men kan orsaka illamående, trötthet, tremor och erektil dysfunktion [2, 4]. SSRI kan även orsaka hyponatremi och hos äldre patienter också förlänga QTc-intervallet [5].

Av de tre läkemedelsgrupperna har SNRI haft mildast biverkningar i publicerade studier. De vanligast förekommande biverkningarna är sömnsvårigheter, sederig, muntorrhet, viktökning, ökad aptit, yrsel och trötthet.

Ytterligare information om biverkningar och säkerhet finns på FASS och Läkemedelsverkets webbplatser.

Vilka studier ingår i granskningen?

Två systematiska översikter har granskats [1, 2], båda med narrativa sammanställningar om evidensläget. Starksteins och medarbetare [2] inkluderade RCT-studier publicerade fram till 12 december 2016. Seppi [1] inkluderade RCT-studier publicerade från 2004 till och med 2016. Enstaka små RCT-studier [6, 7] som studerat effekten av antidepressiva läkemedel hos personer med Parkinsons sjukdom har publicerats därefter men tillför inget ytterligare utöver Starksteins och Seppis slutsatser.

Sammanfattningsvis redovisar Starkstein [2] att det inte går att dra några säkra slutsatser om effekten av antidepressiva läkemedel hos personer med Parkinsons sjukdom. Starkstein lyfter fram en RCT-studie (n=115) där man jämfört paroxetin (SSRI) och venlafaxin (SNRI) mot placebo och där båda preparaten hade tydlig effekt efter 12 veckors uppföljning jämfört med placebo [8]. En annan studie, med mindre studiepopulation och 8 veckors uppföljning, jämförde paroxetin (SSRI) och nortryptilin (TCA) mot placebo visade dock god effekt av nortryptilin men ingen skillnad mellan placebo och paroxetin [9]. En viktig skillnad mellan dessa studier var inklusionskriterierna. I senare studier har man påvisat effekt för TCA, citalopram (SSRI) och venlafaxin (SNRI) men med varierande resultat för paroxetin, enligt Starkstein. Starkstein granskade även tidigare publicerade översikter som till exempel Skapinakis [10]. Skapinakis fokuserade på SSRI och inkluderade tio äldre studier där man sammantaget inte fann någon signifikant effekt på depression hos personer med Parkinsons sjukdom på grund av en uttalad placebo-effekt. Liknande placebo-effekt har även redovisats i studier på patienter med depression men utan Parkinsons sjukdom. En uttalad placebo-effekt kan påverka möjligheten att påvisa signifikanta effekter för behandlingen.

Översikten av Seppi [1] har tagits fram på uppdrag av *The International Parkinson and Movement Disorder Society* och syftet var att ta fram behandlingsrekommendationer. Även Seppi redovisar att evidensläget är svagt men har utarbetat rekommendationer utifrån de studier som finns, utifrån klinisk erfarenhet och evidensläget om antidepressiv läkemedelsbehandling i andra studiepopulationer än personer med Parkinsons sjukdom. Seppi konstaterar att evidensläget för TCA är otillräckligt men då en nyligen genomförd översikt över parade resultat visat att amitryptilin var effektivare än andra antidepressiva ändrar man sin rekommendation för TCA till möjligen användbar [11]. Seppi och medarbetare drar slutsatsen att Venlafaxin (SNRI) är kliniskt användbar och drar denna slutsats från en högkvalitativ studie [8]. Man drar samma slutsats som Starkstein att evidensen för SSRI är otillräcklig pga varierande resultat från olika studier men bedömer dem som kliniskt möjligen användbara pga påvisad effekt och användning i andra patientgrupper [11].

I flera systematiska översikter har man betonat svårigheterna att ge behandlingsrekommendationer för depression vid Parkinsons sjukdom eftersom det vetenskapliga underlaget inte är entydigt. Olika metaanalyser som omfattar samma studier har dragit olika slutsatser, till exempel redovisar Troeung [12] en måttlig men inte signifikant effekt för antidepressiva läkemedel

jämfört med placebo, medan Bomasang-Layno [13] fann en signifikant bättre effekt för SSRI jämfört med TCA. Översikterna och de studierna varierar i design och använder olika statistiska metoder och olika inklusionskriterier. Majoriteten av studiedeltagarna har mildare parkinsonsymtom utan kognitiv påverkan. De flesta studier är gjorda på små studiepopulationer och eventuell inklusion eller exklusion av enstaka studier kan därför ge stor påverkan på analysen i översikterna.

För patienter med motoriska symtom och samtidig depression finns behandlingsalternativ som till exempel pramipexol. Detta har dock inte granskats inom ramen för detta arbete.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken effekt antidepressiv behandling hos personer med Parkinsons sjukdom och depression, jämfört med placebo, ingen behandling eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Parkinsons sjukdom och depression
- Intervention/åtgärd: Behandling med SSRI, TCA eller SNRI (rTMS, ECT, uteslöts senare)
- Kontrollgrupp: Placebo, ingen behandling eller aktiv komparator
- Utfallsmått: Depressionsskala, t.ex. Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI) vid uppföljning 4 v. eller längre.
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2016 och framåt, engelska, nordiska språk

Litteratursökning

Uppdatering 2021 - sökning från 2015 till 2021-10-05

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	324
Artiklar som lästes i fulltext	6 (läkemedelsbehl.)
Artiklar som kvalitetsgranskades	6 SÖ, 1 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	2 SÖ

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2021-10-05

Ämne: Rad 28 Depression vid Parkinsons sjukdom - Läkemedelsbehandling med SSRI, TCA eller SNRI, eller rTMS (repetitiv transkraniell magnetstimulering) eller ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH] OR parkinson's disease*[tiab] OR parkinson disease*[tiab] OR parkinsons disease*[tiab] OR (parkinson*[ti] AND disease*[ti])	118029
2.	MeSH/FT	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Mood Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh] OR depress*[tiab] OR mood disorder*[ti] OR affect*[ti]	706330
3.		1 AND 2	8611
4.	MeSH/FT	"Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Serotonin Uptake Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors" [Pharmacological Action] OR Serotonin Reuptake Inhibitor*[tiab] OR Serotonin uptake Inhibitor*[tiab] OR SSRI*[tiab] OR 5-HT Uptake Inhibitor*[tiab] OR 5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*[tiab] OR SNRI*[tiab] OR serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*[tiab] OR SNRI[tiab] OR TCA[tiab]	179940
5.	MeSH	"Amitriptyline"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Clomipramine"[Mesh] OR "Desipramine"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR "Flupenthixol"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Imipramine"[Mesh] OR "Isocarboxazid"[Mesh] OR "Lofepramine"[Mesh] OR "Mianserin"[Mesh] OR "mirtazapine" [Supplementary Concept] OR "Moclobemide"[Mesh] OR "nefazodone" [Supplementary Concept] OR "Nortriptyline"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "reboxetine" [Supplementary Concept] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Tranlycypromine"[Mesh] OR "Trazodone"[Mesh] OR "Tryptophan"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] OR "ropinirole" [Supplementary Concept] OR "pramipexole" [Supplementary Concept] OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh]	88164
6.	FT	antidepress*[tiab] OR anti-depress*[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therap*[tiab] OR pharmacologic*[ti] OR tricyclic[tiab] OR monoamine-oxidase inhibitor*[tiab] OR MAOI[tiab] OR amitriptyline OR citalopram OR clomipramine OR desipramine OR escitalopram OR fluoxetine OR flupenthixol OR fluvoxamine OR imipramine OR isocarboxazid OR lofepramine OR mianserin OR mirtazapine OR moclobemide OR nefazodone OR nortriptyline OR paroxetine OR phenelzine OR reboxetine OR sertraline OR tranlycypromine OR trazodone OR tryptophan OR venlafaxine OR ropinirole OR pramipexole OR duloxetine	330846
7.	MeSH/FT	"Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR transcranial magnetic stimulation[tiab] OR rTMS[tiab] OR theta	39435

8.	burst stimulation[tiab] OR electric shock[tiab] OR electric convuls*[tiab] OR electroconvuls*[tiab] OR electro convuls*[tiab] OR electroshock therapy[tiab] 4-7 OR	422127
9.	3 AND 8 English; 2016-	378
10.	9 AND "Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti])	28
11.	9 AND filter Randomized Controlled Trial	15
12.	9 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	18
13.	9 NOT (10 OR 11 OR 12) OR (review[pt] OR mouse[tiab] OR rats[tiab])	160

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten. **)De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-05

Ämne: PD28abc Depression vid Parkinsons sjukdom - Läkemedelsbehandling med SSRI, TCA eller SNRI, eller rTMS (repetitiv transkraniell magnetstimulering) eller ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	FT	("parkinson's disease*" OR "parkinson disease*" OR "parkinsons disease*"):ti,ab,kw	10381
2.	FT	(depress* OR "mood disorder*" OR "affective disorder*"):ti,ab,kw	706330
3.		1 AND 2	1228
4.	FT	("Serotonin Reuptake Inhibitor*" OR "Serotonin uptake Inhibitor*" OR SSRI* OR "5 HT Uptake Inhibitor*" OR "5 Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor*" OR SNRI* OR "serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*" OR TCA OR antidepress* OR "anti depress*" OR pharmacotherapy OR "drug therap*" OR (pharmacologic* NOT "non pharmacologic") OR tricyclic OR "monoamine-oxidase inhibitor*" OR MAOI OR amitriptyline OR citalopram OR clomipramine OR desipramine OR escitalopram OR fluoxetine OR flupentixol OR fluvoxamine OR imipramine OR isocarboxazid OR lofepramine OR mianserin OR mirtazapine OR moclobemide OR nefazodone OR nortriptyline OR paroxetine OR phenelzine OR reboxetine OR sertraline OR tranylcypromine OR trazodone OR tryptophan OR venlafaxine OR ropinirole OR pramipexole OR duloxetine):ti,ab,kw	62055
5.	FT	("transcranial magnetic stimulation" OR rTMS OR "theta burst stimulation" OR "electric shock" OR	7688

	"electric convuls*" OR electroconvuls* OR "electro convuls*" OR "electroshock therapy"):ti,ab,kw	
6.	4 OR 5	68313
7.	3 AND 6	Trials 152
	2016- 2021	

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-11

Ämne: Depression vid Parkinsons sjukdom - Antidepressiv terapi (28, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH]
2.	FT/TI, OT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinson's[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Mood Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh]
5.	FT/TI	depress*[ti] OR mood disorder*[ti] OR affect*[ti]
6.		4 OR 5
7.	MeSH	"Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action]
8.	MeSH	"Amitriptyline"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Clomipramine"[Mesh] OR "Desipramine"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR "Flupenthixol"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Imipramine"[Mesh] OR "Isocarboxazid"[Mesh] OR "Lofepamine"[Mesh] OR "Mianserin"[Mesh] OR "mirtazapine" [Supplementary Concept] OR "Moclobemide"[Mesh] OR "nefazodone" [Supplementary Concept] OR "Nortriptyline"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "reboxetine" [Supplementary Concept] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Tranlycypromine"[Mesh] OR "Trazodone"[Mesh] OR "Tryptophan"[Mesh] OR "venlafaxine" [Supplementary Concept] OR "ropinirole" [Supplementary Concept] OR "pramipexole" [Supplementary Concept]
9.	FT/TIAB	antidepress*[tiab] OR anti depress*[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therap*[tiab]
10.	FT/TIAB, AF	tricyclic[tiab] OR monoamine-oxidase inhibitor*[tiab] OR MAOI[tiab] OR serotonin re-uptake inhibitors[tiab] OR SSRI[tiab] OR amitriptyline OR citalopram OR clomipramine OR desipramine OR escitalopram OR fluoxetine OR flupenthixol OR fluvoxamine OR imipramine OR isocarboxazid OR lofepramine OR mianserin OR mirtazapine OR moclobemide OR nefazodone OR nortriptyline OR paroxetine OR phenelzine OR reboxetine OR sertraline OR tranlycypromine OR trazodone OR

- tryptophan OR venlafaxine OR ropinirole OR
pramipexole
11. MeSH "Psychotherapy"[Mesh]
12. FT/TIAB cognitive behavioural[tiab] OR
cognitive behavior[tiab] OR behavior therap*[tiab]
OR behavioral therap*[tiab] OR psychological
intervent*[tiab] OR psychological therap*[tiab] OR
psychological treatment[tiab] OR
nonpharmacologic*[tiab] OR non
pharmacologic*[tiab]
13. MeSH "Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "Transcranial
Magnetic Stimulation"[Mesh]
14. FT/TIAB transcranial magnetic stimulation[tiab] OR electric
shock[tiab] OR electric convuls*[tiab] OR
electroconvuls*[tiab] OR electro convuls*[tiab]
15. 7-14 (OR)
16. 3 AND 6 AND 15
17. 16
- Filters activated: Systematic Reviews, English
18. "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR
(randomised[ti] OR randomized[ti])
19. 16 AND 18

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade, NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

Exkluderade studier

Uppdatering 2021- sökning från 2015 till 2021-10-05

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Mills, 2018	Nätverksmetaanalys. Svårbedömt resultat.
Qiu, 2014	Nyare översikt finns.
Takahashi, 2019	Öppen, liten studie.
Zhuo, 2017	Nyare översikt finns.

Referenser

1. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2019; 34(2):180-98.
2. Starkstein SE, Brockman S. Management of Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Movement disorders clinical practice*. 2017; 4(4):470-7.
3. Morgan HE, Ledbetter CR, Ferrier C, Zweig RM, Disbrow EA. Altered Cortico-Limbic Network Connectivity in Parkinsonian Depression: The Effect of Antidepressants. *Journal of Parkinson's disease*. 2018; 8(3):429-40.

4. Chen JJ, Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2014; 7(1):52-9.
5. Drye LT, Spragg D, Devanand DP, Frangakis C, Marano C, Meinert CL, et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PloS one*. 2014; 9(6):e98426-e.
6. Broen MP, Leentjens AF, Köhler S, Kuijf ML, McDonald WM, Richard IH. Trajectories of recovery in depressed Parkinson's disease patients treated with paroxetine or venlafaxine. *Parkinsonism & related disorders*. 2016; 23:80-5.
7. Takahashi M, Tabu H, Ozaki A, Hamano T, Takeshima T. Antidepressants for Depression, Apathy, and Gait Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter Randomized Study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2019; 58(3):361-8.
8. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012; 78(16):1229-36.
9. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009; 72(10):886-92.
10. Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, Lewis G, Kyritsis AP, Mavreas V. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2010; 10:49.
11. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10128):1357-66.
12. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PloS one*. 2013; 8(11):e79510.
13. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*. 2015; 21(8):833-42; discussion

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats till 2.

Rad: PD28b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, depression

Åtgärd: Behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT) till personer med Parkinsons sjukdom och depression.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har effekt på depression hos personer med Parkinsons sjukdom. Inga negativa effekter av behandlingen.

Kommentar: Behandlingen behöver individanpassas utifrån en helhetssyn på både sjukdomsbörda och annan pågående behandling.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression är ett icke-motoriskt symtom som drabbar 30–50 procent av patienterna med Parkinsons sjukdom och som starkt bidrar till försämrad livskvalitet. Depression förekommer ofta som ett tidigt symtom på Parkinsons sjukdom (1) och fortsätter att vara ett problem i alla stadierna av sjukdomsförloppet, ofta samtidigt som ångest. Eftersom depressionsliknande symtom är vanliga vid Parkinsons sjukdom är det lätt att diagnosen (depression) förbises. De vedertagna diagnoskriterierna för depression (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) innehåller symtom som är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom.

Patofysiologin för underliggande depression vid Parkinsons sjukdom är relativt okänd, men det finns dock viss evidens från hjärnavbildningsstudier och biokemiska studier av ryggmärgsvätska som talar för att förändringar i noradrenerg, serotonerg och limbisk dopaminerg neurotransmission förekommer vid komorbid depression vid Parkinsons sjukdom. Det är sannolikt att patofysiologin varierar mellan olika sjukdomsstadier.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en behandlingsmetod som baseras på empirisk forskning om inlärnings-, social- och kognitiv psykologi. Behandlingen går vanligtvis ut på att ändra på hur man tänker, agerar och förhåller sig till inre upplevelser. Den fokuserar på en persons upplevelser, känslor, tankar, beteenden och fysiologi och hur man kan påverka dessa t.ex. hur man kan ändra sitt beteende eller utveckla en accepterande hållning till sina känslor och upplevelser. Genom en funktionsanalys placeras både yttre och inre problembeteenden i ett sammanhang, vilket sedan vägleder behandlingen.

Behandlingen bedrivs aktivt, målmedvetet och avgränsat i tid. Behandlingen kan anpassas för personer med Parkinsons sjukdom.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

KBT för parkinsonpatienter med komorbid depression visar

- en signifikant förbättring på depression mätt med validerade depressionskalor, (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

KBT har inga kända oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt med metaanalys [1]. Effekten av KBT hos personer med Parkinsons sjukdom och depression har utvärderats utifrån 13 RCT-studier med totalt 621 deltagare. Samtliga studier hade få antal deltagare (den största med 80 deltagare). Studierna är publicerade mellan år 2011 till 2020 och har genomförts i europeiska och nordamerikanska länder, samt i Australien.

Interventionerna har bestått av KBT, i grupp eller enskilt, via telefon, internet eller genom fysiskt möte. I en av studierna har KBT kombinerats med ljusterapi medan kontrollgruppen fått endast ljusterapi. I några av studierna har interventionsgrupperna erhållit KBT och sedvanlig medicinsk vård. Kontrollgrupperna har erhållit sedvanlig medicinsk vård, psykoedukation (pedagogisk terapi) eller stått på väntelista. I vissa av studierna inkluderades behandling med antidepressiva läkemedel i sedvanlig medicinsk vård.

Validerade mätskalor har använts för att mäta utfallet, till exempel; the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Beck Depression Inventory (BDI), the Geriatric Depression Scale-15 (GDS), the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Ett visst mått av bias i den här typen av studier är ofrånkomligt eftersom de inte går att genomföra dem blindade. I subgruppsanalyser redovisas att KBT som varade längre än åtta veckor var mer fördelaktigt. Både individuell terapi och i grupp visade positiva effekter, men effekten var något större vid individuell terapi. KBT som gavs via telefon/internet hade lika god effekt som KBT som gavs i form av fysiska besök. Subgruppsanalyserna innehåller dock för få studier för att kunna dra säkra slutsatser om dessa jämförelser.

Det finns tidigare publicerade översikter som redovisar liknande resultat [2, 3].

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Tabellering av inkluderade studier

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått – Depression
[1]	Luo et al., 2021	SÖ med metaanalys, inkl. 13 RCT för utfallet depression.	621 Parkinson patienter med komorbid depression. Medelålder range 57,1 – 69,5.	I: KBT i grupp eller individuellt. Fysiskt möte eller via dator eller telefon. I vissa studier anges även samtidig klinisk monitorering, sedvanlig vård eller ljusterapi. K: Klinisk monitorering, sedvanlig vård, ljusterapi, psykoedukation.	SMD -0,93 (95% KI; -1,19, -0,67) P< 0,001 I ² = 50 %

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering	Kommentar
Depression, mätt med validerade mätinstrument/skalor	621 (13 RCT)	-	-	SMD -0,93 (95% KI; -1,19, -0,67)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Risk för bias, måttlig heterogenitet	Går ej att genomföra KBT-studier blinda för behandlare och deltagarna, vilket kan ha påverkat resultatet till interventionens fördel. Olika skalar har använts i studierna.

Frågeställning och PICO

(Uppdatering 2022)

Vilken effekt har behandling med KBT på depression hos patienter med Parkinsons sjukdom?

- Population/tillstånd: Parkinsons sjukdom och depression
- Intervention/åtgärd: Kognitiv beteendeterapi (KBT)
- Kontrollgrupp: Ingen eller annan behandling
- Utfallsmått: Depressionsskala, t.ex. Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI) vid uppföljning 4 v. eller längre
- Studietyp: SÖ, RCT, kontrollerade studier
- Övriga inkl./exkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2016 och framåt, engelska, nordiska språk.

Sökdokumentation

Uppdatering 2022- sökning från och med 2016 till 2022-08-18.

