

BEHANDLING AV DEMENS MED LEWYLEGEMER (DLB) OG PARKINSONS SYKDOM MED DEMENS (PDD)

© 2019 Newcastle University



Oversatt og tilpasset til norske forhold av Arvid Rongve, Audun Vik-Mo og Dag Årslund (Helse Fonna og Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling – SESAM). Retningslinjer fra Diamond Lewy som gjelder for demens med Lewylegemer og Parkinsons sykdom med demens (PDD). Samlebetegnelse Lewylegemedemens (LBD) <https://research.ncl.ac.uk/diamondlewy/>.
Diagnostikk og behandlingsretningslinjer utviklet av:

KOGNISJON

Generelle prinsipper

- Har pasienten signifikant kognitiv svikt som krever behandling?
- **Kognitiv svikt kan fluktuere og manifestere seg innenfor områdene:**
 - Hukommelse
 - Oppmerksomhet
 - Eksekutiv funksjon
 - Visuoperseptuelle vansker
 - Desorganisert tale
- Kognitiv svikt bekreftes fra både pasienten, en pårørende og fra kognitiv testing.
- Kognitive fluktuasjoner som er diagnostisk for DLB, kan også være et symptom på delirium, og det er derfor viktig å utelukke delirium av andre årsaker.
- Andre faktorer som kan forverre kognisjon, må også vurderes, som depresjon og medikasjon.
- Ikke-farmakologiske tilnærminger for bedring av kognisjon inkluderer kognitiv stimulering, hjelp til å huske, økt sosial interaksjon og fysisk trening.

Kolinesterasehemmere (KEH)

- Valg av preparat er avhengig av tidligere erfaring, administrering, dosetitrering og bivirkninger
- Donepezil og rivastigmin er likeverdige ved DLB
- Mere evidens for rivastigmin ved PDD
- Mindre evidens for galantamin ved DLB
- **Donepezil tabletter:** 5 mg daglig i 4-6 uker økes til 10 mg daglig dersom ingen signifikante bivirkninger oppstår.
- **Rivastigmin tabletter:** 1.5 mg 2 ganger daglig i 4 uker, økes til 3 mg 2 ganger daglig. Dosen økes videre til 4.5 mg 2 ganger daglig og 6 mg 2 ganger daglig.

Før oppstart

- Undersøk om pasienten har klinisk relevant kardiovaskulær sykdom, spesielt viktig er ortostatisk hypotensjon, synkope eller nærsynkope, hjerterytmeforstyrrelse, ledningsforstyrrelse eller bradykardi.
- Vurder indikasjon for EKG ved hjertesykdom eller autonom dysfunksjon.
- Henvisning til kardiolog ved usikkerhet og vurdering med tanke på pacemaker.
- **Kolinesterasehemmere skal titreres til høyest tolererbare dose og kontinueres i samme dosering**
- **Rivastigmin plaster:** 4.6 mg/24 timer i 4 uker, økes til 9.5 mg/24 timer som kan økes videre til 13.3 mg per 24 timer om ingen signifikante bivirkninger oppstår om denne styrken blir tilgjengelig og godkjent i Norge. Plasterformulering kan ha fordeler hos pasienter med svelgevansker, bivirkninger fra mage/tarm, dårlig compliance eller historie med varierende respons på oral medikasjon.
- **Galantamin tabletter:** 8 mg/dag økes til initiell vedlikeholdsdose på 16 mg/dag etter minimum 4-6 uker. Ytterligere økning til 24 mg/dag gjøres om ingen signifikante bivirkninger oppstår.

Memantin

Vurderes:

- som monoterapi dersom KEH ikke tolereres.
- i kombinasjon med KEH dersom begrenset eller avtagende effekt av KEH eller ved progresjon.

Dosering og titrering

- Start med 5 mg/dag og øk med 5 mg per uke til 20 mg daglig dersom god toleranse.
- Gis vanligvis om kvelden grunnet sedasjon.
- Hos pasienter med estimert GFR under 50ml/min kan dosejustering bli nødvendig.