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	13
Artiklar som lästes i fulltext	7
Artiklar som kvalitetsgranskades	1 SÖ
Artiklar som inkluderades i underlaget	1 SÖ

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2022-08-18			
Ämne: PD 28d Parkinson sjukdom med depression, behandling med KBT			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees OR("parkinson's disease*" OR "parkinson disease*" OR "parkinsons disease*");ti,ab,kw	11009
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees OR MeSH descriptor: [Depression] explode all trees OR (depress* OR "mood disoreder*");ti,ab,kw	97924
3.	Mesh/FT	(CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" OR "behavior therap*" OR "behaviour therap*" OR "cognitive treatment" OR "behavior treatment" OR "behaviour treatment" OR "behavioral therap*" OR "behavioural therap*" OR "behavior intervention*" OR "behavior intervention*" OR "behavioral intervention*" OR "behavioural intervention*" OR "behavioral treatment*" OR "behavioural treatment*" OR "cognitive psychotherap*" OR "cognition psychotherap*" OR "cognition therap*") OR AB (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" OR "behavior therap*" OR "behaviour therap*" OR "cognitive treatment" OR "behavior treatment" OR "behaviour treatment" OR "behavioral therap*" OR "behavioural therap*" OR "behavior intervention*" OR "behavior intervention*" OR "behavioral intervention*" OR "behavioural intervention*")	22322

intervention*" OR "behavioural intervention*" OR "behavioral treatment*" OR "behavioural treatment*" OR "cognitive psychotherap*" OR "cognition psychotherap*" OR "cognition therap*")			
4.	1-3 AND		TRIALS 28
Publication Year from 2016-			
Cochrane library: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library). Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utelämnas. Qualifier = aspekt av ämnet. FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords.			
**) CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. HTA = Health Technology Assessment Database. EED = NHS Economic Evaluation Database. Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials.			
**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.			
Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2022-08-18			
Ämne: PD 28d Parkinson sjukdom med depression, behandling med KBT			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Parkinson Disease"[MeSH] OR parkinson's disease*[tiab] OR parkinson disease*[tiab] OR parkinsons disease*[tiab] OR (parkinson*[ti] AND disease*[ti])	125432
2.	Mesh/FT	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Mood Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh] OR depress*[tiab] OR mood disorder*[ti] OR affect*[ti]	745955
3.	Mesh/FT	"Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh] OR Behavior Therapy[Mesh:NoExp] OR "Psychotherapy, Group"[Mesh:NoExp] OR CBT[tiab] OR cognitive therap*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR behavior therap*[tiab] OR behaviour therap*[tiab] OR cognitive treatment[tiab] OR behavior treatment[tiab] OR behaviour treatment[tiab] OR behavioral therap*[tiab] OR behavioural therap*[tiab] OR behavior intervention*[tiab] OR behavioral intervention*[tiab] OR behavioural intervention*[tiab] OR behavioral treatment*[tiab] OR behavioural treatment*[tiab] OR cognitive psychotherap*[tiab] OR cognition psychotherap*[tiab] OR cognition therap*[tiab]	110351
4.		1-3 AND	84
Publication Year from 2016-			
5.		4 AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR comprehensive review[tiab] OR integrative review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR comprehensive literature review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR systematic literature search[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analyses[tiab] OR meta-analytic review[tiab] OR (systematic[ti] AND review[ti]))	13
6.		4 AND (Clinical Trial[pt] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR ((Random*[tiab] OR control group*[tiab] OR control trial[tiab] OR controlled trial[tiab] OR control study[tiab] OR controlled study[tiab] OR clinical trial[tiab] OR clinical	19

7.

study[tiab] OR cross-over study[tiab] OR crossover study[tiab] OR cross-over design[tiab] OR crossover design[tiab]) NOT Medline[sb]))

53

4 AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Time Factors"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR "Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR case control[tiab] OR cohort[tiab] OR compare*[tiab] OR compara*[tiab] OR comparison[tiab] OR follow up[tiab] OR prospective*[tiab] OR retrospective*[tiab] OR observational*[tiab] OR baseline[tiab] OR case series[tiab] OR evaluat*[tiab] OR non compar*[tiab] OR noncompar*[tiab] OR non random*[tiab] OR nonrandom*[tiab] OR epidemiologic study[tiab] OR epidemiologic studies[tiab] OR longitudinal[tiab] OR cross-sectional[tiab])

PubMed: *) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed). Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade. NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln). SB = PubMeds filter för: systematiska, översikter (systematic[sb]), alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb]). FT = Fritextterm/er. tiab= sökning i title- och abstractfälten.ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Databas: APA PsycInfo, APA PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2022-08-18

Ämne: PD 28d Parkinson sjukdom med depression, behandling med KBT

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	DE/FT	DE "Parkinson's Disease" OR TI (parkinson* AND disease*) OR AB ("parkinson's disease*" OR "parkinson disease*" OR "parkinsons disease*")	33321
2.	DE/FT	DE "Major Depression" OR DE "Depression (Emotion)" OR TI (depress* OR "mood disorder*") OR AB (depress* OR "mood disorder*")	362563
3.	DE/FT	DE "Cognitive Therapy" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Behavior Therapy" OR TI (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" OR "behavior therap*" OR "behaviour therap*" OR "cognitive treatment" OR "behavior treatment" OR "behaviour treatment" OR "behavioral therap*" OR "behavioural therap*" OR "behavior intervention*" OR "behavior intervention*" OR "behavioral intervention*" OR "behavioural intervention*" OR "behavioral treatment*" OR "behavioural treatment*" OR "cognitive psychotherap*" OR "cognition psychotherap*" OR "cognition therap*") OR AB (CBT OR "cognitive therap*" OR "cognitive behavio*" OR "behavior therap*" OR "behaviour therap*" OR "cognitive treatment" OR "behavior treatment" OR "behaviour treatment" OR "behavioral therap*" OR "behavioural therap*" OR "behavior intervention*" OR "behavior intervention*" OR "behavioral intervention*" OR "behavioural intervention*" OR "behavioral treatment*" OR "behavioural treatment*" OR "cognitive psychotherap*" OR "cognition psychotherap*" OR "cognition therap*")	104843

4.	1-3 AND Publication Year from 2016-	49
5.	4 AND TI ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "integrative review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "integrative literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review" OR systematic AND review) OR AB ("systematic review" OR "comprehensive review" OR "integrative review" OR "systematic literature review" OR "comprehensive literature review" OR "integrative literature review" OR "systematic literature search" OR "meta-analysis" OR "meta-analyses" OR "meta-analytic review")	5
6.	4 AND TI (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design") OR AB (Random* OR "control group*" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "control study" OR "controlled study" OR "clinical trial" OR "clinical study" OR "cross-over study" OR "crossover study" OR "cross-over design" OR "crossover design")	18
7.	4 AND TI ("case control" OR cohort OR compare* OR comparative OR comparison OR "follow up" OR prospective* OR retrospective* OR observational* OR baseline OR "case study" OR "evaluation study" OR "non random*" OR nonrandom* OR "longitudinal study" OR cross-sectional) OR AB ("case control" OR cohort OR compare* OR comparative OR comparison OR "follow up" OR prospective* OR retrospective* OR observational* OR baseline OR "case study" OR "evaluation study" OR "non random*" OR nonrandom* OR "longitudinal study" OR cross-sectional)	21

Ebsco databaser: *) DE = Descriptor (fastställt ämnesord i databasen). FT/default fält = fritextsökning i fälten för "all authors, all subjects, all keywords, all title info (including source title) and all abstracts". FT/TI, AB = fritextsökning i fälten för titel och abstract. ZX = Methodology. + = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade.

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-11

Ämne: Depression vid Parkinsons sjukdom - Antidepressiv terapi (28, NR MS/Parkinsons sjukdom) **Uppdaterad litteratursökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH]
2.	FT/TI, OT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinson's[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Mood Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Affective Disorders, Psychotic"[Mesh]
5.	FT/TI	depress*[ti] OR mood disorder*[ti] OR affect*[ti]
6.		4 OR 5

7. MeSH "Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action]
8. MeSH "Amitriptyline"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Clomipramine"[Mesh] OR "Desipramine"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR "Flupenthixol"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Imipramine"[Mesh] OR "Isocarboxazid"[Mesh] OR "Lofepramine"[Mesh] OR "Mianserin"[Mesh] OR "mirtazapine" [Supplementary Concept] OR "Moclobemide"[Mesh] OR "nefazodone" [Supplementary Concept] OR "Nortriptyline"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "reboxetine" [Supplementary Concept] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Tranlycypromine"[Mesh] OR "Trazodone"[Mesh] OR "Tryptophan"[Mesh] OR "venlafaxine" [Supplementary Concept] OR "ropinirole" [Supplementary Concept] OR "pramipexole" [Supplementary Concept]
9. FT/TIAB antidepress*[tiab] OR anti depress*[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR drug therap*[tiab]
10. FT/TIAB, AF tricyclic[tiab] OR monoamine-oxidase inhibitor*[tiab] OR MAOI[tiab] OR serotonin re-uptake inhibitors[tiab] OR SSRI[tiab] OR amitriptyline OR citalopram OR clomipramine OR desipramine OR escitalopram OR fluoxetine OR flupenthixol OR fluvoxamine OR imipramine OR isocarboxazid OR lofepramine OR mianserin OR mirtazapine OR moclobemide OR nefazodone OR nortriptyline OR paroxetine OR phenelzine OR reboxetine OR sertraline OR tranlycypromine OR trazodone OR tryptophan OR venlafaxine OR ropinirole OR pramipexole
11. MeSH "Psychotherapy"[Mesh]
12. FT/TIAB cognitive behavioural[tiab] OR cognitive behavior[tiab] OR behavior therap*[tiab] OR behavioral therap*[tiab] OR psychological intervent*[tiab] OR psychological therap*[tiab] OR psychological treatment[tiab] OR nonpharmacologic*[tiab] OR non pharmacologic*[tiab]
13. MeSH "Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh]
14. FT/TIAB transcranial magnetic stimulation[tiab] OR electric shock[tiab] OR electric convuls*[tiab] OR electroconvuls*[tiab] OR electro convuls*[tiab]
15. 7-14 (OR)
16. 3 AND 6 AND 15
17. 16
18. Filters activated: Systematic Reviews, English
18. "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR (randomised[ti] OR randomized[ti])
19. 16 AND 18

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade, NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver

det huvudsakliga innehållet i artikeln). OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten

Exkluderade studier

Uppdatering 2022- sökning från och med 2016 till 2022-08-18.

Exkluderade artiklar efter fulltextgranskning	Orsak till exklusion
Chen J, et al. 2021 [4]	Få studier om KBT.
Ghielen I, et al. 2019 [5]	Ej relevanta utfallsmått.
Hong C.T, et al. 2021 [2]	Nyare översikt finns.
Kampling H, et al. 2019 [6]	Nyare översikt finns.
Oates L, et al. 2020 [7]	Även andra neurologiska tillstånd. Få studier med PD.
Zhang Q, et al. 2020 [3]	Nyare översikt finns.

Referenser

1. Luo, F, Ye, M, Lv, T, Hu, B, Chen, J, Yan, J, et al. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy on Mood Disorders, Sleep, Fatigue, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021; 12:793804.
2. Hong, CT, Tan, S, Huang, TW. Psychotherapy for the Treatment of Anxiety and Depression in Patients with Parkinson Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(11):2289-95.e2.
3. Zhang, Q, Yang, X, Song, H, Jin, Y. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 39:101111.
4. Chen, J, He, P, Zhang, Y, Gao, Y, Qiu, Y, Li, Y, et al. Non-pharmacological treatment for Parkinson disease patients with depression: a meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation and cognitive-behavioral treatment. *Int J Neurosci*. 2021; 131(4):411-24.
5. Ghielen, I, Rutten, S, Boeschoten, RE, Houniet-de Gier, M, van Wegen, EEH, van den Heuvel, OA, et al. The effects of cognitive behavioral and mindfulness-based therapies on psychological distress in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's disease: Two meta-analyses. *J Psychosom Res*. 2019; 122:43-51.
6. Kampling, H, Brendel, LK, Mittag, O. (Neuro)Psychological Interventions for Non-Motor Symptoms in the Treatment of Patients with Parkinson's Disease: a Systematic Umbrella Review. *Neuropsychol Rev*. 2019; 29(2):166-80.
7. Oates, LL, Moghaddam, N, Evangelou, N, das Nair, R. Behavioural activation treatment for depression in individuals with neurological conditions: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2020; 34(3):310-9.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats och rekommendationens prioritet har ändrats från 4 till 2.

Rad: PD30 a–c

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, psykotiska symtom

Åtgärd:

a) Behandling med atypiska antipsykotika, klozapin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med atypiska antipsykotika, klozapin till personer med Parkinsons sjukdom och psykotiska symtom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Klozapin tar bort hallucinatoriska symtom med måttlig påverkan på motoriska symtom. Sällsynt risk för agranulocytos kräver uppföljning med provtagning.

b) Behandling med atypiska antipsykotika, olanzapin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör inte erbjuda behandling med atypiska antipsykotika, olanzapin till personer med Parkinsons sjukdom och psykotiska symtom.

Motivering till rekommendation

Olanzapin har ingen effekt på de psykotiska symtomen, och försämrar parkinsonsymtomen.

c) Behandling med atypiska antipsykotika, quetiapin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med atypiska antipsykotika, quetiapin till personer med Parkinsons sjukdom och psykotiska symtom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det finns inget vetenskapligt stöd för antipsykotiska effekter vid långtidsanvändning.

Kommentar: Klinisk erfarenhet talar för goda effekter vid akut omhändertagande av patienter med psykotiska symtom.
--

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Mer än 50 procent av patienterna med Parkinsons sjukdom kommer någon gång att drabbas av psykotiska symtom som visuella hallucinationer eller paranoida vanföreställningar. Psykotiska symtom är ännu vanligare hos parkinsonpatienter med demens. Psykos vid Parkinsons sjukdom är associerat med stort lidande och nedsatt livskvalitet hos både den drabbade och närstående, samt med ökad mortalitet.

RCT-studier har utvärderat effekten av olika atypiska neuroleptika. I dessa studier har inte enbart effekter på psykos undersökts; även global funktion och biverkningar har evaluerats. Vid psykotiska symtom hos en person med Parkinsons sjukdom bör dock läkaren först utesluta bakomliggande orsaker till psykos såsom förvirring eller konfusion (till exempel på basen av en infektion) eller läkemedelsbiverkan. Ofta måste man successivt reducera parkinsonläkemedel till exempel i följande ordning: MAO-B hämmare, amantadin, dopaminreceptoragonister, COMT-hämmare och slutligen eventuellt även levodopa. Detta bör helst göras innan behandling med antipsykotiska läkemedel sätts in, om inte situationen är för akut. Om neuroleptika sätts in bör denna behandling omprövas regelbundet och trappas ut så snart det är möjligt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid psykos associerat med Parkinsons sjukdom ger klozapin jämfört med placebo

- en kliniskt signifikant förbättring av global funktion (mätt med Clinician's Global Impression of Change, vägda genomsnittliga skillnaden (WMD): -1,10) (starkt vetenskapligt underlag)
- en reduktion av psykotiska symtom (mätt med Brief Psychiatric Rating Scale eller Positive and Negative Syndrome in Schizophrenia Scale, WMD: -5 till -6) (starkt vetenskapligt underlag)
- en reduktion av parkinson-associerade motoriska symtom (mätt med the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, WMD: -1,74) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vid psykos associerat med Parkinsons sjukdom har olanzapin jämfört med placebo:

- ingen signifikant effekt på global funktion (mätt med Clinician's Global Impression of Change) (starkt vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant effekt på psykotiska symtom (mätt med Brief Psychiatric Rating Scale) (begränsat vetenskapligt underlag)

- en negativ effekt på parkinson-associerade motoriska symptom (mätt med the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, vägda genomsnittliga skillnaden WMD: 2,89) (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid psykos associerat med Parkinsons sjukdom har quetiapin jämfört med placebo

- ingen signifikant effekt på global funktion (mätt med Clinician's Global Impression of Change) (begränsat vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant effekt på psykotiska symptom (mätt med Brief Psychiatric Rating Scale) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- ingen signifikant effekt på parkinson-associerade motoriska symptom (mätt med the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Analysen av publicerad litteratur visar att klorzapin ger en kliniskt signifikant förbättring av både global funktion (vägda genomsnittliga skillnaden (WMD): -1,10) och psykotiska symptom (WMD: -5 till -6) utan att försämra motoriska funktioner hos patienter med Parkinsons sjukdom med psykotiska symptom. Klorzapin ökar dock risken för agranulocytos, en allvarlig biverkning, som kräver regelbunden kontroll med upprepade blodprov (med kontroll av antalet vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter).

Varken olanzapin eller quetiapin har i publicerade studier haft någon signifikant effekt på psykotiska symptom i samband med Parkinsons sjukdom. Olanzapin ökar risken för försämring av motoriska symptom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. De flesta rapporterade biverkningar har varit milda eller moderata. Av rapporterade biverkningar är bland annat en ökad förekomst av agranulocytos associerat till behandling med klorzapin, försämrade motoriska symptom med olanzapin och sömnhushet med quetiapin.

Agranulocytos vid behandling med klorzapin är en allvarlig och potentiellt dödlig biverkning som kan undvikas genom att behandlad patient regelbundet kontrolleras med blodprov. Klorzapin kan även ge upphov till bland annat myokardit och ortostatiskt hypotension.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen för klorzapin ingår 2 RCT-studier som båda är inkluderade i en systematisk översikt [1]. Slutsatserna baseras på 114 personer för CGI, 114 personer för UPDRS, 54 personer för BPRS och 60 personer för PANSS. I studierna jämfördes effekten av klorzapin i olika doser och under olika tider mot motsvarande behandling med placebo.

I granskningen för olanzapin ingår 3 studier, varav 2 är systematiska översikter som omfattar 3 randomiserade kontrollerade studier [2] och 1 är en nyare randomiserad kontrollerad studie [3]. Slutsatserna baseras på 193 personer för CGI, 223 personer för UPDRS, 193 personer för BPRS och 30 per-

soner med Mann-Whitney-tester. I studierna jämfördes effekten av olanzapin i olika doser och under olika tider mot motsvarande behandling med placebo.

I granskningen för quetiapin ingår 2 systematiska översikter [1, 4] som totalt inkluderar 5 randomiserade kontrollstudier [5–9]. Slutsatserna baseras på 114 personer för CGI, 169 personer för UPDRS och 169 personer för BPRS. I studierna jämfördes effekten av olanzapin i olika doser och under olika tider mot motsvarande behandling med placebo.

Saknas någon information i studierna?

Ja. För quetiapin saknas väl genomförda systematiska översikter av effekten vid behandling av psykos i samband med Parkinsons sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Frieling, H, Hillemacher, T, Ziegenbein, M, Neundorfer, B, Bleich, S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17(3):165-71.
2. Breier, A, Sutton, VK, Feldman, PD, Kadam, DL, Ferchland, I, Wright, P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002; 52(5):438-45.
3. Nichols, MJ, Hartlein, JM, Eicken, MG, Racette, BA, Black, KJ. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease. *F1000Res.* 2013; 2:150.
4. Shotbolt, P, Samuel, M, David, A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2010; 3(6):339-50.
5. Ondo, WG, Tintner, R, Vong, KD, Lai, D, Ringholz, G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2005; 20(8):958-63.
6. Rabey, JM, Prokhorov, T, Miniovitz, A, Dobronevsky, E, Klein, C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2007; 22(3):313-8.
7. Kurlan, R, Cummings, J, Raman, R, Thal, L, Alzheimer's Disease Cooperative Study, G. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology.* 2007; 68(17):1356-63.

8. Shotbolt, P, Samuel, M, Fox, C, David, AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5:327-32.
9. Fernandez, HH, Okun, MS, Rodriguez, RL, Malaty, IA, Romrell, J, Sun, A, et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci*. 2009; 119(12):2196-205.
10. Seppi, K, Weintraub, D, Coelho, M, Perez-Lloret, S, Fox, SH, Katzenschlager, R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26 Suppl 3:S42-80.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått	Kommentar
[1]	Frieling et al, 2007	SÖ (metaanalys) inkluderar 3 studier med Clozapin, 2 med Olanzapin och 2 med Quetiapin.	89 – 170 beroende på behandling	Placebo vs behandling med atypisk antipsykotika oavsett dos och tid	Clinician's Global Impression of Change (CGI), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	
[3]	Nichols et al, 2013	RCT med Olanzapin	23	Placebo vs Olanzapin 5 - 10mg/dag, 28 dagar.	CGI, BPRS, UPDRS	
[2]	Breier et al 2002	RCT med Olanzapin	30	Placebo vs Olanzapin oavsett dos, 63 dagar	BPRS, UPDRS	
[4]	Shotbolt et al, 2010	SÖ (metaanalys) inkluderar 5 RCT studier med Quetiapin	169	Placebo vs Behandling med Quetiapin oavsett dos och tid.	UPDRS, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), CGI	
[5]	Ondo et al, 2005	RCT med Quetiapin	31	Placebo vs Quetiapin 75 - 200mg/dag, 48 dagar	BPRS, UPDRS	
[6]	Rabey et al 2007	RCT med Quetiapin	58	Placebo vs Quetiapin oavsett dos, 84 dagar	CGI, BPRS, UPDRS	
[7]	Kurlan et al 2007	RCT med Quetiapin	40	Placebo vs Quetiapin oavsett dos, 70 dagar	CGI, BPRS, UPDRS	
[8]	Shotbolt et al 2009	RCT med Quetiapin	24	Placebo vs Quetiapin oavsett dos, 84 dagar	BPRS, UPDRS	
[9]	Fernandez et al 2009	RCT med Quetiapin	16	Placebo vs Quetiapin oavsett dos, 84 dagar	CGI, BPRS, UPDRS	
[10]	Seppi et al, 2011	Review (ej metaanalys) Inkluderar 3 studier med Clozapin, 3 med Olanzapin och 6 med Quetiapin.				Svår att jämföra med olika SÖ men innehåller rekommenderad behandling (av MDS).

Summering av effekt och evidensstyrka - a) Clozapin

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till ned-gradering av evidensstyrkan	Kommentar
CGI	114 (2) Ref #[1]		Weighted mean difference -1.10 (-1.24, -0.97)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Signifikant förbättring
UPDRS	114 (2) Ref #[1]		Weighted mean difference -1.74 (-2.57, -0.92)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Signifikant förbättring
BPRS/ PANSS	114 (2) Ref #[1]		Weighted mean difference -6.70 (-7.45, -5.95) / -4.80 (-6.50, -3.10)		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse mellan studierna	Signifikant förbättring. Studierna har använt olika skalor.

CGI=Clinician's Global Impression of Change

UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale

BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale

Summering av effekt och evidensstyrka - b) Olanzapin

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till ned-gradering av evidensstyrkan	Kommentar
CGI	223 (3) Ref #[1]		Weighted mean difference 0.13 (-0.27, 0.53)		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
UPDRS	223 (3) Ref #[1] [2]		Weighted mean difference 2.89 (1.20, 4.57) 4.6		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten och bristande precision	
BPRS	223 (3) Ref #[1] [2]		Weighted mean difference 0.71 (-1.73, 3.15) 0.49		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvaliten och risk för publikation/rapporteringsbias	2 studier sponsade av Elly-Lilly exakt enligt samma design men i Europa resp USA. Studie 3 liten.

Summering av effekt och evidensstyrka - c) Quetiapin

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
CGI	114 (3) Ref #: [6] [7] [9]		Absolut ändring i CGI 4.0 1.5 (0.5, 4.5) 1.1		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Bristande överensstämmelse mellan studierna och precision.	Ingen effekt av behandling ses i 2 av 3 RCT.
UPDRS	169 (5) Ref #: [5] [6] [7] [8] [9]		Absolut ändring i UPDRS ~0 2.15 0.2 (-2.4, 2.7) -0.1 -8.57		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse mellan studierna och bristande precision.	Ingen effekt av behandling ses i 4 av 5 RCT. Ganska små studier som ger breda CI.
BPRS	169 (5) Ref #: [5] [6] [7] [8] [9]		Absolut ändring i BPRS ~-6 -3.9 -2.2 (-7.1, 2.7) 1.7 -1.28		Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Bristande överensstämmelse mellan studierna och bristande precision.	Ingen effekt av behandling ses i 4 av 5 RCT. Ganska små studier som ger breda CI.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-30
Ämne: Psykos vid Parkinsons sjukdom - Terapi med atypiska neuroleptika (rad 30D)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH]
	FT/TI, OT	parkinson's disease[ti] OR parkinson disease[ti] OR parkinsons[ti] OR parkinson´s[ti] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinson´s[ot] 1 OR 2
	MeSH	"Psychotic Disorders/therapy"[Mesh] OR "Hallucinations/therapy"[Mesh] OR "Delirium/therapy"[Mesh] OR "Delusions/therapy"[Mesh]
	FT/TIAB, TI	psychosis[tiab] OR psychotic[ti] OR hallucinat*[ti] OR delusion*[ti] OR delirium*[ti] 4 OR 5
	MeSH	"Antipsychotic Agents"[Mesh] OR "Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action]
	MeSH	"sultopride" [Supplementary Concept] OR "Clozapine"[Mesh] OR "Molindone"[Mesh] OR "olanzapine" [Supplementary Concept] OR "quetiapine" [Supplementary Concept] OR "Risperidone"[Mesh] OR "Thioridazine"[Mesh] OR "sertindole" [Supplementary Concept] OR "zotepine" [Supplementary Concept]
	FT/TIAB, All text	antipsychotic[tiab] OR anti psychotic[tiab] OR amisulpride OR clozapine OR molindone OR olanzapine OR quetiapine OR risperidone OR thioridazine OR sertindole OR zotepine 7 OR 8 OR 9
	MeSH, FT/TI	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR (randomised[ti] OR randomized[ti]) 3 AND 6 AND 10 12 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2005/01/01, English 11 AND 12 Filters activated: Publication date from 2005/01/01, English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-02-05
Ämne: Psykos vid Parkinsons sjukdom - Terapi med atypiska neuroleptika (rad 30D)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
	FT/TI, AB, KW	"parkinson disease" or parkinsons or parkinson´s:ti,ab,kw

1 OR 2

MeSH MeSH descriptor: [Psychotic Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]

MeSH MeSH descriptor: [Hallucinations] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]

MeSH MeSH descriptor: [Delirium] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]

MeSH MeSH descriptor: [Delusions] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]

FT/TI, AB, KW psychosis or psychotic or hallucinat* or delusion* or delirium*:ti,ab,kw
4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8

MeSH MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees

MeSH MeSH descriptor: [Clozapine] explode all trees

MeSH MeSH descriptor: [Molindone] explode all trees

MeSH MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees

MeSH MeSH descriptor: [Thioridazine] explode all trees

FT/TI, AB, KW antipsychotic or "anti psychotic" or amisulpride or clozapine or molindone or olanzapine or quetiapine or risperidone or thioridazine or sertindole or zotepine or sultopride:ti,ab,kw
10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15

3 AND 6 AND 10

17
Publication Year from 2005 to 2015

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD31 a–b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, demens

Åtgärd:

a) Behandling med acetylkolinesterashämmare

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med acetylkolinesterashämmare till personer med Parkinsons sjukdom och demens.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har måttlig effekt på viktiga effektmått såsom kognitiv funktion. Prisnivån är tillräckligt låg för att kostnaden inte ska påverka behandlingsvalet.

b) Behandling med memantin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med memantin till personer med Parkinsons sjukdom och demens.

Motivering till rekommendation

Åtgärden har motsägelsefulla resultat.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

En majoritet av personerna som är drabbade av Parkinsons sjukdom drabbas av kognitiv svikt och demens under sjukdomsförloppet. Ett närbesläktat tillstånd till Parkinsons sjukdom med demens är Lewy body-demens, där kognitiva symtom kommer tidigare i förloppet. Parkinsons sjukdom med demens och Lewy body-demens kännetecknas av en kombination av demens och parkinsonism och åtföljs ofta av andra symtom, som synhallucinationer, fluktuerande kognition, REM-sömnstörning samt autonom dysfunktion och uttalad dagtrötthet.

Demens vid Parkinsons sjukdom är associerat med stort lidande och ned-satt livskvalitet hos både den drabbade och närstående, samt leder till ökad mortalitet. Demens orsakar även stora kostnader för samhället, i första hand för kommunerna.

RCT-studier har i första hand utvärderat effekten av acetylkolinesterashämmare och memantin vid Parkinsons sjukdom med demens och Lewy body-demens. Vid kognitiva symtom hos en person med Parkinsons sjukdom måste dock läkaren först utesluta andra orsaker till kognitiv svikt såsom för-

virring eller konfusion (till exempel på basen av en infektion) eller läkemedelsbiverkan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med demens ger acetylkolinesterashämmare jämfört med placebo:

- en kliniskt signifikant förbättring av global funktion (mätt med Clinician's Global Impression of Change, standardiserad medelvärdeskillnad (SMD): - 0,38) (måttligt starkt vetenskapligt underlag)
- en kliniskt signifikant förbättring på kognitiv funktion (mätt med Mini-Mental State Examination eller Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, SMD: 0,34) (starkt vetenskapligt underlag).

Vid Parkinsons sjukdom eller Lewy body-demens ger memantin jämfört med placebo:

- en kliniskt relevant förbättring av global funktion (mätt med Clinician's Global Impression of Change, vägda genomsnittliga skillnaden (WMD): -0,40) (begränsat vetenskapligt underlag)
- en kliniskt relevant förbättring kognitiv funktion (mätt med Mini-Mental State Examination, WMD: 0,45) (begränsat vetenskapligt underlag).

När det gäller effekt på kognitiv funktion har behandling med rivastigmin något högre evidens än donepezil, men Randomiserade kontrollerade studier (RCT-studier) som direkt jämför dessa två läkemedel saknas. Antalet individer med Lewy Body-demens i de inkluderade RCT-studierna som utvärderar acetylkolinesterashämmare har varit relativt litet. Även på denna patientgrupp verkar dock acetylkolinesterashämmare ha en signifikant klinisk effekt, men fler studier behövs för att fastställa detta definitivt. Acetylkolinesterashämmare har en acceptabel biverkningsprofil hos patienter med Parkinsons sjukdom med demens eller Lewy body-demens.

Memantin kan ha en kliniskt relevant effekt på global funktion hos patienter med Parkinsons sjukdom med demens eller Lewy body-demens, men resultaten är ännu något motsägelsefulla. Fler RCT-studier skulle behövas för att klarlägga detta. Det finns ännu inte RCT-studier som visar på en övertygande klinisk effekt när det gäller memantin och kognitiv förbättring. Memantin har en gynnsam biverkningsprofil.

Varken acetylkolinesterashämmare eller memantin har några kända sjukdomsmodifierande egenskaper.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Biverkningar har inte berörts i alla studier, men där det rapporterats har de flesta rapporterade biverkningar varit milda eller moderata. Varken tablett donepezil eller tablett memantin ökade risken för milda, moderata eller allvarliga biverkningar jämfört med placebo. I inkluderade RCT-studier är rivastigmin inte associerat med fler läkemedelsorsakade "drop outs" (sv: bortfall) jämfört med placebo, men patienter behandlade med rivastigmin har något fler biverkningar än placebo (riskkvot RR 1.19, 95 procent CI 1,09 till 1,3; [n=661, 2 studier]). Risken för biverkningar vid behandling med rivastigmin försvann dock helt när man endast tog med allvarliga biverkningar i analysen. Ingen studie rapporterar någon förändring i parkinsonistiska symtom (mätt med Unified Parkinson's Disease Rating scale) vid bruk av någon studerad acetylkolinesterashämmare eller memantin.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 studier [1, 2], varav bägge är systematiska översikter som inkluderar analys av ett flertal dubbelblindade RCT-studier[3–12]. Slutsatserna baseras på följande:

A) I den första inkluderade systematiska översikten från 2012 (Cochrane rapport [2]) undersöktes bl.a. följande populationer och effektmått:

- i) 556 personer (3 RCT-studier) för effekt av acetylkolinesterashämmare (rivastigmin eller donepezil) på global funktion (Clinician's Global Impression of Change);
- ii) 1 249 personer (6 RCT-studier) för effekt av acetylkolinesterashämmare (rivastigmin eller donepezil) på kognitiv funktion (Mini-Mental State Examination eller Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale).

B) I den andra inkluderade systematiska översikten från 2015 [1] undersöktes bl.a. följande populationer och effektmått:

- i) 494 personer (1 RCT-studie) för effekt av acetylkolinesterashämmaren rivastigmin (12 mg) på global funktion (Clinician's Global Impression of Change);
- ii) 460 personer (4 RCT-studier) för effekt av acetylkolinesterashämmaren donepezil (10 mg) på global funktion (Clinician's Global Impression of Change);
- iii) 621 personer (2 RCT-studier) för effekt av rivastigmin (12 mg) på kognitiv funktion (Mini-Mental State Examination);
- iv) 450 personer (4 RCT-studier) för effekt av donepezil (10 mg) på kognitiv funktion (Mini-Mental State Examination);
- v) 253 personer (2 RCT-studier) för effekt av memantin på global funktion (Clinician's Global Impression of Change);
- vi) 88 personer (2 RCT-studier) för effekt av memantin på kognitiv funktion (Mini-Mental State Examination).

Saknas någon information i studierna?

Ja. Relativt få RCT-studier finns på patienter med Lewy body-demens när det gäller acetylkolinesterashämmare. Fler vore önskvärda.

Fler RCT studier vore även önskvärda när det gäller effekten av memantin på personer med Parkinsons sjukdom med demens eller Lewy body-demens. Resultaten här är motsatta i subgruppsanalyser, där en studie visar på effekt av memantin på global funktion vid endast Parkinsons sjukdom med demens⁴ och den andra endast vid Lewy body-demens³.

Vissa acetylkolinesterashämmare finns även i form av medicinskt plåster, vilket ofta ger färre gastrointestinala biverkningar, men denna beredningsform har ännu inte studerats vid Parkinsons sjukdom med demens eller Lewy body-demens i form av en blindad RCT-studie.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar. Prisnivån på acetylkolinesterashämmare och memantin är tillräckligt låg för att behandlingskostnaden inte bör vara av betydelse för behandlingsvalet..

Referenser

1. Wang, HF, Yu, JT, Tang, SW, Jiang, T, Tan, CC, Meng, XF, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015; 86(2):135-43.
2. Rolinski, M, Fox, C, Maidment, I, McShane, R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 3:CD006504.
3. Emre, M, Tsolaki, M, Bonuccelli, U, Destee, A, Tolosa, E, Kutzelnigg, A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(10):969-77.
4. Aarsland, D, Ballard, C, Walker, Z, Bostrom, F, Alves, G, Kossakowski, K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(7):613-8.
5. Mori, E, Ikeda, M, Kosaka, K, Donepezil, DLBSI. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of neurology*. 2012; 72(1):41-52.
6. Dubois, B, Tolosa, E, Katzenschlager, R, Emre, M, Lees, AJ, Schumann, G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012; 27(10):1230-8.
7. Leroi, I, Overshott, R, Byrne, EJ, Daniel, E, Burns, A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's

- disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24(8):1217-21.
8. Ravina, B, Putt, M, Siderowf, A, Farrar, JT, Gillespie, M, Crawley, A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005; 76(7):934-9.
 9. Aarsland, D, Laake, K, Larsen, JP, Janvin, C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002; 72(6):708-12.
 10. Emre, M, Aarsland, D, Albanese, A, Byrne, EJ, Deuschl, G, De Deyn, PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2004; 351(24):2509-18.
 11. McKeith, I, Del Ser, T, Spano, P, Emre, M, Wesnes, K, Anand, R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000; 356(9247):2031-6.
 12. Leroi, I, Brandt, J, Reich, SG, Lyketsos, CG, Grill, S, Thompson, R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(1):1-8.

Tabellering av inkluderade studier a) acetylkolinesterashämmare

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Kommentar
[2]	Rolinski et al, 2012	SÖ (metaanalys) inkluderar 3-6 studier beroende på effektmått	360 – 809 beroende på effektmått	Kontroll: Placebo. Interventionsgrupp: Behandling med ACE hämmarna (donepezil eller rivastigmine) oavsett dos och tidsrymd.	CGIC, MMSE, ADAS-Cog.	Cochrane studie. Analyserar donepezil och rivastigmin tillsammans.
[1]	Wang et al, 2015	SÖ (metaanalys) inkluderar 2 studier med rivastigmine och 5 med donepezil	450-460 med donepezil, samt 494-621 för rivastigmin beroende på effektmått	Kontroll: Placebo. Interventionsgrupp: Behandling med antingen donepezil eller rivastigmine oavsett dos och tidsrymd.	CGIC, MMSE, ADAS-Cog.	Inbegriper studier som är med i Rolinski et al 2012, men tillför nya studier och analyserar donepezil och rivastigmin var för sig.

Summering av effekt och evidensstyrka a) acetylkolinesterashämmare

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt ref # enligt Tabell 1.	Absolut effekt/ risk ((K-I)/K)	Relativ effekt/risk ((K-I)/K),	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
CGIC (donepezil eller rivastigmin)	556 (3) Rolinski et al, 2012	Std. mean difference (95% CI) - 0.38 (-0.56, - 0.20)	Uppgift saknas	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet.	Alla PDD, inga med DLB. Två RCT hade begränsat antal inkluderade, vilket gör samlad konklusion mer osäker..
CGIC (rivastigmin 12 mg)	494 (1) Wang et al, 2015	Weighted mean difference (95% CI) -0.50 (-0.77, -0.23)	Uppgift saknas	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet.	Alla PDD, inga med DLB. Endast 1 RCT genererar risk för bias även om antal inkluderade är stor
CGIC (donepezil 10 mg)	460 (4) Wang et al, 2015	Weighted mean difference (95% CI) -0.60 (-1.00, -0.20)	Uppgift saknas	Måttligt starkt vetenskapligt underlag	Brister i överensstämmelse mellan studier.	Ca 15% med DLB, resten PDD

				+++		
MMSE eller ADAS-cog (donepezil eller rivastigmin)	1249 (6) Rolinski et al, 2012	Std. mean difference (95% CI) 0.34 (0.23, 0.46)	Uppgift saknas	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Ca 10% med DLB, resten PDD
MMSE (rivastigmin 12 mg)	621 (2) Wang et al, 2015	Weighted mean difference (95% CI) 1.04 (0.43, 1.65)	Uppgift saknas	Starkt vetenskapligt underlag ++++		Ca 20% med DLB, resten PDD
MMSE (donepezil 10 mg)	450 (4) Wang et al, 2015	Weighted mean difference (95% CI) 1.31 (0.09, 2.53)	Uppgift saknas	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i överensstämmelse mellan studier.	Ca 15% med DLB, resten PDD

Tabellering av inkluderade studier b) memantin

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Kommentar
[1]	Wang et al, 2015	SÖ (metaanalys) inkluderar 3 studier	25-199 beroende på effektmått	Kontroll: Placebo. Interventionsgrupp: Behandling med memantin 20 mg dagligen och oavsett tidsrymd.	CGIC, MMSE, ADAS-Cog.	

CGIC= Clinician's Global Impression of Change

MMSE= Mini-Mental State Examination

ADAS-Cog= Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

Summering av effekt och evidensstyrka b) memantin

Effektmått	Antal deltagare (antal originalstudier), samt ref # enligt Tabell 1.	Absolut effekt/ risk ((K-I)/K)	Relativ effekt/risk ((K-I)/K).	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
CGIC (förändring från baslinje)	253 (2) Wang et al, 2015	Weighted mean difference (95% CI) -0.40 (-0.77, -0.03)	Uppgift saknas	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet.	Ca 40% DLB, resten PDD. Motsägelsefulla resultat mellan de 2 RCT studier när det gäller effekt på PDD vs DLB .
MMSE	88 (2) Wang et al, 2015	Weighted mean difference (95% CI) 0.45 (-2.76, 3.66)	Uppgift saknas	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överensstämmelse och precision .	Ca 50% med DLB, resten PDD .

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-30
Ämne: Kognitiv dysfunktion vid Parkinsons sjukdom - Kognitivt förstärkande farmakoterapi(rad 31D) Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp*)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH]
	FT/TIAB, OT	parkinson'sdisease[tiab] ORparkinsondisease[tiab] ORparkinsons[tiab]ORparkinson's[tiab]ORparkinson'sdisease[ot] ORparkinsondisease[ot] ORparkinsons[ot]ORparkinson's[ot] 1 OR 2
	MeSH	"LewyBody Disease/therapy"[Mesh] OR "Dementia/therapy"[Mesh]OR "Cognition Disorders/therapy"[Mesh]
	FT/TI	dementia[ti] OR cognitivedysfunc*[ti] 4 OR 5
	MeSH	"Cholinesterase Inhibitors"[Mesh]OR "Cholinesterase Inhibitors"[Pharmacological Action]OR "Memantine"[Mesh] OR "rivastigmine" [Supplementary Concept]OR "donepezil" [Supplementary Concept] OR "Galantamine"[Mesh]
	FT/TIAB, All text	cholinesterase inhibit*[tiab] OR anticholinesterase[tiab] OR anticholinesterase[tiab]OR acetylcholinesteraseinhibit*[tiab] OR cognitive enhancementttherap*[tiab] OR cognitive enhancement treatment[tiab]ORMemantineOR rivastigmineOR donepezil ORgalantamine 7 OR 8 3 AND 6 AND 9
	MeSH, FT/TI	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR (randomised[ti] OR randomized[ti]) 10 Filters activated: Systematic Reviews, Publication date from 2005/01/01, English 10 AND 11 Filters activated: Publication date from 2005/01/01, English

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
 Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
 OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
 FT = Fritextterm/er
 tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD32

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, svår sialorré

Åtgärd: Behandling med botulinumtoxin

Rekommendation

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

Hälsö- och sjukvården bör erbjuda behandling med botulinumtoxin till personer med Parkinsons sjukdom och svår sialorré.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad och effekten på saliveringen är mycket stor men det finns risk för muntorrhet och dysfagi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Sialorré (ökad mängd saliv) vid Parkinsons sjukdom är ett vanligt icke-motoriskt symtom. Det ökar i frekvens ju längre man haft sjukdomen men det är inte helt klarlagt om det är ökad salivproduktion, nedsatt sväljningsförmåga eller en kombination av dessa som orsakar tillståndet.

Åtgärden utgör någon form av farmakologisk behandling applicerad lokalt i spottkörtel eller munhåla, eller systemiskt.

Behandling med botulinumtoxin innebär att detta ämne, som blockerar nervfunktionen genom att förhindra transmittorfrisättning från vesikler i synapsen, ges lokalt i spottkörteln och hämmar de nerver som medierar produktion och utsöndring av saliv.

Behandling med glykopyrrolat är givet per os men det är oklart om det har svalts eller bara applicerats i munhålan och sedan spottats ut.