Bivirkninger

- Gastrointestinale symptomer, forvirring, søvnighet, hypertensjon og svimmelhet.
- Forsiktighet ved foreskrivning til pasienter med tidligere anfall som kan være epileptiske eller hos de med dårlig nyrefunksjon.
- Kan øke effekten av dopaminerge preparater og selegelin, samt være toksisk om det gis sammen med amantadin.

Effektvurdering og beslutning om videre foreskrivning

- Dokumenter utgangsverdi for kognisjon med foretrukket skala som MMSE-NR3 eller MOCA.
- Vurder effekt etter 3-6 måneder på høyeste tolererbare dose. Vær klar over at noen pasienter kan trenge lengre tid til full respons.
- Når behandlingen er optimalisert, bør denne fortsette så lenge pasient/pårørende og lege er enige om at den har en positiv effekt.
- Da sykdommen er progressiv, er det naturlig at kognitive mål vil reduseres gradvis, og dette skal derfor ikke brukes som uttrykk for at medikamentet ikke har effekt.

NEVROPSYKIATRISKE SYMPTOMER

Generelle prinsipper

- Dokumenter **tilstedeværelse, alvorlighetsgrad og innvirkning** av signifikante nevropsykiatriske symptomer som krever behandling. Dette kan gjelde synshallusinasjoner, andre typer hallusinasjoner, **vrangforestillinger** og **apati**.
- Innhent opplysninger fra både pasienten og en pårørende med hyppig kontakt med pasienten.
- Bruk systematiske graderingsskalaer som Nevropsykiatrisk Intervjuguide (NPI, www.aldringoghelse.no)
- Det er viktig å utelukke andre årsaker til at pasienten kan være deprimert eller ha forstyrret adferd som fysisk sykdom, smerter, ubehag eller et forstyrrende miljø.
- Vurder alltid **ikke-medikamentelle tiltak** og behandling først.

Bruk av kolinesterasehemmere (KEH)

- Vurderes som førstelinjebehandling når det gjelder medikamentell behandling.
- Valg av preparat er avhengig av tidligere erfaring, administrasjonsmåte, dosetitrering eller bivirkningsprofil.
- Donepezil og rivastigmin er likeverdige ved DLB.
- Mere evidens for rivastigmin ved PDD.
- Mindre evidens for galantamin ved DLB.

Før oppstart

- Undersøk om pasienten har klinisk relevant kardiovaskulær sykdom, spesielt viktig er ortostatisk hypotensjon, synkope eller nærsynkope, hjerterytmeforstyrrelse, ledningsforstyrrelse eller bradykardi.
- Vurder indikasjon for EKG ved hjertesykdom eller autonom dysfunksjon.
- Henvisning til kardiolog ved usikkerhet og vurdering av behov for pacemaker.

KEH skal titreres til høyest tolererbare dose og kontinueres i samme dosering

- Donepezil: 5 mg daglig i 4-6 uker økes til 10 mg daglig dersom ingen signifikante bivirkninger oppstår.
- Rivastigmin tabletter: 1.5 mg 2 ganger daglig i 4 uker, økes til 3 mg 2 ganger daglig. Dosen økes videre til 4.5 mg 2 ganger daglig og 6 mg 2 ganger daglig om ingen signifikante bivirkninger oppstår.
- **Rivastigmin plaster:** 4.6 mg/24 timer i 4 uker, økes til 9.5 mg/24 timer som kan økes videre til 13.3 mg per 24 timer om ingen signifikante bivirkninger oppstår om denne styrken blir tilgjengelig og godkjent i Norge. Plaster kan ha fordeler hos pasienter med svelge vansker, bivirkninger fra mage/tarm, dårlig compliance eller historie med varierende respons på oral medikasjon.
- **Galantamin tabletter:** 8 mg/dag økes til initieell vedlikeholdsdose på 16 mg/dag etter minimum 4-6 uker. Ytterligere økning til 24 mg/dag gjøres om ingen signifikante bivirkninger oppstår.