Då vissa farmakologiska interventioner endast belyses av enstaka och mycket små studier har den övergripande åtgärden "farmakologisk behandling" behållits i faktagranskningen så att olika interventioner finns samlade i detta arbetsdokument. Med tanke på hur olika interventionerna är, redovisas de dock separat nedan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid svår sialorré hos patienter med Parkinsons sjukdom ger injektion av botulinumtoxin (Typ A eller B):

- en relativ reduktion av saliveringen eller de subjektiva besvären med 36–70 procent enligt UPDRS II (item 6), Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS), eller Drooling Rating Scale (DRS) under minst 4 veckor efter injektionen (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- en relativ reduktion av salivmängden (gram) med 27–43 procent under 4 veckor efter injektionen (begränsat vetenskapligt underlag).

Effekten bedöms som kliniskt relevant och kvarstod möjligen 4–12 veckor efter injektion. Längre tidpunkter än 4 veckor har dock ej studerats systematiskt.

- Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med glykopyrrolat på sialorré vid Parkinsons sjukdom. En studie visar en mindre effekt vid kortvarig behandling (7 dagar).
- Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt för att avgöra effekten av behandling med inhalation ipratropiumbromid på sialorré vid Parkinsons sjukdom. En studie visar ingen effekt av kortvarig behandling (14 dagar).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. De biverkningar som rapporteras är relaterade till minskad mängd saliv och beskrivs översiktligt som måttfullt besvärande och övergående (muntorrhet och sväljningsbesvär).

Vilka studier ingår i granskningen?

Botulinumtoxin: I granskningen ingår en systematisk översikt (SÖ) [1] med tre randomiserade kontrollerade studier (RCT) [2–4] samt en enskild RCT [5]. Slutsatserna baseras på 122 personer för UPDRS II (item 6), 106 personer för DSFS och 68 personer för salivmängd (gram). De enskilda studierna av botulinumtoxin som ingår i SÖ [2–4] beskrivs också separat för att synliggöra effektstorlek och effektmått med mera. Intervention med botulinumtoxin A eller B i parotis (eventuellt också submandibularis) delas inte upp som olika interventioner på grund av det begränsade antalet studier.

Glykopyrrolat: I granskningen ingår en RCT [6], och slutsatserna baseras på 23 personer för Sialorrhea Severity Scale (SSS).

Ipratropiumbromid: I granskningen ingår en RCT [7], och slutsatserna baseras på 17 personer för UPDRS II (item 6) samt 17 personer för salivmängd (gram).

Saknas någon information i studierna?

Ja. För glykopyrrolat saknas information om effekt mätt med de mer vedertagna utfallmått UPDRS II (item 6) och DSFS.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Seppi, K, Weintraub, D, Coelho, M, Perez-Lloret, S, Fox, SH, Katzenschlager, R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-

Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26 Suppl 3:S42-80.

2. Lagalla, G, Millevolte, M, Capecchi, M, Provinciali, L, Ceravolo, MG. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *Journal of neurology*. 2009; 256(4):563-7.
3. Lagalla, G, Millevolte, M, Capecchi, M, Provinciali, L, Ceravolo, MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006; 21(5):704-7.
4. Ondo, WG, Hunter, C, Moore, W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62(1):37-40.
5. Chinnapongse, R, Gullo, K, Nemeth, P, Zhang, Y, Griggs, L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012; 27(2):219-26.
6. Arbouw, ME, Movig, KL, Koopmann, M, Poels, PJ, Guchelaar, HJ, Egberts, TC, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2010; 74(15):1203-7.
7. Thomsen, TR, Galpern, WR, Asante, A, Arenovich, T, Fox, SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(15):2268-73.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – UPDRS II,	Effektmått B – Saliv vikt (g)	Effektmått C – Sialorrhea Scoring Scale (1-9)	Effektmått D – Drooling Severity & Frequency Scale (DSFS; 2-9p)	Effektmått E – Drooling Rating Scale (0-15)	Kommentar
[1]	Seppi et al, 2011	SÖ, sökt till 2010. 5 RCT (3 botox, 1 glykopyrrolat, 1 ipratropium-Br). Botox (Lagall et al, 2009; Ondo et al, 2004; Lagalla et al, 2006) Gykopyrrolat (Arbuow et al, 2010) Ipratropium (Thomsen et al, 2007)	PS + sialorré. Totalt n=122	K1=K2=K3: Placebo I1: Inj Botox A/B 50/1250-4000E i parotis (n=32/52) I2: Glykopyrrolat 1mg x 3 i 7 dagar (n=23) I3: Ipratropium-bromid (n=15)	Genomsnittlig förändring (pre-post) K1: -0,1 to -0,3p I1: -1,0 to -1,5p I3: No significant change (grafisk redogörelse med s.d. men ej exakta siffror i text)	Genomsnittlig förändring (pre-post) I1: -0,7 to -1,4 K1: +0,2-0,3 I3: No significant change (grafisk redogörelse med s.d. men ej exakta siffror i text)	Primärt effektmått var andel med >30% reduktion av SSS I2: 39,1% (medel SSS 3,8p) K2: 4,3% (medel SSS 4,6p)	Genomsnittlig förändring (pre-post) I1: -2,3 p K1: 0	Genomsnittlig förändring (pre-post) I1: -4,0 p K1: +0,4p	SÖ av flera olika interventioner. Ingen meta-analys gjord för något av de redovisade preparaten. Population, effektmått, effekt-storlek och annan central information beskrivs för respektive studie.
[5]	Chin-pongse et al, 2012	RCT; 54 pat	PS + sialorrhea (UPDRS II, item 6 > el = 3	K: placebo I1: BotoxB 1500U I2: BotoxB 2500U I3: BotoxB 3500U	Genomsnittlig förändring (pre-post) K: -0,8+/-0,84 I1: -2,0+/-0,68 I2: -2,5+/-0,8 I3: -2,8+/-0,83			Genomsnittlig förändring (pre-post) DSFS (2-9p): K: -1,3+/-1,33 I1: -2,1+/-1,23 I2: -3,3+/-1,42 I3: -3,5+/-1,05		Effekt minskade men kvarstod vid 12 veckor.
[2]	Lagalla et al, 2009	RCT, 36 patienter	PS + sialorrhea (UPDRS II, item 6 > el = 2	K: placebo I: BotoxB, 4000U i parotis	K: 3,1p pre to 3,0p post I: 2,9p pre to 1,4p post	K: 1,7g pre to 1,9g post I: 2,1g pre to 1,4 g post				ANOVA av behandling x tid visar p<0,0001 för alla utfallsmått
[3]	Lagalla et al, 2006	RCT, 32 pat	PS + sialorrhea (UPDRS II, item 6 > el = 2	K: placebo I: BotoxA, 50U i parotis	K: 3,1p pre to 2,8p post I: 3,2p pre to	K: 2,0g pre to 2,3g post I: 2,7g pre to				

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – UPDRS II,	Effektmått B – Saliv vikt (g)	Effektmått C – Sialorrhea Scoring Scale (1-9)	Effektmått D – Drooling Severity & Frequency Scale (DSFS; 2-9p)	Effektmått E – Drooling Rating Scale (0-15)	Kommentar
					1,8p post P<0,0001	1,3 g post P<0,0001				
[4]	Ondo et al, 2004	RCT; 16 pat	PS + sialorrhé	K: placebo I: BotoxB, 1000U i parotis + 250U i submandibularis				K: 7,4 pre to 7,4 post I: 7,4 pre to 5,1 post P<0,001	K: 11,9 pre to 12,3 post I: 11,4 pre to 7,4 post P<0,001	
[6]	Arbouw et al, 2010	RCT; 23 patienter	PS + sialorrhé	K: placebo I: 1 mg glycopyrrolate p.o. x3 i en vecka.			ITT population hade 6,5 p vid baseline. K: 4,6p I: 3,8p P<0,011			Längre behandlingstid än 1 vecka finns ej. Kliniskt relevant?? Stor förändring också i kontrollgruppen om än inte lika stor som interventionsgruppen.
[7]	Thomson et al, 2007	RCT; 17 patienter	PS + sialorrhea (UPDRS II, item 6 > el = 2	K: placebo I: 21µg ipratropiumbromid sublinguallt. 1-2 x 1-4 i en 14 dagar.	No change	No change				Efter två veckors behandling minskade saliveringen i både aktiv och placebo-grupp

Summering av effekt och evidensstyrka Intervention: Botulinium-toxin

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – UPDRS II, item 6 (0-4)	122 (3) #2, #3, #4	2,3-3,0p	-1,1 till -2,0 I	36-70% minskning	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet, precision och risk för publikationsbias	4 veckor efter injektion av Botox Få, små studier med överlappande konfidensintervall. I en av studierna hög risk för publikationsbias.
B – Saliv vikt (g)	68 (2) #3, #4	1,9-2,3g	-0,5 till -1,0	27 - 43% minskning	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, precision och risk för publikationsbias.	4 veckor efter injektion av Botox. En av studierna helt sponsrad och publicerad av industrin.
D – Drooling Severity & Frequency Scale (DSFS; 2-9p)	106 (3) #2, #3, #5	5,5-7,4	-(0,8) 2,0-3,7	(18)37-42% minskning	Måttligt starkt vetenskapligt underlag +++	Brister i studiekvalitet, precision och risk för publikationsbias.	4 veckor efter injektion av Botox. Små studier. En studie där samtliga författare var anställda i läkemedelsbolag.
E – Drooling Rating Scale (DRS)	16 (1) #5	12,3	-4,9	40% minskning	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, precision och risk för publikationsbias.	4 veckor efter injektion av Botox. En studie med få deltagare. Överlappande konfidensintervall. BTX erhöles från producent. Utfallsmåttet pekar på liknande effekt som andra utfallsmått för botuliniumtoxin.

Summering av effekt och evidensstyrka Intervention: lpratropium-Bromid

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrka	Kommentar
A – UPDRS II, item 6 (0-4)	17 (1) #7 lpratropium-bromid	-0,3+/-0,7p (minskning)	+0,1p	+ 0,04p	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision s	Efter 2 veckors behandling. . Endast 2 kvinnor i -populationen Endast en RCT-studie finns och stora SD.
B – Saliv vikt (g)	17 (1) #7 lpratropium-bromid	+0,3g	+0,3	0,17p	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, precision och risk för publikationsbias.	Efter 2 veckors behandling. Endast 2 kvinnor i -populationen Endast en RCT-studie finns och stora SD.

Summering av effekt och evidensstyrka Intervention: Glykopyrrolate

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrka	Kommentar
C – Sialorrhea Scoring Scale (1-9)	23 (1) #6	6,5 poäng på SSS 4,6 % fick en >30% minskning av sin SSS.	0,8p på SSS 34,5 %-enheter fler fick en minskning av SSS med >30%	17%	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet, precision och risk för publikationsbias	Endast 7 dagars behandling. Binärt primärt utfallsmått. Liten absolut effekt. Oklart om kliniskt relevant att omvandla det faktiska utfallsmåttet till ett binärt primärt utfallsmått (>30% förbättring) och ingen tydlig motivering varför man gjort detta. Endast en RCT. Kort behandlingstid. Oral beredning ej tillgänglig enligt FASS Många industri-kontakter hos författarna.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-15

Ämne: Sialorea vid Parkinsons sjukdom - Farnakologisk terapi mot sialorea (PD rad 32)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	"Sialorrhea"[Mesh]
5.	FT	sialorrhea[tiab] OR hypersialorrhea[tiab] OR hypersaliv*[tiab] OR drool*[tiab] OR salivation*[tiab] OR sialorrhea[ot] OR hypersialorrhea[ot] OR hypersaliv*[ot] OR drool*[ot] OR salivation*[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish
9.	SB	8. AND systematic[sb]
10.		8. AND Filters: Randomized Controlled Trial
11.		8. AND Filters: Controlled Clinical Trial
12.	SB	8. NOT medline[sb]

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD34a

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, apati

Åtgärd: Behandling med icke-dopaminerga läkemedel

Rekommendation

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

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att utvärdera effekten av olika läkemedel på apati. Forskning pågår på området.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Apati (anhedoni) beskrivs som oförmåga att känna glädje för aktiviteter eller händelser som tidigare upplevts som lustfyllda. Frånvaro av motivation är vanligtvis hörnstenen i definitionen av apati och inkluderar även en minskning av målinriktat beteende och kognition samt en minskning av känslomässigt uttryck. Det har rapporterats förekomma hos cirka 45 procent av patienterna med Parkinsons sjukdom. Majoriteten av studierna som tittat på detta fenomen vid Parkinsons sjukdom bedömer att det är kopplat till förekomst av depression och frontallobsdysfunktion. Prekliniska studier har föreslagit att apati kan härröra från dysfunktion i det dopaminerga mesokortikolimbiska systemet och att D3-receptorn skulle kunna påverka tillståndet [1]. Farmakologisk behandling av apati har provats med dopaminerga medel, såväl direkta (till exempel dopaminagonister) som ”indirekta” eller icke-dopaminerga i ett fåtal studier.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av icke-dopaminerg behandling.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information om biverkningar i studierna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en RCT-studier med få deltagare. Devos och medarbetare genomförde en studie där 30 patienter med Parkinsons sjukdom med måttlig till svår apati men ingen demens, behandlades med rivastigmin eller placebo i sex månader [2]. En studie av Drijgers och medarbetare har också identifierats men i denna utvärderades behandlingen 1,5 timme efter

administration och bedöms därför som inte kliniskt relevant [3]. Vidare kan nämnas att en studie av Takahashi och medarbetare har identifierats [4]. De studerade 55 patienter med Parkinsons sjukdom och apati som behandlades med ett SSRI- (paroxetin eller ecitalopram) eller ett SNRI-preparat (duloxetin), med uppföljning efter sex och tio veckor [4]. Studien var inte blindad. Behandling med SSRI och SNRI vid Parkinsons sjukdom och apati har inte närmare utvärderats i detta underlag.

Sammanfattningsvis återstår att klarlägga dessa läkemedels effektivitet för behandling av apati vid Parkinsons sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om farmakologisk terapi har effekt på apati.

Referenser

1. Marin, RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991; 3(3):243-54.
2. Devos, D, Moreau, C, Maltête, D, Lefaucheur, R, Kreisler, A, Eusebio, A, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(6):668-74.
3. Drijgers, RL, Verhey, FR, Tissingh, G, van Domburg, PH, Aalten, P, Leentjens, AF. The role of the dopaminergic system in mood, motivation and cognition in Parkinson's disease: a double blind randomized placebo-controlled experimental challenge with pramipexole and methylphenidate. *J Neurol Sci.* 2012; 320(1-2):121-6.
4. Takahashi, M, Tabu, H, Ozaki, A, Hamano, T, Takeshima, T. Antidepressants for Depression, Apathy, and Gait Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter Randomized Study. *Intern Med.* 2019; 58(3):361-8.

Tabellering av inkluderade studier

Ref	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A	Kommentar
(1)	Devos et al. 2013	RCT, multicenter, dubbelblind, 6 mån uppföljning.	N=30 Parkinsons sjukdom med måttlig till svår apati men ingen demens	K: Placebo, n=14 I: Rivastigmin n=16	The Lille Apathy Rating (LARS): Från -11.5 (-15/-7) vid baseline till -20 (-25/12) efter 6 mån beh, p=0.031	Mindre studiepopulation än planerat pga inklusionssvårigheter. Den statistiska analysen är därmed svag.

Frågeställning och PICO

(uppdatering 2021)

Vilken effekt har icke-dopaminerg behandling hos personer med Parkinsons sjukdom och anhedoni, jämfört med placebo, ingen behandling eller aktiv komparator?

- Population/tillstånd: Parkinsons sjukdom och anhedoni
- Intervention/åtgärd: Läkemedelsbehandling med metylfenidat, modafinil, rasagiline och rivastigmin
- Kontrollgrupp: Placebo, ingen behandling eller aktiv komparator
- Utfallsmått: Apathy Evaluation Scale (AES), Starkstein Apathy Scale (AS), Lille Apathy Rating Scale (LARS) vid uppföljning 4 v. eller längre.
- Studietyp: Systematisk översikt, RCT
- Övriga inkl. kriterier: Män och kvinnor, vuxna, 2016 och framåt, engelska, nordiska språk

Litteratursökning

Uppdatering 2021- sökning från 2016 till 2021-10-07

Granskade och inkluderade artiklar	Antal
Artiklar som lästes på titel-/abstraktnivå	9
Artiklar som lästes i fulltext	7
Artiklar som kvalitetsgranskades	3 RCT
Artiklar som inkluderades i underlaget	3 RCT

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2021-10-07			
Ämne: PD34a Parkinsons sjukdom, apati. Behandling med icke-dopaminerga läkemedel			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[MeSH] OR parkinson's disease*[tiab] OR parkinson disease*[tiab] OR parkinsons disease*[tiab] OR (parkinson*[ti] AND disease*[ti])	118055
2.	MeSH/FT	"Apathy"[Mesh] OR apathy[tiab] OR apathic[tiab] OR apathetic[tiab] OR "Anhedonia"[Mesh] OR anhedonia*[tiab] OR anhedonic*[tiab] OR Snaith-Hamilton Pleasure Scale[tiab]	11366
3.	MeSH/FT	"Methylphenidate"[Mesh] OR "Modafinil"[Mesh] OR "rasagiline" [Supplementary Concept] OR "Rivastigmine"[Mesh] OR methylphenidate[tiab] OR modafinil[tiab] OR rasagiline[tiab] OR rivastigmine[tiab]	13921
4.		1-3 AND 2016-	3

*) MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts. OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term. FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten **) De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2021-10-07

Ämne: PD34a Parkinsons sjukdom, apati

Åtgärd: Behandling med icke-dopaminerga läkemedel

Sökning gjord av: Natalia Berg

På uppdrag av: Ellinor Cronqvist/NR

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	FT	("parkinson's disease*" OR "parkinson disease*" OR "parkinsons disease*"):ti,ab,kw	10381
2.	FT	(apathy OR apathic OR apathetic OR anhedonia* OR anhedonic* OR "Snaith-Hamilton Pleasure Scale"):ti,ab,kw	1412
3.	FT	(methylphenidate OR modafinil OR rasagiline OR rivastigmine):ti,ab,kw	4681
4.		1-3 AND 2016-	3

**) De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Söksträng från den första publiceringen av riktlinjerna 2016.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-15

Ämne: Anhedoni och Fatigue vid Parkinsons sjukdom – Farnakologisk terapi mot anhedoni och fatigue (PD rad 34D) **Uppdaterad sökning: 2016-03-03**

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]	39170
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]	68651
3.		1. OR 2.	73196
Anhedoni			
4.	MeSH	"Anhedonia"[Mesh]	239
5.	FT	anhedoni*[tiab] OR anhedoni*[ot]	2401
6.		4. OR 5.	2447
7.		3. AND 6.	82
8.		7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	76
9.	SB	8. AND systematic[sb]	2
10.		8. AND Filters: Randomized Controlled Trial	3
11.	SB	8. NOT medline[sb]	11

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Kunskapsunderlaget har uppdaterats, men rekommendationen har inte ändrats.

Rad: PD34b

Tillstånd: Parkinsonrelaterad trötthet

Åtgärd: Behandling med centralstimulerande läkemedel

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda behandling med centralstimulerande läkemedel till personer med Parkinsonrelaterad trötthet.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att utvärdera effekten av olika centralstimulerande behandlingar på parkinsonrelaterad trötthet vid Parkinsons sjukdom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsonrelaterad trötthet (fatigue) med åtföljande påverkan på livskvaliteten vid Parkinsons sjukdom drabbar 30–50 procent av patienterna (ökande frekvens med ökande sjukdomsduration) och beskrivs som en subjektiv trötthetskänsla med åtföljande nedsättning av prestationsförmågan. Den delas ibland också upp i fysisk och mental fatigue.

Farmakologisk behandling av fatigue sker med dopaminagonister, L-dopa, MAOB-hämmare och centralstimulantia (modafinil och metylfenidat).

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av metylfenidat och rasagilin vid parkinsonrelaterad trötthet.
- Vid parkinsonrelaterad trötthet hos patienter med Parkinsons sjukdom ger modafinil eller memantin inga signifikanta skillnader jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är generellt svagt för att bedöma effekten av farmakologisk behandling med enskilda preparat på parkinsonrelaterad trötthet. Det finns enstaka studier som rapporterar en effekt för metylfenidat och rasagilin, men för metylfenidat är studien liten och ingen direkt jämförelse med placebogruppen görs, varför det vetenskapliga underlaget avseende effekt bedöms som otillräckligt. Avseende rasagilin är studiematerialet stort och studielängden adekvat. Det handlar dock om en enda studie som inte är

designad för att undersöka fatigue specifikt, endast ser på de novo-patienter med låg frekvens av fatigue och har en effektstorlek på 7,7 procent vilket gör att den kliniska nyttan av interventionen bedöms som osäker.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. I studien avseende metylfenidat redovisas biverkningar. Inga preparat-specifika biverkningar ses. Den korta studietiden möjliggör dock inte bedömning av missbrukspotential av detta centralstimulerande medel. Biverkningar av rasagilin utan relation till fatigue redovisas inom ramen för registreringsstudierna (ADAGIO).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem studier, varav två är systematiska översikter [1, 2] och tre är randomiserade kontrollerade studier [3–5]. Slutsatserna baseras på 90 personer för FSS, 90 personer för MFI och 1 105 personer för PFS. De systematiska översikterna ser väsentligen på samma originalstudier och slutsatserna är samstämmiga. De RCT [3–5] som är med är det för att ge en kvantitativ och kvalitativ bild av enskilda farmakologiska interventioner eftersom de systematiska översikterna (inklusive metaanalyserna) ser på mer än ett interventionsläkemedel.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om farmakologisk terapi har effekt på fatigue.

Referenser

1. Franssen, M, Winward, C, Collett, J, Wade, D, Dawes, H. Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014; 29(13):1675-8.
2. Sheng, P, Hou, L, Wang, X, Wang, X, Huang, C, Yu, M, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8(12):e81802.
3. Mendonca, DA, Menezes, K, Jog, MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(14):2070-6.
4. Stocchi, F, investigators, A. Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014; 21(2):357-60.

5. Ondo, WG, Shinawi, L, Davidson, A, Lai, D. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17(3):156-9.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Kommentar
[1]	Franssen et al, 2014	SÖ inkl. 11 RCT där meta-analys görs på 3 studier avseende effekt av amfetaminliknande preparat (metylfenidat och modafinil). Övriga studier redovisas deskriptivt.	Ca 1800 patienter med Parkinsons sjukdom och fatigue, varav 90 patienter i meta-analysen av amfetaminliknande preparat.	I meta-analysen: K: Placebo, N=45 I: centralstimulantia (metylfenidat eller modafinil), N=45	Fatigue Severity Scale (FSS): Mean difference: -4,0p (-8,7 till 0,7) n.s.	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Mean difference: -6,13p (-14,6 till 2,4) n.s.	Parkinson fatigue scale (PFS)	De i meta-analysen ingående studierna är heterogena med avseende på intervention och utfall.
[2]	Sheng et al, 2013	SÖ inkl 2 RCT	75 patienter med Parkinsons sjukdom och fatigue	K: Placebo, N=37 I: modafinil, N=36	Mean difference: -0,22 (-1,23 till 0,79) n.s.			Renodlad meta-analys på Modafinil. Ytterligare en RCT med få patienter (n=13) visar liknande resultat.
[3]	Mendonca et al, 2007	RCT	36 patienter	K: placebo I: metylfenidat 10mg x 3	K: Vid baseline 45,1 p och efter 6 veckors behandling 43,2p I: Vid baseline 43,8p och efter 6 veckors behandling 37,3p Ingen statistisk jämförelse mellan behandlingarna redovisas	K: Vid baseline 51,7 +/-16,1 p och efter 6 veckors behandling 48,5 +/-16,5p I: Vid baseline 51,0 +/-10,8p och efter 6 veckors behandling 42,6 +/-15,6p Ingen statistisk jämförelse mellan behandlingarna redovisas		Enda RCT med metylfenidat. Denna är också en av 3 studier som ingår i meta-analysen av centralstimulantia (ref #1).
[4]	Stocchi (2013)	RCT	1105 patienter	36 veckors behandling K: placebo			K: +0,17p I1: +0,03p I2: -0,02p	Den genomsnittliga PFS vid inklusion var 2,2 där >3,3 bedöms som gräns för "problema-

#	Författare, år	Studiedesign	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Kommentar
				I1: rasagilin 1mg/dag I2: rasagilin 2 mg/dag				tisk" fatigue. Oklart vilken klinisk signifikans den redovisade effekten har
[5]	Ondo et al, 2011	RCT	40 patienter med PS	K: Placebo (n=20) I: memantin 10mg x 2 (n=20)	K: Vid baseline 37,2 p och efter 8 veckors behandling 35,7p I: Vid baseline 37,6p och efter 8 veckors behandling 37,4p			Studien tittade på brett på non-motor symtom och fatigue var inte ett specifikt inklusions-kriterium i studien.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Fatigue Severity Scale FSS	36 (1) Metylfenidat; #1 och #3	43,2 p	5,9p	13%	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studie-kvalitet, överförbarhet och precision.	Få patienter och bortfall på 15-20%. Endast värden för metylfenidat anges då ingen effekt sågs av Modafinil och Memantin när dessa värderades separat.
A – Fatigue Severity Scale FSS	77 (2) Modafinil #1 och #2		Inga skillnader		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studie-kvalitet och precision	Få patienter. Små studier och i något fall med mkt stort CI
A – Fatigue Severity Scale FSS	40 (1) Memantin #5		Inga skillnader		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studie-kvalitet, överförbarhet och precision	20% bortfall i aktiv behandlingsgrupp. Endast en RCT med få deltagare.
B – Multidimensional Fatigue Inventory	36 (1) Metylfenidat #3	48,5p	5,9p	11,4%	Otillräckligt vetenskapligt underlag	Brister i studie-kvalitet och precision.	Endast värden för metylfenidat anges då ingen effekt sågs av Modafinil och Memantin när dessa

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
MFI					+		värderades separat. Evidensstyrka avser metylfenidat.
C – Parkinson fatigue scale PFS	1105 #4	2,2p	0,17p	7,7%	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i överförbarhet och hög sannolikhet för publikationsbias.	Populationen var de novo patienter där endast en mindre andel hade kliniskt signifikant fatigue. Endast en RCT finns . Stort kliniskt material är en styrka, men studien är inte designad att se på fenomenet fatigue och populationen är de novo patienter där fatigue är minst frekvent. Företags-sponsrad studie där analysen är en sub-studie i en större studie med andra syften (ADAGIO). Inga studier från oberoende sponsorer finns publicerade även om det finns avslutade studier enligt Clinical-Trials.gov

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-15
Ämne: Anhedoni och Fatigue vid Parkinsons sjukdom – Farnakologisk terapi mot anhedoni och fatigue (PD rad 34D) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot]
3.		1. OR 2.

Anhedoni

4.	MeSH	"Anhedonia"[Mesh]
5.	FT	anhedoni*[tiab] OR anhedoni*[ot]
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.
8.		7. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
9.	SB	8. AND systematic[sb]
10.		8. AND Filters: Randomized Controlled Trial
11.	SB	8. NOT medline[sb]

Fatigue

12.	MeSH	"Fatigue"[Mesh]
13.	FT	fatigue*[tiab] OR lassitud*[tiab] OR fatigue*[ot] OR lassitud*[ot]
14.		12. OR 13.
15.		3. AND 14.
16.		15. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
17.	SB	16. AND systematic[sb]
18.		16. AND Filters: Randomized Controlled Trial
19.		16. AND Filters: Controlled Clinical Trial
20.	SB	16. NOT medline[sb]

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])

- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-01-15
Ämne: Anhedoni och Fatigue vid Parkinsons sjukdom – Farmakologisk terapi mot anhedoni och fatigue (PD rad 34D) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.		1. OR 2.

Anhedoni

4.	MeSH	MeSH descriptor: [Anhedonia] explode all trees
5.	FT/TI, AB, KW	anhedoni*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6.		4. OR 5.
7.		3. AND 6.

Fatigue

8.	MeSH	MeSH descriptor: [Fatigue] explode all trees
9.	FT/TI, AB, KW	fatigue* or lassitud*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.		8. OR 9.
11.		3. AND 10.

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Rad: PD35

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, uttalad trötthet under dagen

Åtgärd: Behandling med läkemedel

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda behandling med läkemedel till personer med Parkinsons sjukdom och uttalad trötthet under dagen.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att utvärdera effekten av olika läkemedel på uttalad dagtrötthet vid Parkinsons sjukdom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det aktuella tillståndet är uttalad trötthet under dagen (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) vid Parkinsons sjukdom. EDS innebär en oförmåga att hålla sig alert och att bevara vakenhet under dagtid, med en benägenhet att plötsligt somna till i olämpliga situationer, vilket kan vara både socialt besvärande och direkt farligt. Sömnhygieniska åtgärder för att förbättra patienternas nattsömn är viktigt, och det kan vara av värde att justera behandlingen med till exempel dopaminagonister. EDS kan mätas subjektivt med självskattningsformuläret Epworth Sleepiness Scale, ESS. Den studerade åtgärden är behandling av EDS med läkemedlet modafinil (200–400 mg dagligen), där effektmåttet är förbättring enligt ESS.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av behandling med modafinil på ESS-skalan vid uttalad trötthet under dagen hos parkinsonpatienter.

Effekten av modafinilbehandling är en kliniskt relevant frågeställning, då uttalad trötthet under dagen utgör ett stort problem för många patienter med Parkinsons sjukdom. De studier som har granskats och värderats vid denna genomgång är dock inte tillräckliga vad gäller patientantal och uppföljningstider för att ge svar på om denna behandling kan minska den uttalade dagtröttheten.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en systematisk översikt [1], som summerar fyra randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 88 personer.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Studierna innehåller det subjektiva effektmåttet ESS, med undantaget att man i en av studierna använt sig av det objektiva måttet MSLT (Multiple Sleep Latency Test). Det hade varit önskvärt med mer utvärdering i form av objektiva effektmått.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om farmakologisk terapi har effekt på uttalad trötthet under dagen.

Referenser

1. Sheng, P, Hou, L, Wang, X, Wang, X, Huang, C, Yu, M, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2013; 8(12):e81802.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Epworth Sleepiness Scale (ESS)	Kommentar
[1]	Sheng et al, 2013	SÖ, sökt till december 2012, 4 RCT, 88 patienter	medelvärde ålder 65-67 år, män 70-75%, sjukdomsduration 6,1-7,4 år	K: placebo (60 pat) I: modafinil 200-400mg/dag (60 pat), 2-8 veckors behandling	WMD -2,41 (-4,03, -0,79)	MSLT (multiple sleep latency) endast studerat i en av de ingående RCT K: 4,5+/-3,9 I: 6,4+/-5,1 (p=0,14, ns)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Förändring i Epworth Sleepiness Scale (ESS)	88 (4) #1	-1,5 - 1	WMD -2,41 (-4,03, -0,79) (p=0,004)		Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)	Bristar i studiekvalitet, överförbarhet, överensstämmelse och precision.	Små studiepopulationer. Korta behandlingstider (2, 3, 4 resp 8 veckor i ingående RCT). Av de 4 studier som ingår i SÖ, är 2 svagt positiva och 2 negativa. Samtidigt visar skattningen av heterogenitet att den är obetydlig. Vida konfidensintervall

Litteratursökning

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Disorders of Excessive Somnolence] explode all trees
5.	FT/TI, AB, KW	"excessive daytime sleepiness" or "daytime somnolen*" or "daytime sleepiness" or "sudden-onset sleep*" or "daytime hyper somnolen*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Wakefulness-Promoting Agents] explode all trees
8.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Sleep Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
9.	FT/TI, AB, KW	modafinil or modiodal or armodafinil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10.		7. OR 8. OR 9.
11.		3. AND 6. AND 10.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD36 a

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, överaktiv blåsa

Åtgärd: Behandling med perifera antikolinergika

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med perifera antikolinergika till personer med Parkinsons sjukdom och överaktiv blåsa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten är måttlig på antalet miktioner och antalet läckage men kan hos parkinsonpatienter medföra en ökad biverkningsrisk. Generiska preparat medför låga kostnader.

Rad: PD36 b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, överaktiv

blåsa, ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling

Åtgärd: Behandling med botulinumtoxin i blåsvägg

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med botulinumtoxin i blåsvägg till personer med Parkinsons sjukdom, överaktiv blåsa och ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Effekten är stor på antalet inkontinens-episoder men förenad med risker. Åtgärden kan kräva kateter vilket kan innebära problem för patienter med Parkinsons sjukdom.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Blåsstörningar i form av överaktiv blåsa (trängningar och ökad frekvens) är vanligt förekommande vid Parkinsons sjukdom och utgör ett av de icke-motoriska symtom som har stor effekt på livskvalitet, inte minst när det stör nattsömn. Vid neurogen blåsstörning på grund av Parkinsons sjukdom är följande specifika farmakologiska behandlingar beskrivna: perifera antikolinerga läkemedel och lokal behandling med botulinumtoxin. Utöver dessa

behandlingar är det beskrivet att behandling med dopaminerga medel kan förbättra urodynamik, men då indikationen för denna behandling ändå styrs av motorsymptom bedöms detta inte vara relevant i sammanhanget.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Perifera antikolinergika

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att utvärdera effekten av antikolinerga läkemedel avseende urinträngningar och livskvalitet vid Parkinsons sjukdom.
- Vid överaktiv blåsa hos vuxna (allmän vuxenpopulation) ger antikolinergika jämfört med placebo:
 - reduktion av antal miktioner med 0,68 per dygn (begränsat vetenskapligt underlag)
 - reduktion av antal läckage med 0,51 per dygn (begränsat vetenskapligt underlag)
 - förbättrad upplevelse enligt Urinary Symptom Scale, resurin, motsvarande en riskkvot (RR) på 1,39 (begränsat vetenskapligt underlag).

Detta kan anses vara relevant även för parkinsonpopulationen då överaktiv blåsa är det vanligaste problemet, även om det inte är självklart att mekanismen är densamma vid Parkinsons sjukdom som vid överaktiv blåsa hos andra patienter. Det bedöms finnas betydande begränsningar i överförbarheten, särskilt gällande biverkningsprofil, eftersom risken för centrala antikolinerga biverkningar kan vara högre vid manifest eller latent kognitiv nedsättning.

Botulinumtoxin i blåsvägg

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att utvärdera effekten av botulinumtoxin i blåsvägg avseende antal miktioner, blåskapacitet och livskvalitet hos patienter med Parkinsons sjukdom.
- Vid neurogen blåsrubbning hos patienter med en neurologisk sjukdom (inte Parkinsons sjukdom), och där annan farmakologisk behandling varit otillräcklig, ger botulinumtoxin jämfört med placebo
 - en genomsnittlig reduktion av inkontinensepisoder med cirka 40 procentenheter samt liten till måttlig biverkningsrisk (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Resultaten från dessa RCT går i linje med de öppna studierna vid Parkinsons sjukdom, och biverkningsprofilen kan inte förväntas vara annorlunda vid Parkinsons sjukdom.

Effekten av botoxbehandling i blåsvägg förefaller vara stor nog för att ha klinisk betydelse vilket också stöds av de studier som rapporterat livskvalitet.

Alla studier visar förbättringar och i de öppna studierna på patienter med Parkinsons sjukdom mycket stora förbättringar. Effektdurationen av botox-behandling i blåsa rapporteras vara mellan 6 och 9 månader, ibland längre.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Vid behandling med perifera antikolinerga läkemedel finns risk för urinretention och för nedsatt kognitiv förmåga med resulterande konfusion.

Dessa risker kan förväntas vara högre hos patienter med Parkinsons sjukdom och behandlingarna behöver därför studeras i dessa populationer specifikt.

Botulinumtoxin i blåsvägg är en lokal behandling där systemiska eller centrala biverkningar normalt inte förekommer (till skillnad från behandling med antikolinergika). Botulinumtoxin kan ge urinretention (0–33 procent, [1–3] och sekundärt till detta urinvägsinfektioner (0–33 procent, [1, 2]). Observationsstudier av Botox vid Parkinsons sjukdom visar samma frekvens av biverkningar som RCT-studier i andra populationer. Generaliserad svaghet efter Botox-injektion i urinblåsa har rapporterats, och är en ovanlig biverkan.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 8 studier, varav 4 är systematiska översikter [1, 4–6] och 4 är observationsstudier [2, 3, 7, 8].

Slutsatserna avseende antikolinergika baseras på 5 977 personer för förändring av antal miktions, 4 582 för förändring i antal läckage, 2 474 för förbättring av livskvalitet (QoL) och 2 742 personer avseende upplevd förbättring av symptom. Inga av dessa patienter har dock Parkinsons sjukdom och överförbarheten är låg.

Slutsatserna avseende lokal behandling med botulinumtoxin i blåsvägg baseras på observationsstudier av 12 parkinsonpatienter för effektmått antal miktions per dygn och 25 parkinsonpatienter för effektmått blåskapacitet. Dessutom baseras bedömning av efficacy mätt i reduktion av antal miktions, samt biverkningsrisk på en systematisk översikt inkluderande 4 RCT med totalt 776 patienter med neurogen blåsrubbning.

Saknas någon information i studierna?

Ja. Det saknas studier med patienter som har Parkinsons sjukdom.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte bedömt den hälsoekonomiska effekten för perifera antikolinergika vid överaktiv blåsa hos personer med Parkinsons sjukdom eftersom det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Socialstyrelsen har bedömt effekten av botulinumtoxin vid blåsstörning hos patienter med Parkinsons sjukdom som jämförbar med effekten hos MS-patienter. Den hälsoekonomiska effekten bedöms som måttlig till hög kostnad per vunnet QALY jämfört mot placebo, se separat hälsoekonomisk kalkyl för MS, rad 45.

Referenser

1. Nabi, G, Cody, JD, Ellis, G, Herbison, P, Hay-Smith, J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (4):CD003781.
2. Jiang, YH, Liao, CH, Tang, DL, Kuo, HC. Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. PloS one. 2014; 9(8):e105989.
3. Giannantoni, A, Conte, A, Proietti, S, Giovannozzi, S, Rossi, A, Fabbrini, G, et al. Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder. J Urol. 2011; 186(3):960-4.
4. Yokoyama, T, Chancellor, MB, Oguma, K, Yamamoto, Y, Suzuki, T, Kumon, H, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of lower urinary tract disorders. Int J Urol. 2012; 19(3):202-15.
5. Zesiewicz, TA, Sullivan, KL, Arnulf, I, Chaudhuri, KR, Morgan, JC, Gronseth, GS, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010; 74(11):924-31.
6. Seppi, K, Weintraub, D, Coelho, M, Perez-Lloret, S, Fox, SH, Katzenschlager, R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011; 26 Suppl 3:S42-80.
7. Giannantoni, A, Rossi, A, Mearini, E, Del Zingaro, M, Porena, M, Berardelli, A. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Urol. 2009; 182(4):1453-7.
8. Kulaksizoglu, H, Parman, Y. Use of botulinum toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010; 16(8):531-4.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – antal miktationer	Effektmått B – antal läckage	Effektmått C – Blåskapacitet	Effektmått D – QoL (varierande mått)	Effektmått E – G Urinary symptom scale, Resurin, Upplevd förbättring	Kommentar
[5]	Zesiewicz et al 2010	SÖ	NA (Avsett Parkinsons sjukom men population saknas)	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Inga RCT finns avseende Parkinsons sjukdom
[6]	Seppi et al, 2011	SÖ	NA (Avsett Parkinsons sjukom men population saknas)	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Rapporteras ej	Inga RCT finns avseende Parkinsons sjukdom
[7]	Giannantonio	Open label	4 pat Parkinson	I: Bot A 200U	Halvering av antal miktationer,			bättre QoL, (stor effekt)		
[3]	Giannantonio	Open label	8 pat Parkinson	I: Bot A 100U	Halvering av antal miktationer			sign bättre QoL, (stor effekt),	2 pat med ögående resurin	,
[8]	Kulaksizoglu and Parman, 2010	Open label	16 pat Parkinson	I: Bot A 500 U			Blåskapacitet Baseline: 198.6+/-33.7 3 mo: 355.1+/-23.3 p<0.05	Sign bättre QoL,,		
[2]	Jiang et al 2014	Open label	9 pat Parkinson	I: Bot A 100U			Blåskapacitet Baseline: 266+/-121; 3Mo: 283+/-181 (NS);		Sign bättre USS, men även sign ökning av resurin från 37 till 113 ml.	Inga andra sign effekter
[4]	Yokoyama et al 2012	SÖ, inkl 4 RCT	Ryggmärgsskada eller MS med neurogen blåstörning, 776 patienter.	I: Botox A 200-300U K: Placebo		% Minskning av inkontinensepisoder: I: 48%-74% K: 10-35%				
[1]	Nabi et al	SÖ	11 956 vuxna	I: Antikolinergika	Minskning av	Minskning		QoL (flera	Upplevd för-	NB ej signifi-

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A – antal miktationer	Effektmått B – antal läckage	Effektmått C – Blåskapacitet	Effektmått D – QoL (varierande mått)	Effektmått E – G Urinary symptom scale, Resurin, Upplevd förbättring	Kommentar
	2006		patienter med överaktiv blåsa.	K: Placebo	antal miktationer på 24h (skillnader i medelvärde, 95% KI) -0,68 (-0,84, -0,52) N=4038 beh, 1939 placebo	antal läckage på 24h (skillnader i medelvärde, 95% KI): -0,51 (-0,66 - 0,37) N=3020 beh, 1562 placebo.		olika delmått av KHQ) – de flesta med förbättring. General health dock ej bättre, Symptomrelaterade mått bättre -1,46p (-1,98, -0,95) 1282 beh vs 831 placebo. IIQ7Global assessment of disease state förbättrades med -10,5 p (-17,2, -3,8) 244 beh vs 117 placebo	bättring (1570 I/1172 K) RR 1,39(1,28, 1,51)	kant högre avbrott pga AE i beh än placebo, men även många yngre med i studierna.