Vurdering av effekt og videre foreskrivning

- Global kognisjon (MMSE-NR3, MOCA, klokketest kt-NR-3 og IQCODE) og nevropsykiatriske symptomer (NPI) må dokumenteres
- Vurder effekt etter 3-6 måneder på høyeste tolererbare dose. Noen pasienter kan bruke enda lengre tid på å respondere
- Når behandlingen er optimalisert med høyeste tolererbare dose, skal den fortsette så lenge pasient/pårørende og behandlende lege er enige om at den har en positiv effekt
- Dersom man ønsker å seponere behandlingen, skal den trappes ned gradvis grunnet rapporter om betydelig forverring ved bråseponering (rebound effect) av kolinesterasehemmere
- Dersom pasienten ikke responderer på et preparat, anbefales skifte til annet medikament i gruppen

Bivirkninger

- Gastrointestinale symptomer
- Postural hypotensjon
- Økt vannlatingsfrekvens
- Økt spyttsekresjon
- Økt tåreproduksjon
- Rennende nese
- Forverring av ekstrapyramidale symptomer, spesielt fin tremor.
- Bivirkninger kan avta med dosereduksjon

Antipsykotiske legemidler

- Det anbefales en åpen diskusjon med pasient og pårørende om mulige fordeler og ulemper ved bruk av slike legemidler ved LBD.
- Det anbefales at man dokumenterer resultat av diskusjonen i pasientjournalen.
- Vær oppmerksom på og se etter alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner hos pasienter.
- Vær klar over risikoen for økning i **mortalitet og morbiditet** hos pasienter med LBD som bruker denne typen medikamenter.

Identifiser et målsymptom og monitorer effekt regelmessig.

- Se etter forverret kognisjon og motorisk funksjon (EPS)
- Valg av preparat gjøres etter en individuell vurdering:
- Clozapin som er effektiv mot psykose ved PD, kan også virke ved LBD, men evidensgrunnlaget er lite
- Det er ingen evidens for å foretrekke et preparat fremfor andre ved LBD
- Atypiske og lavpotente midler som kvetiapin ser ut til å ha minst bivirkninger
- Man starter med lavest mulige dose og titrerer oppover

Spesifikke symptomer

Synshallusinasjoner

- Trenger ikke alltid behandling med medikamenter
- En enkel forklaring kan berolige en del pasienter og pårørende
- Fjerning av gjenstander som kan utløse hallusinasjoner og god belysning kan hjelpe
- KEH er førstevalg av medikamenter ved synshallusinasjoner ved LBD og anti-psykotiske legemidler er andrevalg

Vrangforestillinger

- Vrangforestillinger grunnet feilidentifikasjon (Capgras syndrom), sjalusi eller paranoia kan opptre
- Ofte assosiert med synshallusinasjoner
- Kan bedres med KEH (1.valg) eller anti-psykotika (2. valg)

Apati

- Adekvat miljøstimulering kan avhjelpe, inkludert KEH
- Ingen evidens for psykostimulantia

Depresjon og angst

- Vurder bruk av sosiale intervensjoner for å bedre humøret
- Unngå å bruke antidepressiva med anti-kolinerge bivirkninger
- Evidens for effekt og tolerabilitet ved LBD er begrenset
- SSRI og SNRI har evidens ved PD
- KEH kan hjelpe noen spesielt ved samtidig apati

Agitasjon og Aggresjon

- Skyldes ofte mange faktorer
- Identifiser bakenforliggende og utløsende årsaker og behandle disse
- Kan bedres med KEH dersom utløst av synshallusinasjoner, og 2.valg er antipsykotiske legemidler
- Ingen evidens for andre medikamentklasser

MOTORISKE SYMPTOMER

Parkinsons sykdom med demens (PDD)

Generelle prinsipper

- De generelle prinsippene for behandling av DLB og PDD er like, med unntak av at pasienten med PDD ofte allerede har en eller flere antiparkinsonmedisiner.
- Behandlingsvurderinger er ofte rundt doseredusering/optimalisering og seponering.

Behandling

- Gradvis og systematisk forenkling av medisinregime er ofte nødvendig grunnet nevropsykiatriske bivirkninger og nedsatt compliance.
- Endringer i antiparkinsonmedisiner bør skje i samarbeid med nevrolog eller spesialist som startet opp behandlingen.
- **Prøv å redusere/seponere medisiner gradvis i rekkefølge:**
 - Antikolinerge medisiner
 - Amantadin
 - Selegelin
 - Dopamin agonister
 - Catechol-O-metyltransferase hemmere.

Demens med Lewylegemer (DLB)

Generelle prinsipper

- Dokumenter tilstedeværelse av signifikante motoriske vansker som går ut over funksjonen til pasienten og krever behandling.
- Utelukk andre årsaker som kan forårsake eller forverre slike symptomer, som behandling med KEH, antipsykotika eller osteoartritt.
- Vær oppmerksom på at parkinsonsymptomer ofte har en lavere behandlingsrespons ved DLB sammenlignet med PDD.

Behandling

- Førstevalg er **L-DOPA monoterapi**.
- *Bruk minste effektive dose.*
 - Start med laveste dosering og øk dosen langsomt f.eks. 50 mg 1-3 ganger daglig
 - Monitorer nøye bivirkninger som psykose, postural hypotensjon, sedasjon, kvalme og oppkast.
- **Zonisamid 25-50 mg** en gang daglig kan i tillegg til L-DOPA gi bedring av motoriske symptomer ved PD og DLB.
- Vurder henvisning til logoped for motoriske språkvansker og svelgevansker.

Generelt

- Fysioterapi kan hjelpe ved gangvansker og bedre balanse, kraft og fleksibilitet, gi økt mobilitet og redusere risiko for fall og øke funksjonell uavhengighet
- Ergoterapi og tilpasninger i hjemmet kan avhjelpe konsekvenser av motoriske vansker og redusere fallrisiko
- Vurder tillegg av D-vitaminer ved risiko for fall og bruddskader
- Vurder hoftebeskyttelse ved økt fallrisiko

AUTONOME SYMPTOMER

Vannlatingssymptomer

- **Ikke–farmakologiske tiltak vurderes først:**
 - Regelmessig vannlating med bruk av inkontinenshjelpemidler kan være nyttig
 - Vurder henvisning til sykepleier for inkontinens eller til urolog ved svært problematiske symptomer eller førstegangsundersøkelse
 - Farmakologisk behandling:
 - Reduksjon eller seponering av diuretika kan hjelpe
 - Vær oppmerksom på KEH som kan utløse økt vannlatingstrang eller inkontinens
 - Unngå bruk av antikolinergika for blæren, spesielt de med sentralt virkende effekt

Seksuell dysfunksjon hos menn

- Phosfodiester-5-hemmere kan vurderes for erektil dysfunksjon
- Obs ved postural/ortostatisk hypotensjon.

Overdreven svette

- Be pasienten bruke løstsittende klær i naturlig stoff som bomull
- Bruk sengetøy av tynt bomullsstoff ved nattlige plager
- Unngå mat og situasjoner som forverrer plagene, som alkohol, sterkt krydret mat og varme rom
- Pass på tilstrekkelig væskeinntak for å kompensere for tapet
- Unngå medikamenter som forverrer plagene

Forstoppelse

- Undersøk om det er endringer som krever utredning, som blødning, vekttap eller anemi
- Gi råd om væske og fiberinntak og trening
- Unngå medikamenter som forverrer plagene, som opiat og enkelte Parkinson medikamenter om det er mulig
- Bløtgjørende midler ved svært hard avføring
- Milde suppositorier som glycerol kan hjelpe tømming
- Laxantia kan brukes

Overdreven spyttproduksjon

- Vurdering av logoped kan være nyttig
- Sukkerfri tyggegummi eller drops kan hjelpe
- Unngå antikolinerge legemidler
- Injeksjon med botulinumtoksin i spyttkjertler er en effektiv behandling
- Clonidin 150 mikrogram per dag er et alternativ, men kan forverre ortostatisme
- Glycopyrrolat 1-2 mg 2-3 ganger daglig er 2. valg

Gastroparese

- Kan forverres av dopaminerge preparat
- Små og hyppige måltider
- Drikke under måltider
- Unngå fettrike måltider
- Spasertur etter mat
- Unngå metoklopramid
- Vannløselig L-DOPA kan hjelpe
- Jejunal administrering av L-DOPA