Summering av effekt och evidensstyrka

a. Perifera anticholinergika

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Antal mikt-ioner per dygn	5 977 (12), #[1]		-0,68 mikt-ioner/24h (95 % KI -0,84 till -0,52)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet	Endast ett fåtal av totala antalet studier har kunnat inkluderas i SÖ - selektionsrisk. EJ Parkinson
B – antal läckage	4 582 (12), #[1]		-0,51 läckage/24h (95% KI -0,66-0,37)		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet	EJ Parkinson
C – Blåskapacitet							
D – Effektmått D – QoL (varierande mått)	2 474 (6), #[1]		NA		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överensstämmelse och överförbarhet	EJ Parkinson
E – G Urinary symptom scale, Resurin, Upplevd förbättring	2742 (8), #[1]			Upplevd förbättring RR 1,39(95 % KI 1,28, 1,51)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet	EJ Parkinson

b. Botulinumtoxin i blåsvägg

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – Antal mikt-ioner per dygn	12(2) #[7],[3] Parkinsons sjukdom		Baseline: 9,2/dag+3,7/natt 3Mo: 5/dag + ?/natt		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och precision	Endast open label studier av Parkinsons sjukdom. Inga kontrollgrupper EJ CT!
B – antal läckage	776 (4) #[4]	-10-35%	-39,5%-enheter till -43%-procentenheter		Måttligt vetenskapligt underlag +++	Brister i överförbarhet	Ej Parkinsons sjukdom, men har inte samma betydelse som vid annan far-

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
							makologisk behandling. Skall noteras att det är behandling av patienter refraktära för annan behandling.
C – Blåskapacitet	25(2), # [8],[2]Parkinsons sjukdom		# 5 (n= 16) signifikant ökning med 156,5 ml # 6 (n=9) Ingen signifikant skillnad		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överensstämmelse och precision	Ej CT! Studie #6 ej sign för PD, Studie #5 sign effekt och duration 9 månader
D – Effektmått D – QoL (varierande mått)	12 (2), # [7],[3]		Baseline 22.8 3Mo: 75,8		Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och hög risk för publikationsbias.	Endast open label studier av Parkinsons sjukdom. Inga kontrollgrupper
E – G Urinary symptom scale, Resurin, Upplevd förbättring							

Litteratursökning

Resultatet av sökningarna har granskats genom läsning av titel och abstract och de artiklar som är relevanta för frågeställningen har valts ut.

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-17

Ämne: Urgency, frequency och nocturi vid Parkinsons sjukdom - Farmakologisk terapi mot urgency/frequency/nocturia (rad 36, NR Parkinsons) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Urinary Bladder Diseases/therapy"[Mesh] OR "Urinary Incontinence/therapy"[Mesh]
5.	FT	((bladder*[ti] OR detrusor[ti] OR urinary[ti] OR urogenital[ti] OR nocturia[ti] OR neuro-urologic*[ti] OR urinary incontinence*[tiab] OR urinary dysfunct*[tiab]) AND (therap*[tiab] OR pharmacotherapy*[tiab] OR treatment*[tiab]))
6.		4 OR 5
7.		3 AND 6
8.		7 Filters: German; English

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-14

Ämne: Urgency, frequency och nocturi vid Parkinsons sjukdom - Farmakologisk terapi mot urgency/frequency/nocturia (rad 36, NR Parkinsons) **Uppdaterad sökning:** 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
9.	MeSH	"Parkinson Disease"[Mesh]
10.	FT/ TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinson disease" or "parkinsons disease":ti,ab,kw
11.		1 OR 2
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Diseases] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Urinary Incontinence] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Therapy - TH]
14.	FT/ TI, AB, KW	bladder* or detrusor or urinary or urogenital or nocturia or neuro next urologic* or neurourologic*:ti or urinary next incontinen* or urinary next dysfunct*:ti,ab,kw
15.	FT/ TI, AB, KW	therap* or pharmacotherapy* or treatment*:ti,ab,kw
16.		4 OR 5 OR (6 AND 7)
17.		3 AND 8

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD37 a–e

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, svår ortostatism trots att optimala basala åtgärder är vidtagna

Åtgärd: a) Behandling med droxidopa

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med droxidopa till personer med Parkinsons sjukdom och svår ortostatism trots att optimala basala åtgärder är vidtagna.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten på ortostatism är måttlig. Licenspreparat med begränsad klinisk erfarenhet. Kostnaden är hög jämfört med alternativa preparat.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

b) Behandling med midodrin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med midodrine till personer med Parkinsons sjukdom och svår ortostatism trots att optimala basala åtgärder är vidtagna.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är stor på systoliskt blodtrycksfall men det vetenskapliga underlaget är begränsat.

c) Behandling med fludrokortison

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda behandling med fludrocortison till personer med Parkinsons sjukdom och svår ortostatism trots att optimala basala åtgärder är vidtagna.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är måttlig på ortostatism.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

d) Behandling med etilefrin

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med etilefrin till personer med Parkinsons sjukdom och svår ortostatism trots att optimala basala åtgärder är vidtagna.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Effekten är stor på systoliskt blodtrycksfall men det vetenskapliga underlaget är begränsat.

e) Behandling med noradrenalininfusion

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda behandling med noradrenalininfusion till personer med Parkinsons sjukdom och svår ortostatism trots att optimala basala åtgärder är vidtagna.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Ortostatisk hypotension definieras som en reduktion av systoliskt blodtryck minst 30 mmHg eller 15 mmHg diastoliskt blodtrycksfall inom 3 minuter stående. Det är ett av de vanligaste symtomen från autonoma nervsystemet vid Parkinsons sjukdom. Tillståndet utgör en stor risk för skada på grund av fallrisken men kan även orsaka kognitiv nedsättning och ökad risk för död i hjärt-kärlsjukdom.

Behandling med blodtryckshöjande läkemedel ökar blodtrycket, ofta både i stående och i vila. Detta kan vara problematiskt eftersom tryckstegringen kan bli för hög och då utgöra en riskfaktor för hjärt-kärlinsjuknande.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ortostatisk hypotension ger droxidopa jämfört med placebo

- en tydlig förbättring av Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ, -0,1 till -0,9) och Orthostatic Hypotension Symptom Assessment (OHSA, -1,0 till -1,5), (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

- osäker effekt på fallfrekvensen eftersom fallfrekvensen inte är korrelerad med övriga effektmått i studierna (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid ortostatisk hypotension ger midodrin jämfört med placebo

- reducerad systoliskt blodtrycksfall vid uppresning (cirka 10–20 procent) (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid ortostatisk hypotension ger etilefrin jämfört med placebo

- reducerad systoliskt blodtrycksfall vid uppresning (21,6 procent) (begränsat vetenskapligt underlag).

Vid ortostatisk hypotension ger noradrenalininfusion jämfört med placebo eller dopamin

- förbättring av systoliskt blodtrycksfall (28 procent) och puls (31 procent) (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Vid ortostatisk hypotension ger fludrokortison

- en starkare effekt på COMPASS-OD jämfört med domperidon (96=3 fludrokortison vs 9-7=2 domperidon) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det är av största kliniska vikt att kunna behandla hypotension vid Parkinsons sjukdom främst genom att höja det ortostatiska blodtrycket utan att öka risken för till exempel blödning på grund av hypertoni i vila. Hypotension är en av de största orsakerna till fall vid denna sjukdom. Fallen orsakar både allvarliga skador och mycket lidande för patienterna. Ingen av studierna undersökte långtidseffekten av behandlingarna. Den längsta observationstiden var 18 månader och visade statistiskt signifikant effekt av droxidopa, midodrin och etilefrin mot hypotension. I droxidopastudien såg man dock ingen effekt på fallfrekvens.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. De vanligast förekommande biverkningarna var huvudvärk, yrsel, illamående och hypertoni i liggande.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sex studier [1–7], varav en är systematisk översikt, fyra är randomiserade kontrollerade studier och en är öppen observationsstudie. Slutsatserna baseras på 225 personer för OHQ, OHSA och fallfrekvens, 117 personer för systoliskt blodtrycksfall, 97 personer för patienternas allmänna skattning av förbättring (patient global assessment of improvement), 5 personer för pulsförändring och 17 personer för COMPASS-OD.

I en översiktsartikel omfattande fyra studier med likartad studiedesign och sammanlagt 225 försökspersoner undersöktes peroral behandling med droxidopa. Droxidopa är ett förstadium till noradrenalin. Droxidopa finns inte tillgängligt i Sverige. De olika studierna följde effekten på autonom dysfunktion olika länge i 1, 2 och 8 veckor. Som effektmått användes parametrarna OHQ, OHSA och fallfrekvens från ett validerat patientfrågeformulär. Studierna visade på förbättring avseende OHQ och OHSA trots att en av de

större studierna gav motsatta resultat. De visade dock ingen signifikant förbättring av fallfrekvensen.

I en randomiserad, dubbelblind crossoverstudie jämfördes fludrokortison mot domperidon på 17 personer med Parkinsons sjukdom. Effekten mättes med en skala för autonom funktionstestning, COMPASS-OD. Studien visade statistiskt signifikant effekt för både fludrokortison och domperidon.

I två randomiserade dubbelblinda placebo-kontrollerade studier med 117 patienter med ortostatisk hypotension samt i en liten placebokontrollerad studie med 1 person med Parkinsons sjukdom och 3 personer med autonom dysfunktion undersöktes midodrin, etilefrin samt noradrenalininfusion mot systoliskt blodtrycksfall. Alla tre studierna visade 10–20 procents förbättring men underlaget är otillräckligt för slutsatser då de flesta resultat redovisas något oprecist i procent.

Pulsfrekvensen undersöktes i en öppen observationsstudie med 5 personer med Parkinsons sjukdom, 5 med Shy-Drager-syndrom och 7 friska kontroller. Studien visade 31 procents förbättring men underlaget är alltför litet för slutsatser.

Saknas någon information i studierna?

Ja. I de äldre studierna som undersökt effekten av midodrin och etilefrin saknas data på fallrisk, som är en av de viktigaste faktorerna vid ortostatisk hypotension. Ingen av studierna undersökte långtidseffekten av behandlingarna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Keating, GM. Droxidopa: a review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs*. 2015; 75(2):197-206.
2. Goldstein, DS, Sewell, L, Holmes, C, Pechnik, S, Diedrich, A, Robertson, D. Temporary elimination of orthostatic hypotension by norepinephrine infusion. *Clin Auton Res*. 2012; 22(6):303-6.
3. Schoffer, KL, Henderson, RD, O'Maley, K, O'Sullivan, JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007; 22(11):1543-9.
4. Wilcox, CS, Aminoff, MJ. Blood pressure responses to noradrenaline and dopamine infusions in Parkinson's disease and the Shy-Drager syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 1976; 3(2):207-14.
5. Pathak, A, Raoul, V, Montastruc, JL, Senard, JM. Adverse drug reactions related to drugs used in orthostatic hypotension: a prospective and systematic pharmacovigilance study in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61(5-6):471-4.

6. Miller, E, Wiener, L, Bloomfield, D. Etilefrine in the treatment of levodopa-induced orthostatic hypotension. Archives of neurology. 1973; 29(2):99-103.
7. Gilden, JL. Midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. A new treatment. International angiology : a journal of the International Union of Angiology. 1993; 12(2):125-31.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	OHQ, Orthostatic Hypotension Questionnaire	OHSA, Orthostatic Hypotension Symptom Assessment	Fallfrekvens	Systoliskt BT-fall	Puls	COMPASS-OD, Composite Autonomic Symptom Scale	Kommentar: Biverkningar och rapporterad PGA	
[1]	Keating, 2015, rev	4 randomiserade dubbelblinda, multicenter, fas III-studier	225 droxidopabeh, 236 placebo. 301: 80/82 302: 50/51 306a: 24/27 306b: 69/78	301:100-600 droxidopa tid/ placebo, 1 v 302: 100-600 droxidopa tid/ placebo, 2 v 306a och b: 100-600 droxidopa tid/ placebo, 8 v	301: -1.83, p<0.01/ -0.93 302: +0.11, p<0.05/+1.22 306a: -2.2/-2.1 306b: -2.2/-2.0	Item 1 score 301: -2.4, p<0.001/-1.1 302: +1.3/+1.9 306a: -3.1/-1.6 306b: -2.3, p<0.05/-1.3	306a: 0.4/v vs. 0.8/v, p=0.16 306b: 0.39/v vs. 1.09/v, p=0.853				Droxidopa ännu inte tillgängligt i Sverige	
[2]	Goldstein, 2012	Placebokontrollerad studie	1 patient med PD och 3 med autonom dysfunktion	Noradrenalininfusion iv 3.5, 7, 14, 35 ng/kg/min vs. NaCl				Baseline: -28±6%, p=0.008 Testdag: -28±5%, p=0.004 placebog: -0% noradrenalingr				
[3]	Shoffer, 2007	Randomiserad, dubbelblind, cross-overstudie	17 patienter med PD	Del 1: Icke-farmakologisk beh Del 2: fludrocortisone 0.1mg/d vs. Domperidone 10mg tid						Baseline: 9±2 Del 1: 9±3 Del 2: 6±3 med fludrocortisone, 7±2 med domperidone	4 bortfall i del 2 pga biverkningar; 1 pga hypertoni under domperidonebeh, övr ej relaterade.	
[4]	Wilcox, 1976	Öppen, jämförande studie	5 patienter med PD/ 5 med Shydrager/ 7 friska kontroller.	Noradrenalin-/dopamininfusion i upptrappande dos tills 30% BT stegring uppnåddes					Baseline: 72/ 69/ 65 per min. NA: -13/ +14/ -15 % förändring DA: +18/ +18/ +12 %		2 med PD och 1 med SD beh med orfenadrinhydroklorid 300mg/d, övr 8 med	

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	OHQ, Orthostatic Hypotension Questionnaire	OHSA, Orthostatic Hypotension Symptom Assessment	Fallfrekvens	Systoliskt BT-fall	Puls	COMPASS-OD, Composite Autonomic Symptom Scale	Kommentar: Biverkningar och rapporterad PGA
									förändring		benzhexol 4-8mg/d
[5]	Pathak et al. 2005	Öppen prospektiv studie avseende biverkningar	127 patienter: 24 MSA/41 PD/19 LBD/8 sekundär amyloidos/16 perifer neuropati	Monoterapi: midodrine 42, heptaminol 28, 9α-fludrocortisone 9, cafedrine-theodrenaline 3, dihydroergotamine 3. Kombination: mido+fludro 28, mido+hepta 4, mido+café 1, fludro+hepta 3, fludro+café 2, fludro+dihydro 1, annat 3.							Mido; angor 3, stroke 1, ileus 1, fall 2, syncope 2: Hepta; fm-flimmer 1, hypertoni 1, takykardi 1, diarre 1, syncope 3, sömnstörn 3: Fludro; cor incomp 2, syncope 1: Mido+fludro; cor incomp 3, angor 1, eksem 2, syncope 1, obstipation 4, stroke 1: Mido+hepta; ytlig trombos 1: Fludro+dihydro; stroke 1: Cfe+theo+dihydro; syncope 1.
[6]	Miller et al. 1973	Singel blind placebo kontrollerad	20 patienter med PD och ortostatisk	15 beh med 5mg etilefrine 3 ggr dagl och 5 med placebo.				Etilefrine: Syst BT-fall före/efter, %:			

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	OHQ, Orthostatic Hypotension Questionnaire	OHSA, Orthostatic Hypotension Symptom Assessment	Fallfrekvens	Systoliskt BT-fall	Puls	COMPASS-OD, Composite Autonomic Symptom Scale	Kommentar: Biverkningar och rapporterad PGA
		studie	hypotension.	Vecovis uppföljning i 4 v, därefter månadsvis. Behandlings-tid 18 mån.				26.3/4.3. Diast BT-fall: 14.2/1.2. Placebo: Syst BT-fall:20.8/20.4. Diast BT-fall:9.6/9.2. p<0.005 för samtliga			
[7]	Gilden 1993	Randomiserad dubbelblind-placebokontrollerad studie	Shy-Drager 18 pat, Bradbury-Eggleston syndr 20, Diabetes 27, PD 22, Övr 10.	Placebo 1v, n=97, därefter randomisering till 4 grupper för 4veckors beh med: Placebo n=23, 2.5 mg midodrine n=24, 5mg n=24, 10mg n=26.				Förbättrat syst BT, %: Placebo (n=18) <5, p=ns; 2.5mg (n=17) 15, p<0-1; 5mg (n=19) >5, p=ns; 10mg (n=21) >25, p<0.001.			Pat global asses, % förbättring: placebo (n=5) 40, p=ns; 2.5 (n=10) >70, p<0.05; 5mg (n=8) 50, p=ns; 10mg (n=12) 70, p>0.05.

OHQ, Orthostatic Hypotension Questionnaire OHSA, Orthostatic Hypotension Symptom Assessment COMPASS-OD, Composite Autonomic Symptom Scale BT, Blodtryck PGA, Patient global assessment of improvement

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt-mått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
OHQ, Orthostatic Hypotension Questionnaire	225(4) #1 Keating, 2015,		301: 0.93-1.83=-0.9 302: 1.22-0.11=1.11 306a: 2.1-2.2=-0.1 306b: 2.0-2.2=-0.2		Måttligt starkt underlag (+++)	Bristande överensstämmelse mellan studier.	4 placebokontrollerade studier med likartad studiedesign där dock en av de större studierna ger motsatt resultat.
OHSA, Orthostatic Hypotension	225(4) #1 Keating, 2015,		1.1-2.4=-1.3 1.9-1.3=0.6		Måttligt starkt underlag (+++)	Bristande överensstämmelse mellan	4 placebokontrollerade studier med

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
sion Symptom Assessment			1.6-3.1=-1.5 1.3-2.3=-1.0			studier.	likartad studiedesign där dock en av de större studierna ger motsatt resultat.
Fallfrekvens	225(4)#1 Keating, 2015,		0.8-0.4=0.4 1.09-0.39=0.7		Begränsat underlag (++)	Bristande överförbarhet.	4 placebokontrollerade studier med likartad studiedesign. Fallfrekvens har dålig korrelation till övriga effektmått.
Systoliskt BT-fall	118(3)#2, 5, 6		28-0=28%; (15-5)-(25-5)=10-20%, (26.3-4.3)-(9.6-9.2)=21.6%		Begränsat underlag (++)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Effekten baseras på alltför lite data och för få studiepersoner.
Puls	5(1)#4		-13-18=31 %;		Otillräckligt underlag (+)	Brister i studiekvalitet, överförbarhet och precision.	Effekten baseras på alltför lite data och för få studiepersoner.
COMPASS-OD, Composite Autonomic Symptom Scale	17(1)#3		9-9=0 icke-farmakologisk beh 9-6=3 fludrocortisone 9-7=2 domperidone		Begränsat underlag (++)	Brister i studiekvalitet och precision.	Effekten baseras på en 1 studie med få studiepersoner
Patient global assessment of improvement	97(1)#7		(50-40)-(70-40)=10-30%		Begränsat underlag (++)	Brister i studiekvalitet och precision.	