Ortostatisk hypotensjon

- Medikamenter som L-DOPA, dopaminagonister, antihypertensiva, antidepressiva, alfa-blokkere, sildenafil kan forverre eller utløse symptomet
 - Dehydrering, hjertesykdom, feber og anemi kan forårsake eller forverre tilstanden
 - Kan manifesteres ved måltider, etter alkohol, tidlig om morgenen, ved avføring eller vannlating eller ved fysisk aktivitet
 - Ved signifikant svimmelhet, fall eller episoder med tap av bevissthet vurderes henvisning til en fall/synkopepoliklinikk
- **Ikke-farmakologiske tiltak**
 - Råd om å reise seg opp langsomt
 - Heve hodeenden på sengen kan hjelpe på ortostatisme om morgenen
 - Økning av saltinntak kan hjelpe
 - Vurder kompresjonsstrømper
 - **Mulig farmakologisk behandling**
 - Fludrokortison (50 – 300 mikrogram/dag)
 - Midodrin (2.5 – 10 mg 2 ganger daglig)
Krever overvåkning av lever og nyreprøver.
 - Medikamentene kan gi alvorlig hypertensjon i liggende stilling og krever derfor blodtryksmåling

SØVNFORSTYRRELSER

Overdreven søvnighet på dagtid (EDS)

- Dokumenter frekvens og varighet med en søvnskala som f.eks. ESS (<https://helse-bergen.no/seksjon/sovno/Documents/Mayo%20-%20s%c3%b8vn%20-%20uten%20instruksjon.pdf>)
- Gi søvnhygieniske råd og behandle søvnforstyrrelser
- Utelukk fysiske årsaker og medikamenter som grunn for plagene
- KEH kan bedre søvnighet på dagtid hos enkelte
- Psykostimulanter skal foreskrives av erfaren spesialist

Restless legs syndrome (RLS)

- Kan skyldes andre faktorer som anemi, diabetes eller nyresykdom
- Undersøk nivå av ferritin og vurder behandling med jern
- Enkelte medikamenter kan forverre plagene, som antidepressiva, antipsykotika og kvalmestillende
- Regelmessig trening kan hjelpe
- Unngå røyking
- Farmakologisk behandling
- Dopaminerg terapi
- Gabapentin
- Obs stor forsiktighet med tanke på bivirkninger hos pasienter med DLB

Motoriske søvnforstyrrelser

- Nattlige ekstrapyramidale symptomer kan bedres med L-DOPA depotpreparater før leggetid
- Obs nevropsykiatriske bivirkninger

Søvnapne

- Vær klar over risikofaktorer som overvekt, mannlig kjønn, røyking, sedativa, alkohol, reflux og anatomiske forhold som liten nakkeomkrets
- Ved mistanke vurderes henvisning til søvnsenter
- CPAP kan bedre søvn, kognisjon og søvnighet på dagtid

REM-søvn adferdsforstyrrelse (RBD)

- Vurder og utelukk lignende tilstander som obstruktiv søvnapne.
- **Vurder ikke-farmakologisk behandling først**
 - Plasser madrassen på gulvet
 - Fjern potensielt farlige gjenstander
 - Sengepartnere sover hver for seg
- **Farmakologisk behandling**
 - Clonazepam 0.25-1.0 mg 30 min før leggetid
 - Obs bivirkninger som fall og påvirket kognisjon
 - Melatonin 3-12 mg før leggetid
 - Enkelte medikamenter kan forverre RBD-symptomer

Insomni og fragmentert søvn

- **Gi råd om god søvnhygiene**

- Unngå stimulerende midler som kaffe og te på ettermiddag og kveld
- Unngå alkohol om kvelden
- Etabler en regelmessig døgnrytme
- Bruk en komfortabel seng og behagelig temperatur
- Unngå å sove om dagen
- Tren regelmessig

- Medikamentgjennomgang og seponer alle medikamenter som affiserer søvn eller interagerer med andre medikamenter

- **Behandle nokturni, men unngå antikolinerge legemidler**

- Melatonin 3-12 mg før leggetid kan hjelpe noen med subjektive søvnforstyrrelser
- Zopiclone og zolpidem er mulige alternativer for kortvarig bruk, men har potensial for signifikante bivirkninger ved DLB