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-02-23
Ämne: Ortostatism vid Parkinsons sjukdom – Farnakologisk terapi mot ortostatism (PD rad 37)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
	MeSH	"Parkinson Disease"[Majr]
	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinsonism[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] OR parkinsonism[ot] 1. OR 2.
	MeSH	"Hypotension, Orthostatic"[Mesh]
	FT	hypotensi*[tiab] OR orthostati*[tiab] OR hypoten- si*[ot] OR orthostati*[ot] 4. OR 5.
	MeSH	"Norepinephrine"[Mesh] OR "Fludrocortisone"[Mesh] OR "fludrocortisone acetate" [Supplementary Con- cept] OR "Midodrine"[Mesh] OR "Etilefrine"[Mesh] OR "Heptaminol"[Mesh] OR "Octopamine"[Mesh] OR "heptaminol, norfenefrin drug combination" [Sup- plementary Concept] OR "Dihydroergota- mine"[Mesh] OR "Epinephrine"[Mesh] OR "Deamino Arginine Vasopressin"[Mesh] OR "Yohimbine"[Mesh]
	FT	norepinephrine[tiab] OR noradrenalin*[tiab] OR etilefrin*[tiab] OR effortil[tiab] OR ethyl adrianol[tiab] OR ethyladrianol[tiab] OR fludrocortison*[tiab] OR midodrin*[tiab] OR heptaminol[tiab] OR dihydroer- gotami*[tiab] OR orstanorm[tiab] OR florinef[tiab] OR gutron[tiab] OR desmopressin[tiab] OR mini- rin[tiab] OR nocutil[tiab] OR octostim[tiab] OR yo- himbine[tiab] OR norepinephrine[ot] OR noradrena- lin*[ot] OR etilefrin*[ot] OR effortil[ot] OR ethyl adrianol[ot] OR ethyladrianol[ot] OR fludrocorti- son*[ot] OR midodrin*[ot] OR heptaminol[ot] OR dihydroergotami*[ot] OR orstanorm[ot] OR flor- inef[ot] OR gutron[ot] OR desmopressin[ot] OR mini- rin[ot] OR nocutil[ot] OR octostim[ot] OR yohim- bine[ot] 7. OR 8. 3. AND 6. AND 9. 10. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish
	SB	11. AND systematic[sb] 11. AND Filters: Randomized Controlled Trial 11. NOT medline[sb]

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed) Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln) SB = PubMeds filter för:

- systematiska översikter (systematic[sb])

- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])

FT = Fritextterm/er tiab= sökning i title- och abstractfälten ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2015-02-23
Ämne: Ortostatism vid Parkinsons sjukdom – Farnakologisk terapi mot ortostatism (PD rad 37)
Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
2.	FT/TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinsons disease" or "parkinson disease" or parkinsons or parkinsonism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3.		1. OR 2.
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Hypotension, Orthostatic] explode all trees
5.	FT/TI, AB, KW	hypotensi* or orthostati*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6.		4. OR 5.
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Norepinephrine] explode all trees
8.		MeSH descriptor: [Fludrocortisone] explode all trees
9.		MeSH descriptor: [Midodrine] explode all trees
10.		MeSH descriptor: [Etilefrine] explode all trees
11.		MeSH descriptor: [Heptaminol] explode all trees
12.		OR "Octopamine"[Mesh]
13.		MeSH descriptor: [Dihydroergotamine] explode all trees
14.		MeSH descriptor: [Epinephrine] explode all trees
15.		MeSH descriptor: [Deamino Arginine Vasopressin] explode all trees
16.		OR "Yohimbine"[Mesh]
17.	FT/TI, AB, KW	norepinephrine or noradrenalin* or etilefrin* or effortil or "ethyl adrianol" or ethyladrianol or fludrocortison* or midodrin* or heptaminol or dihydroergotami* or orstanorm or florinef or gutron or desmopressin or minirin or nocutil or octostim or yohimbine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
18.		7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 15. OR 16. OR 17.
19.		3. AND 6. AND 18.

*)MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library) Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
 FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords **)
 CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects HTA = Health Technology Assessment Database Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD38a

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, kvarstående impulskontrollstörningar trots optimal farmakologisk behandling

Åtgärd: Behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT)

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT) till personer med Parkinsons sjukdom och kvarstående impulskontrollstörningar trots optimerad farmakologisk behandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad, men effekten på impulskontrollstörningar är liten. Interventionen kräver motiverade patienter med kognitiva förutsättningar att tillgodogöra sig behandlingen. Sannolikt få biverkningar.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Impulskontrollstörningar (ICD) vid Parkinsons sjukdom omfattar hypersexualitet, spelberoende, shoppingberoende och hetsätande. I litteraturen nämns även dopamindysregleringssyndromet (DDS) och ”punding” som till skillnad från ICD betraktas som impulskontrollbeteende (ICB). Underlaget tog hänsyn till ICD och ICB (sökord) vid Parkinsons sjukdom. Behandling med dopaminagonister utgör den viktigaste riskfaktorn för ICD. ICD är frekventa, sannolikt underdiagnostiserade och kan leda till allvarliga konsekvenser för patienter.

Förstahandsåtgärden mot ICD är att reducera eller avsluta behandlingen med dopaminagonister vilket dock inte alla patienter tolererar p.g.a. motorisk försämring eller ”dopamine agonist withdrawal syndrome” (DAWS). Det finns behov av att hitta ytterligare behandlingsmöjligheter för ICD. Tyvärr finns det i nuläget inte många högkvalitativa studier som undersöker detta.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ICD ger KBT-baserad intervention jämfört med sedvanlig behandling

- en signifikant förbättring med en reduktion motsvarande absolut effekt – 0,8 på Clinical Global Impression-Change Scale of Symptom Severity (CGI) (begränsat vetenskapligt underlag)

- en signifikant förbättring med en reduktion motsvarande -4,7 på Neuropsychiatric Inventory (NPI) (begränsat vetenskapligt underlag).

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av KBT-baserad intervention på Impulse Control Behaviour Severity Scale (ICBSS, en icke-validerad skala). KBT har inte visat någon signifikant effekt på anhörigas stressupplevelse.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

KBT-baserad intervention innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på (A) 45 personer för effekt på ICD med KBT-baserade interventioner och studien ingår i följande översiktsartikel: Tanwani m.fl. A systematic review of treatments for Impulse Control Disorders and related behaviors in Parkinson's disease. Psychiatry Research 2015. [2].

Saknas någon information i studierna?

Det finns ingen uppgift om långtidseffekter eller livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Okai, D, Askey-Jones, S, Samuel, M, O'Sullivan, SS, Chaudhuri, KR, Martin, A, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. Neurology. 2013; 80(9):792-9.
2. Tanwani, P, Fernie, BA, Nikcevic, AV, Spada, MM. A systematic review of treatments for Impulse Control Disorders and related behaviours in Parkinson's disease. Psychiatry research. 2015; 225(3):402-6. cross-sectional study of 3090 patients. Archives of neurology. 2010; 67(5):589-95. P assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994; 44(12):2308-14.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[1]	Okai, 2013	RCT 45 patienter. Mätning 6 månader efter start av intervention	Patienter med Parkinsons sjukdom och impuls-kontrollbeteende (ICB) enligt QUIP, exklusion om MMSE<24. 45 patienter. I: 59.3 år genomsnitt, 67.9% män K: 57.9 år genomsnitt, 70% män	K: standard medicinsk behandling (17) I: KBT-baserad intervention på 12 sessioner plus standard medicinsk behandling (28)	CGI K: 3.7 till 3,5 Förändring med -0.3 I: 4.0 till 2.5 Förändring med -1.4 -0.8(CI -1.2 to -0.5), p=0.004 effect size 0.21, p=0.004	NPI baserad på strukturerad intervju K: 22.0 till 23.8, Förändring med 0.2 I: 26 till 16.4 Förändring med -9.5 -4.7 (-9.1 to -0.3) p=0.033; effect size 0.12, P=0.033;	ICBSS* K:9.2 till 6.7, -2.2 I: 8.9 till 2.6 -6.1 -4.17(-5.8 to -2.5),p=0.020 effect size 0.18, p=0.020	Carer burden and distress measured by Zarit burden interview K: -3.5 I: -4.2 -3.9 (-6.1 to 1.6) p=0.75	Carer burden and distress measured by total distress score on NPI K:-1.0 I: -4.9 -3.0 (-5.6 to -0.3) p=0.12	Grupperna ej samma storlek , ej blindad intervention, enbart 58% kompletterade alla 12 sessioner

Quip-RS: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinsons Disease-Rating Scale som mäter grad av symptomen (Referens:[18].

CGI-C: Clinical Global Impression-Change Scale of symptom severity. CGI är en allmän mätning som omfattar bedömning av impact av ICD [19]. Mätinstrumentet kan användas, men är inte särskild specifikt.

NPI: Neuropsychiatric inventory. Undersöker olika beteende dock även beteende som är relaterade till ICD såsom disinhibition, abberant motor beteende, aptit och förändringar i ätbeteende [20].

ICBSS: Impulse control behaviour severity scale (icke validerad), baserad på strukturerad intervju som mäter frekvens och impact av spelberoende, köpbeteende, hetsätande, hypersexualitet, punding, hobbyism and läkemedelöverkonsumtion. Referens:[1].

Zarit: "Zarit burden interview" är ett mätinstrument för anhöriga (Referens: [21].

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – CGI	45 (#1)	K: -0.3	-0.8(-1.2 till -0.5)	effektstorlek 0.21, p=0.004	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Endast en liten studie, icke blind.
B – NPI	45 (#1)	K: 0.2	0.2- (-9.5) = -9.7	effektstorlek 0.12, P=0.033;	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Endast en liten studie, icke blind.
C – ICBSS	45 (#1)	K: -2.2	-2.2- (-6.1)=-3.9	effektstorlek 0.18, p=0.020	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet, överförbarhet.	Endast en liten studie, icke blind, enbart 58 % kompletterade alla 12 sessioner.
D – Zarit	45 (#1)	K: -3.5	-3.5- (-4.2)= -0.7	effektstorlek 0.00, p=0.75	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Endast en liten studie, icke blind, enbart 58 % kompletterade alla 12 sessioner.
E – NPI-stress	45 (#1)	K: -1.0	-1.0- (-4.9)= -3.9	effektstorlek 0.007, p= 0.12	Otillräckligt vetenskapligt underlag +	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Endast en liten studie, icke blind, enbart 58 % kompletterade alla 12 sessioner.

CGI-C: Clinical Global Impression-Change Scale of symptom severity. CGI är en allmän mätning som omfattar bedömning av impakt av ICD. Mätinstrumentet kan användas, men är inte särskild specifikt.

NPI: Neuropsychiatric inventory. Undersöker olika beteende dock även beteende som är relaterade till ICD såsom disinhibition, abberant motor beteende, aptit och förändringar i ätbeteende.

ICBSS: Impulse control behaviour severity scale (icke validerad), baserad på strukturerad interview som mäter frekvens och impakt av spelberoende, köpbeteende, hetsätande, hypersexualitet, punding, hobbyism and läkemedelöverkonsumtion.

Zarit: "Zarit burden interview" är ett mätinstrument för anhöriga.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2015-01-29

Ämne: Impulskontrollstörning vid Parkinsons sjukdom– Screena för och vb behandla impulskontrollstörningar (rad 38, NR Parkinsons sjukdom)

Uppdaterad sökning: 2016-03-03

Söknr Termtyp *) Söktermer

Parkinsons sjukdom

1. MeSH "Parkinson Disease"[Mesh]
2. FT/TIAB, OT parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab]
OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR
parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR
parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3. 1 OR 2

ICD

4. MeSH "Impulse Control Disorders"[Mesh]
5. FT/TIAB, OT impulse control[tiab] OR impulse control[ot] OR
impulsive behav*[tiab] OR impulsive behav*[ot] OR
compulsive behav*[tiab] OR compulsive behav*[ot]
OR dopamine dysregulation syndrome*[tiab] OR
dopamine dysregulation syndrome*[ot]
6. 4 OR 5

Rad 38 screening av ICD hos parkinsonspatienter

7. MeSH "Impulse Control Disorders/epidemiology"[Mesh] OR
"Mass Screening"[Mesh]
8. FT/TIAB incidence*[tiab] OR prevalence[tiab] OR
screen*[tiab] OR monitor*[tiab]
9. 7 OR 8
10. 3 AND 6 AND 9
11. 10
Filters activated: published in the last 10 years,
Reviews, English

Rad 38 behandling av ICD (övergripande sökning)

12. MeSH "Impulse Control Disorders/therapy"[Mesh]
13. FT/TIAB (((impulse control[tiab] OR impulse control[ot] OR
impulsive behav*[tiab] OR impulsive behav*[ot] OR
compulsive behav*[tiab] OR compulsive behav*[ot]
OR dopamine dysregulation syndrome*[tiab] OR
dopamine dysregulation syndrome*[ot]) AND
(therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR
pharmacotherapy*[tiab] OR pharmacologic*[tiab]
OR non pharmacolog*[tiab] OR manag*[tiab])))
14. 12 OR 13
15. 3 AND 14
16. 15
Filters activated: Systematic Reviews, English

Rad 38 behandling av ICD (läkemedel)

17. MeSH "Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive
Agents" [Pharmacological Action] OR

18. FT/TT "Naltrexone"[Mesh] OR "Amantadine"[Mesh] OR "Clozapine"[Mesh]
amantadine[ti] OR naltrexone[ti] OR antidepress*[ti]
OR neuroleptic*[ti] OR clozapine[ti]
19. 17 OR 18
20. 3 AND 6 AND 19
21. 20
Filters activated: Randomized Controlled Trial

Rad 38 behandling av ICD (DBS)

22. MeSH "Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]
23. FT/TIAB, TI DBS[ti] OR deep brain[tiab] OR deep brain[ot] OR ((stimulat*[ti] OR electric*[ti]) AND (subthalam*[ti] OR pallid*[ti] OR thalam*[ti]))
24. 22 OR 23
25. 3 AND 6 AND 24
26. 25
Filters activated: Randomized Controlled Trial

Rad 38 behandling av ICD (KBT)

27. MeSH "Behavior Therapy"[Mesh]
28. FT/TIAB, TI behavioral therapy[tiab] OR behavior therapy[tiab] OR cognitive behav*[tiab] OR CBT[ti]
29. 27 OR 28
30. 3 AND 6 AND 29
31. 30
Filters activated: Randomized Controlled Trial

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD38b

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, kvarstående impulskontrollstörningar trots optimerad dopaminerg behandling

Åtgärd: Behandling med naltrexon

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda behandling med naltrexon till personer med Parkinsons sjukdom och kvarstående impulskontrollstörningar trots optimerad farmakologisk behandling.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad men effekten på impulskontrollstörningar är liten och det finns risk för biverkningar.

Kommentar: Fri förskrivningsrätt möjliggör ordination utanför den godkända indikationen, men medför ett större ansvar för den enskilda läkaren.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Impulskontrollstörningar (ICD) vid Parkinsons sjukdom omfattar hypersexualitet, spelberoende shoppingberoende och hetsätande. I litteraturen nämns det även dopamindysregleringssyndromet (DDS) och ”punding” som till skillnad från ICD betraktas som impulskontrollbeteende (ICB). Underlaget tog hänsyn till ICD och ICB (sökord). Behandling med dopaminagonister utgör den huvudsakliga riskfaktorn för ICD. ICD är frekventa och sannolikt underdiagnostiserade och kan leda till allvarliga konsekvenser för patienterna. Behandlingen syftar i första hand till att reducera eller avsluta behandlingen med dopaminagonister vilket dock inte alla patienter tolererar på grund av motorisk försämring eller ”dopamine agonist withdrawal syndrome” (DAWS). Det finns ett behov av att hitta ytterligare behandlingsmöjligheter för ICD. Tyvärr finns det i nuläget inte många högkvalitativa studier som undersöker behandling av ICD.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid ICD ger naltrexon jämfört med placebo

- ingen signifikant effekt på Clinical Global Impression-Change (CGI-C) (begränsat vetenskapligt underlag)
- 7,37 poängs förbättring på Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinsons Disease-Rating Scale (QUIP-RS) (begränsat vetenskapligt underlag).

Detta innebär att 60 procent av patienterna med naltrexon fick en kliniskt meningsfull förbättring, det vill säga >7 poäng i Quip-RS, cirka dubbelt så stor förbättring i Quip-RS jämfört med placebo.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Naltrexon ger illamående hos 29,2 procent av de behandlade patienterna samt yrsel, huvudvärk och blodtrycksförändringar hos >5 procent av patienterna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 50 personer för effekten på ICD med naltrexonbehandling.

Studien använde en cross over-design.

Saknas någon information i studierna?

Det finns ingen uppgift om långtidseffekter eller livskvalitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Papay, K, Xie, SX, Stern, M, Hurtig, H, Siderowf, A, Duda, JE, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology*. 2014; 83(9):826-33.
2. Tanwani, P, Fernie, BA, Nikcevic, AV, Spada, MM. A systematic review of treatments for Impulse Control Disorders and related behaviours in Parkinson's disease. *Psychiatry research*. 2015;260(2):521-7.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effektmått A –	Effektmått B –	Effektmått C –	Effektmått D –	Effektmått E –	Kommentar
[1]	Papay et al., 2014	RCT 50 patienter	Parkinson's sjukdom och impuls-kontrollstörning, 8 veckors behandling	K: Placebo I: 50-100 mg Naltrexone	CGI-C response rate 19.8% (-8.7% to 44.2%) OR 1.6 (0.5-5.2, p=0.5)	QUIP-RS I: 14.9 (CI 9.9-19.9) K: 7.5 (CI 2.5-12.6) -7.37, (CI: -14.54 till -0.2) p=0.04				5 drop outs

CGI-C: Clinical Global Impression-Change Scale of symptom severity. CGI är en allmän mätning som omfattar bedömning av impact av ICD. [17]. Mätinstrumentet kan användas, men är inte särskild specifikt.

Quip-RS: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinsons Disease-Rating Scale, en skala som mäter grad av symptomen (Referens: [18])

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K-I)	Relativ effekt/riskreduktion ((K-I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
A – CGI	50 (#1)	K: 33.1%	(K-I) -21.3%	OR 1.57 (0.47-5.23, p=0.47)	Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet, överförbarhet.	En studie, single center, ffa patienter med ICD i form av ätstörning.
B – Quip-RS	50 (#1)	K: 7.55 (CI 2.45-12.66)	Justerat skillnad mellan grupperna: -7.37 (CI -14.54; -0.20) P=0.04		Begränsat vetenskapligt underlag ++	Brister i studiekvalitet och överförbarhet.	Secondary outcome. En studie, single center.

CGI-C: Clinical Global Impression-Change Scale of symptom severity. CGI är en allmän mätning som omfattar bedömning av impact av ICD. [17]. Mätinstrumentet kan användas, men är inte särskild specifikt.

Quip-RS: Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinsons Disease-Rating Scale som mäter grad av symptomen (Referens: [18])

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2015-01-29		
Ämne: Impulskontrollstörning vid Parkinsons sjukdom– Screena för och vb behandla impulskontrollstörningar (rad 38, NR Parkinsons sjukdom)		
Söknr	Termtyp *)	Söktermer
Parkinsons sjukdom		
	MeSH	"Parkinson Disease"[Mesh]
	FT/TIAB, OT	parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot] 1 OR 2
ICD		
	MeSH	"Impulse Control Disorders"[Mesh]
	FT/TIAB, OT	impulse control[tiab] OR impulse control[ot] OR impulsive behav*[tiab] OR impulsive behav*[ot] OR compulsive behav*[tiab] OR compulsive behav*[ot] OR dopamine dysregulation syndrome*[tiab] OR dopamine dysregulation syndrome*[ot] 4 OR 5
Rad 38 screening av ICD hos parkinsonspatienter		
	MeSH	"Impulse Control Disorders/epidemiology"[Mesh] OR "Mass Screening"[Mesh]
	FT/TIAB	incidence*[tiab] OR prevalence[tiab] OR screen*[tiab] OR monitor*[tiab] 7 OR 8 3 AND 6 AND 9 10 Filters activated: published in the last 10 years, Re- views, English
Rad 38 behandling av ICD (övergripande sökning)		
	MeSH	"Impulse Control Disorders/therapy"[Mesh]
	FT/TIAB	((impulse control[tiab] OR impulse control[ot] OR impulsive behav*[tiab] OR impulsive behav*[ot] OR compulsive behav*[tiab] OR compulsive behav*[ot] OR dopamine dysregulation syndrome*[tiab] OR dopamine dysregulation syndrome*[ot]) AND (therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR pharma- cotherapy*[tiab] OR pharmacologic*[tiab] OR non pharmacolog*[tiab] OR manag*[tiab])) 12 OR 13 3 AND 14 15 Filters activated: Systematic Reviews, English
Rad 38 behandling av ICD (läkemedel)		
	MeSH	"Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Naltrex- one"[Mesh] OR "Amantadine"[Mesh] OR "Clozap- ine"[Mesh]

FT/TT	amantadine[ti] OR naltrexone[ti] OR antidepress*[ti] OR neuroleptic*[ti] OR clozapine[ti] 17 OR 18 3 AND 6 AND 19 20 Filters activated: Randomized Controlled Trial
Rad 38 behandling av ICD (DBS)	
MeSH	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh]
FT/TTAB, TI	DBS[ti] OR deep brain[tiab] OR deep brain[ot] OR (stimulat*[ti] OR electric*[ti]) AND (subthalam*[ti] OR pallid*[ti] OR thalam*[ti]) 22 OR 23 3 AND 6 AND 24 25 Filters activated: Randomized Controlled Trial
Rad 38 behandling av ICD (KBT)	
MeSH	"Behavior Therapy"[Mesh]
FT/TTAB, TI	behavioral therapy[tiab] OR behavior therapy[tiab] OR cognitive behav*[tiab] OR CBT[ti] 27 OR 28 3 AND 6 AND 29 30 Filters activated: Randomized Controlled Trial

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

**)

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD42

Tillstånd: Parkinsons sjukdom, motoriska fluktuationer

Åtgärd: Behandling med safinamid som tilläggsbehandling med levodopa

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården kan erbjuda tilläggsbehandling med safinamid till personer med Parkinsons sjukdom och motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden har en måttlig effekt på viktiga effektmått.

Kommentar: Begränsad klinisk erfarenhet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som medför bland annat dopaminbrist i delar av hjärnan. Symtomen vid Parkinsons sjukdom uppstår vid förlust av cirka 80 procent av de dopaminerga neuronerna. Kardinalsymtomen är vilotremor, rigiditet och hypokinesi.

Effekten av L-dopa, som i hjärnan omvandlas till dopamin, är initialt god på de motoriska symtomen. Efter några års behandling utvecklar många patienter dock motorkomplikationer. Detta innebär att tillståndet svänger mellan normal motorik ("on"), överrörlighet (on med dyskinesier) och parkinsonsymtom ("off"). Inhibition av enzymet MAO-B medför en ökning av dopaminnivåerna i hjärnan. Behandling med MAO-B-hämmarna selegilin och rasagilin som tillägg till L-dopa hos patienter med Parkinsons sjukdom med motorkomplikationer ger minskad tid i off och förbättring av de motoriska symtomen (se frågeställning PD 16 i Nationella riktlinjer för vård vid MS och Parkinsons sjukdom, remissversion).

Safinamid är en selektiv och reversibel MAO-B-hämmare som också hämmar frisättningen av glutamat. Glutamat anses ha en roll för uppkomsten av dyskinesier och hämning av glutamatfrisättningen tros kunna minska dyskinesier.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid Parkinsons sjukdom med motorkomplikationer trots optimal behandling med levodopa, ger behandling med safinamid som tillägg till levodopa

- 0,6–0,72 timmar mindre tid i off per dag (50 mg och 100 mg) (starkt vetenskapligt stöd)
- 0,51–0,55 timmar ökad tid i on utan dyskinesier eller med endast icke besvärande dyskinesier (50 mg och 100 mg) (starkt vetenskapligt stöd)
- 1,8–2,6 poängs förbättring av de motoriska symtomen skattade med UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) motor score (50 mg och 100 mg) (starkt vetenskapligt stöd)
- förbättring av ADL skattat med UPDRS ADL score (100 mg) och livskvalitet skattat med PDQ-39 (100 mg) (starkt vetenskapligt stöd).

Effekten är mycket måttlig. Ökningen av on-tiden och minskningen av off-tiden med 0,5–1 timme per dygn är dock kliniskt relevant. Förbättringen i UPDRS motor score ligger på den nivå som bedöms vara den minsta kliniskt relevanta förbättringen för denna gradering (1,5–3)[1].

Det finns otillräckligt vetenskapligt stöd för att behandling med safinamid som tillägg till levodopa hos patienter med Parkinsons sjukdom och motor-komplikationer minskar dyskinesier.

Det finns inga studier som direkt jämför effekten av safinamid och MAO-B-hämmarna selegilin och rasagilin.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ja. Dyskinesier var något vanligare hos de patienter som behandlades med safinamid än med placebo, men övriga biverkningar var inte mer frekventa hos de patienter som behandlades med safinamid än med placebo.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår två randomiserade kontrollerade studier [2, 3] innefattande 669 respektive 544 patienter. Slutsatserna baseras på data från 669 personer (personerna i studie #3 hade tidigare varit med i studie #2). I litteratursökningen har hittats en systematisk översikt (Schnitker & Müller 2015[4]) där förutom studie #2 ytterligare en randomiserad kontrollerad studie (RCT) innefattande 549 personer är med. Denna studie (SETTLE) är dock ej publicerad i sin helhet utan finns bara som kongressabstrakt. (Cattaneo CE m.fl. Movements disorders 2015 30. S75[5]). Översikten tas inte med i granskningen då den inte uppfyller tillräckliga kvalitetskrav enligt AMSTAR och då effektmåten inte är desamma som "primary endpoint"-måten i de RCT som publicerats. Slutsatsen i översikten pekar dock åt samma håll som de RCT som ingår i denna granskning, d.v.s. safinamid som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med Parkinsons sjukdom med motorfluktuationer medför ökad total on-tid och minskad total off-tid.

Saknas någon information i studierna?

Ja. I studie 3 finns inga sifferuppgifter om UPDRS motor och ADL score och PDQ 39.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort en hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Hauser, RA, Auinger, P, Parkinson Study, G. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(5):813-8.
2. Borgohain, R, Szasz, J, Stanzione, P, Meshram, C, Bhatt, M, Chirilineau, D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014; 29(2):229-37.
3. Borgohain, R, Szasz, J, Stanzione, P, Meshram, C, Bhatt, MH, Chirilineau, D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014; 29(10):1273-80.
4. Schnitker, J, Muller, T. Meta-analysis of Placebo-controlled Clinical Trials of Safinamide and Entacapone as Add-on Therapy to Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. . *Eur Neurol Rev* 2015; 10(1):15-22.
5. Cattaneo C, Bea. Efficacy of safinamide as adjunct therapy in mid-to-late-stage fluctuating Parkinson's disease patients: Post hoc analysis of 016 and SETTLE trials. *Movement disorders* 30, S75 DOI:10.1002/mds_26295; 2015.

Tabellering av inkluderade studier

#	Författare, år	Studiedesign	Patientpopulation	Behandling i kontroll- och interventionsgrupp	Effekt-mått A –	Effekt-mått B –	Effekt-mått C –	Effekt-mått D –	Effekt-mått E –	Effekt-mått F –	Effekt-mått G –	Kommentar
[2]	Borghain et al 2014	RCT med 669 patienter	Parkinsons sjukdom med motorfluktuationer (Hoehn & Yahr I-IV vid off, motor fluktuationer > 1,5 timmar off per dag) 669 patienter varav 480 män, medel ålder 60 år	Safinamide 50 mg/dag (224 pat), safinamide 100 mg/dag (223 pat) eller placebo (222 pat) som tillägg till levodopa under 24 veckor	A) Förändring i daglig on tid (timmar) utan eller med endast icke besvärande dyskinesier 50 mg : *A) +0,51 Placebo: 68,5 % 100mg : *A)+0,55 Placebo: 68,5 %	B) Förändring i off-tid per dag (timmar) B) -0,6 Placebo: 68,5 % 100mg : B) -0,6 Placebo: 68,5 %	Förändring i UPDRS, C) Motor score C) -1,8 Placebo: 68,5 % 100mg : C) -2 Placebo: 68,5 %	Förändring i UPDRS, D) ADL score D) -0,5; Placebo: 68,5 % 100mg : D) -1 Placebo: 68,5 %	E) Förändring i Dyskinesia rating scale (DRS) total score E) -4,5 Placebo: 68,5 % 100mg : E) -17,5 Placebo: 68,5 %	F) Förändring i PDQ-39	G) Frekvens biverkningar aktiv behandling vs placebo G) 65,9 %, 100mg : G) 65,6 %, Placebo: 68,5 %	Studien utfördes i Indien (539 patienter) och i Europa (139 patienter). Detta är förklaringen till att så många patienter som 249 (37 %) samtidigt behandlades med antikolinergika. I Europa är det idag ovanligt med antikolinergikabehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom. *Primary endpoint Levodopadosen kunde vid behov ökas eller sänkas Samtidig behandling med dopaminagonister, COMT-hämmare, amantadin och antikolinergika var tillåten
[3]	Borghain et al 2014	RCT Med 544 patienter	Parkinsons sjukdom med motorfluktuationer (se studie #1)	Safinamide 50 mg/dag (189 pat), safinamide 100 mg/dag	50 mg: A) 1,01 Placebo: 91,4 % 100mg: B) -0,6	B) -0,6 Placebo: 91,4 % 100mg: B) -0,6	C) ej angivet Placebo: 91,4 % 100mg: C) ej	D) ej angivet 100mg: D ej angivet	E) -0,51 Placebo: 91,4 % 100mg: E) -0,59	F) ej angivet F) ej angivet	G) 88,9% Placebo: 91,4 % 100mg: G) 90,6 % Placebo: 91,4 %	18 månader lång fortsättningsstudie till #1, 544 av de 594 patienter som fullföljde

#	Författare, år	Studie-design	Patient-population	Behandling i kontroll- och interventions-grupp	Effekt-mått A –	Effekt-mått B –	Effekt-mått C –	Effekt-mått D –	Effekt-mått E –	Effekt-mått F –	Effekt-mått G –	Kommentar
				(180 pat) eller placebo (175 pat) som tillägg till levodopa under 24 månader räknat från starten av studie #1	100mg: A) 1,16 Placebo: 91,4 %	Placebo: 91,4 %	angivit		Placebo: 91,4 %			studie #1 deltog

Summering av effekt och evidensstyrka

Effekt-mått	Antal deltagare (antal studier), samt referens # enligt tabell 1	Effekt/risk i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk (K–I)	Relativ effekt/-riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Orsak till nedgradering av evidensstyrkan	Kommentar
Effekt-mått A – Förändring i daglig on tid (timmar) utan eller med endast icke besvärande dyskinasier	669 (1) #1		Genomsnittlig förändring (skillnad mot placebo) (95 % CI) 50 mg: 0,51 (0,07– 0,94) P=0,0223 100 mg: 0,55 (0,12–0,99) P= 0,0130		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	Att studierna till betydande del genomförts i Indien (80 % av patienterna) och att 71 % var män gör att man kan fundera på om det är viss bristande överförbarhet , men något avdrag har ej gjorts.
	544 (2) #2		50 mg: 1,01 (0,23 – 1,11) P=0,0031 100 mg: 1,18 (0,39 – 1,27) P= 0,0002		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	

Effektmått B – Förändring i daglig off tid (timmar)	669 (1) #1		50mg -0,6 (-0,9 - 0,2) P= 0.0043 100 mg -0,6 (-1,0 - - 0,2) P= 0.0034		Starkt ve- tenskapligt underlag ++++	-	Att studierna till betydande del genomförts i Indien (80 % av patienterna) och att 71 % var män gör att man kan fundera på om det är viss bristandede överförbarhet , men något av- drag har ej gjorts.
	544 (2) #2		50mg -0,62 (-0,98 - -0,25) P= 0,0011 100 mg -0,75 (-1,11 - -0,38) P<0,0001				
Effektmått C – UPDRS motor score	669 (1) #1		50 mg: -1,8 (-3,33 - -0,4) p= 0.0138 100 mg: -2,6 (-4,1 - -1,2) p= 0,0006 —		Starkt ve- tenskapligt underlag ++++	-	Att studierna till betydande del genomförts i Indien (80 % av patienterna) och att 71 % var män gör att man kan fundera på om det är viss bristandede överförbarhet , men något av- drag har ej gjorts.
	544 (2) #2		Man skriver att det var en signifikant förbättring hos de som behandlats med 100 mg/dag, men några siffror ges ej		-		
Effektmått D – UPDRS ADL score	669 (1) #1		50mg: -0,5 (-1,2 - 0,2) P=0,1253) 100 mg: - 1 (-1,7---0,3) P= 0,0060) —		-	-	Att studierna till betydande del genomförts i Indien (80 % av patienterna) och att 71 % var män gör att man kan fundera på om det är viss bristandede överförbarhet , men något av- drag har ej gjorts.
	544 (2) #2		Man skriver att det var en signifikant förbättring hos de som behandlats med 100 mg/dag, men några siffror ges ej		Starkt ve- tenskapligt underlag ++++		
					-		
Effektmått E – Dyskinesia rating scale (DRS) to-	544 (2) #2		50mg: -0,51 (-1,32 - 0,29) P=0.2125		-		Primary end point i studie #2 Man fann ingen signifikant skill-

talscore			100mg: -0,59 (-1,40 -0,21) P=0,1469				nad för detta effektmått mel-lan grupperna. I subgruppsanalys där man endast tog med patienter med måttliga till uttalade dyskinesier (DRS>4, 36 % av patienterna)) fann man dock förbättring hos de patienter som behandlats med 100 mg/dag (-1.50 (-2,33 - -0.11) P=0.0317)
Effektmått F – PDQ-39	669 (1) #1		50 mg -4,5 (-20,0- 10,9) P=0,5603		-		Att studierna till betydande del genomförts i Indien (80 % av patienterna) och att 71 % var män gör att man kan fundera på om det är viss bristandede överförbarhet , men något avdrag har ej gjorts.
	544 (2) #2		100 mg 17,5 (-31,9 - -1,1) P= 0,0360		Starkt vetenskapligt underlag ++++	-	
			Man skriver att det var en signifikant förbättring hos de som behandlats med 100 mg/dag, men några siffror ges ej				
Effektmått G – Frekvens av biverkningar	669 (1) #1		50 mg: 65,9 %, 100mg: 65,6%, placebo 68,5 %				
			De vanligaste rapporterade biverkningarna (≥5 %) var dyskinesier, försämring av parkinson-symtom, katarakt, ryggsmärtor, depression, huvudvärk, och hypertoni.				
			Dyskinesier var enda biverkan som var signifikant mer frekvent hos de som behandlats				

	544 (2) #2	med safinamide än med placebo (50 mg:21,1 %, 100 mg: 18,3 %, Placebo: 12,6 %) 50 mg (88,9 %, 100 mg 90,6 % placebo 91,4 % De vanligaste rapporterade biverkningarna (≥5 %) var försämring av parkinsonsymtom, dyskinesier, katarakt, ryggsmärtor, asteni, pyrexia, insomni, huvudvärk,fall och hypertoni. Dykinesier var enda biverkan som var mer frekvent hos de som behandlades med safinamide än med placebo (31,2 %, 27,8 %, 21,7 %)				
--	------------	--	--	--	--	--

Litteratursökning

Databas: PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Google **Databasleverantör:**

Datum: 2016-03-22

Ämne: Parkinsonsjukdom med motoriska fluktuationer, Behandling med safinamide

Söknr Termtyp *) Söktermer

PubMed

1. MeSH "Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh]
2. FT parkinson's disease[tiab] OR parkinsons disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinsons disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3. 1 OR 2
4. MeSH "safinamide" [Supplementary Concept] or safinamide[tiab]
5. 3 AND 4
6. Systematic reviews
7. Randomized Controlled Trials

Cochrane Library

8. safinamide

Google Scholar

9. SETTLE AND Parkinson's

Google

10. Safinamide Parkinson's

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

OT = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.

Rad: PD8

Tillstånd: Parkinsons sjukdom

Åtgärd: Återkommande undersökning av läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom minst 2 gånger per år

Rekommendation

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

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande undersökning av läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom minst 2 gånger per år till personer med Parkinsons sjukdom.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Undersökningar minst 2 gånger per år utgör grunden för att vården ska kunna erbjuda den bästa behandlingen för patienten.

Kommentar: Läkarkontakten kan i vissa situationer ersättas av kontakt med Parkinsonsköterska eller annan profession i Parkinsonsteamet. Det vetenskapliga underlaget för åtgärden är otillräckligt, men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Parkinsons sjukdom är en kronisk, fortskridande sjukdom. Patientens symptom består av motoriska problem som tilltar över tid och förändras till sin karaktär. Sjukdomen medför också flera icke-motoriska problem som påtagligt påverkar patientens funktion och livskvalitet.

Det finns ingen botande behandling. Men det finns symtomlindrande behandling med starkt positiv effekt på funktion och välbefinnande. Behandlingen blir i takt med sjukdomens fortskridande alltmer komplex. Den innefattar i vissa fall avancerade insatser, som kontinuerlig läkemedelstillförsel med pump eller neurokirurgisk operation med insättande av elektroder för kontinuerlig hjärnstimulering.

Diagnostik och behandling kräver stor kännedom om sjukdomen och dess olika stadier. Ett kontinuerligt och individanpassat omhändertagande är grunden för en god vård av personer med Parkinsons sjukdom.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid Parkinsons sjukdom ger kontrollundersökningar minst 2 gånger per år av läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom patienten en ökad möjlighet till optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.

Kontrollundersökningen bör innehålla anamnes avseende

- motoriska problem
- icke-motoriska problem
- fluktuationer och dyskinesier
- aktuell medicinering
- icke-farmakologisk behandling
- livskvalitet
- bedömning av rehabiliteringsbehov undersökningar:
- neurologisk status med fokus på extrapyramidala symtom.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Den inledande litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier som kunde användas som underlag till evidensgraderade slutsatser avseende betydelsen av frekvensen av kontrollundersökningar för behandlingsresultatet och den upplevda livskvalitén.

Vid litteratursökningar återfinns inga studier som direkt belyser denna frågeställning. Två studier innefattar interventioner som tydligt ökar antalet besök eller kontakter med läkare eller sköterska med expertis inom Parkinsons sjukdom [1, 2]. Studien av Jahanshahi m.fl. [1] avser introduktion av hembesök och täta telefonkontakter med PD-sköterska under 6 månader och resultaten kan också tolkas som resultat av introduktion av annan vårdgivare. Effekten på mått skattade med skalor var obefintlig, medan kvalitativa mått tydde på ökad patienttillfredsställelse. Studien av Dorley m.fl. [3] hade som primärt syfte är att undersöka om telemedicinska besök kan genomföras. Studien medförde dock även en randomiserad jämförelse av 1 IRL-besök med tre virtuella besök inom 6 månader. Vissa sekundära utfallsmått (PDQ39 och UPDRSIII) var signifikant bättre hos de patienter som randomiserats till 3 telemedicinbesök. Effektstorleken för båda dessa mått ligger i nivåer som är kliniskt betydelsefulla, men studien är mycket liten och endast marginellt relevant för frågeställningen.

Konsensusutlåtande

En konsensuspanel bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av Parkinsons sjukdom har tagit ställning till följande påstående:

Vid Parkinsons sjukdom ger kontrollundersökningar minst 2 gånger per år av läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom patienten en ökad möjlighet till optimal behandling och ökad upplevd livskvalitet.

Konsensus uppnåddes (75 procent eller fler av paneldeltagarna valde samma svarsalternativ).

Saknas någon information i studierna eller från konsensusförfarandet?

Välgjorda randomiserade kontrollerade eller kontrollerade studier saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för detta tillstånds- och åtgärdspar.

Referenser

1. Jahanshahi, M, Brown, RG, Whitehouse, C, Quinn, N, Marsden, CD. Contact with a nurse practitioner: a short-term evaluation study in Parkinson's disease and dystonia. Behav Neurol. 1994; 7(3):189-96.
2. Reynolds, H, Wilson-Barnett, J, Richardson, G. Evaluation of the role of the Parkinson's disease nurse specialist. Int J Nurs Stud. 2000; 37(4):337-49.
3. Dorsey, ER, Deuel, LM, Voss, TS, Finnigan, K, George, BP, Eason, S, et al. Increasing access to specialty care: a pilot, randomized controlled trial of telemedicine for Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2010; 25(11):1652-9.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-17

Ämne: Parkinsons sjukdom – Frekvens ambulanta kontrollundersökningar hos läkare/sjuksköterska med betydande erfarenhet av PD (rad 8D, NR Parkinsons sjukdom)
Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Mesh]
2.	FT	parkinson's disease[tiab] OR parkinson disease[tiab] OR parkinsons[tiab] OR parkinson's disease[ot] OR parkinson disease[ot] OR parkinsons[ot]
3.		1 OR 2
4.	MeSH	"Follow-Up Studies"[Majr] OR "Disease management"[Majr]
5.	FT	follow-up[ti] OR monitor*[ti] OR management[ti] OR managing[ti] OR evaluat*[tiab] OR visit*[tiab]
6.		4 OR 5
7.	MeSH	"Quality of Life"[Majr] OR "Patient Satisfaction"[Majr] OR "Quality of Health Care/standards"[Majr] OR "Hospitalization"[Majr]
8.	FT	hospitalization*[tiab] OR quality of life[tiab] OR

		satisfaction[tiab]
9.		7 OR 8
10.		3 AND 6 AND 9
11.	FT	((frequency[tiab] OR interval[tiab]) AND (visit*[ti] OR evaluat*[ti] OR assessment*[ti] OR monitor*[ti]))
12.		3 AND 9 AND 11

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term

**)

Endast tre referenser sparades för granskning varav två inte kunde återfinnas via sökningen.

Frågan belyses troligen inte av forskningslitteratur och kunskapsinhämtning bör ske på annat

sätt än genom systematisk informationssökning.

Databas: Cochrane Library **Databasleverantör:** Wiley **Datum:** 2015-01-14

Ämne: Parkinsons sjukdom – Frekvens ambulanta kontrollundersökningar hos
läkare/sjuksköterska med betydande erfarenhet av PD (rad 8D, NR Parkinsons sjukdom)

Uppdaterad litteratursökning: 2016-03-03

Söknr	Termtyp *)	Söktermer
1.	MeSH	"Parkinson Disease"[Mesh]
2.	FT/ TI, AB, KW	"parkinson's disease" or "parkinson disease" or "parkinsons disease":ti,ab,kw
3.		1 OR 2
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Follow-Up Studies] explode all trees
5.	MeSH	MeSH descriptor: [Disease Management] explode all trees
6.	FT/ TI	"follow-up" or monitor* or management or managing or evaluat*:ti or visit*:ti,ab,kw
7.		4 OR 5 OR 6
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Satisfaction] explode all trees
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality of Health Care] explode all trees and with qualifier(s): [Standards - ST]
11.	MeSH	MeSH descriptor: [Hospitalization] explode all trees
12.	FT/ TI, AB, KW	hospitalization* or "quality of life" or satisfaction:ti,ab,kw
13.		8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
14.		3 AND 7 AND 13
15.	FT/ TI, AB, KW	(frequency or interval):ti,ab,kw and (visit* or evaluat* or assessment* or monitor*):ti
16.		3 AND 7 AND 15
17.		14 OR 16

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade.

Versionshistorik

Publiceringsår	Ändring avser
2016	Nytt kunskapsunderlag och ny rekommendation.
2022	Rekommendationen består.