

Bruk av avansert behandling ved Parkinsons sykdom i Norge

BAKGRUNN Mange pasienter med Parkinsons sykdom med alvorlige motoriske fluktusjoner har nytte av avansert behandling – enten dyp hjernestimulering eller kontinuerlig pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa eller apomorfin. Dyp hjernestimulering regnes som en delt nasjonal eller flerregional tjeneste. I dag gis denne behandlingen ved Oslo universitetssykehus og St. Olavs hospital, frem til 2012 ble den også gitt ved Haukeland universitetssykehus. Det finnes ikke tilsvarende geografiske begrensninger for pumpebehandling. Vi ønsket derfor å undersøke geografiske forskjeller i bruken av de to vanligste formene for avansert behandling for Parkinsons sykdom.

MATERIALE OG METODE Fylkestilhørigheten til alle pasienter som mottok dyp hjernestimulering eller pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa i perioden 2009–13 ble registrert ved hjelp av data fra henholdsvis sykehusenes operasjonsstatistikk og Reseptregisteret.

RESULTATER I alt 262 pasienter med Parkinsons sykdom startet avansert behandling, 146 med dyp hjernestimulering og 116 med levodopa-karbidopa-pumpe. Fire fylker skilte seg signifikant fra de øvrige i bruken av de to metodene. Møre og Romsdal, Nordland og Sør-Trøndelag behandlet en signifikant større andel av pasientene med dyp hjernestimulering, mens i Rogaland fikk en signifikant større andel levodopa-karbidopa-pumpebehandling.

FORTOLKNING Avansert behandling for Parkinsons sykdom blir tilbudt over hele landet, men det er signifikante geografiske forskjeller i hvilken behandling som blir startet. Én mulig forklaring på dette er at pasienter i forskjellige fylker får ulik informasjon om behandlingalternativene.

Parkinsons sykdom er en kronisk progredierende nevrodegenerativ sykdom. Den kjennetegnes av motoriske problemer i form av tremor, rigiditet og akinesi/bradykinesi (1, 2). I Norge er det funnet en insidens av sykdommen på 12,6 per 100 000 innbyggere per år, tilsvarende det som er rapportert fra andre land i Vest-Europa og Nord-Amerika (3). Vi har derfor ingen grunn til å tro at det er særlige forskjeller i insidens mellom forskjellige deler av Norge, men dette har aldri vært undersøkt spesielt.

Forekomsten øker med stigende alder. Dette er vist i en tysk undersøkelse, der man fant en prevalens på 1,7% hos dem over 65 år (4). Tap av dopaminerge nevroner i substantia nigra og derav følgende redusert dopaminfrigjøring i striatum er sentralt i patogenesen (5).

Ved symptomatisk behandling av sykdommen forsøker man å korrigere for denne dopaminmangelen (1, 6). I tidlige stadier har peroral terapi med levodopa og/eller dopaminagonister god effekt, men etter et par års behandling med levodopa utvikler mange pasienter motoriske fluktusjoner, som svingninger i motorisk funksjonsnivå, og/eller dyskinesier, som ufrivillige bevegelser (7). Nye norske tall viser at over 50% utvikler slike motoriske fluktusjoner i løpet av de første fem år etter at diagnosen er stilt (8). Dette skjer til tross for at medikamentell

behandling kan bestå av flere preparater for å motvirke svingninger i effekten (6).

Når mange pasienter likevel utvikler fluktusjoner, skyldes det blant annet at hjernen får dårligere lagringskapasitet for dopamin etter hvert som sykdommen progredierer og at levodopadosen derfor varer kortere (9). Dette kan delvis motvirkes ved å bruke mindre, men hyppigere levodopadoser for å unngå store svingninger i medikamentnivå. Men etter hvert som sykdommen progredierer og det terapeutiske vinduet blir stadig smalere, vil mange pasienter få invaliderende motoriske fluktusjoner på tross av hyppig dosering. Det er i disse tilfellene at avansert behandling er aktuelt.

Det er tre aktuelle former for avansert terapi ved langtkommet Parkinsons sykdom: kontinuerlig pumpebehandling med en intestinalgel med levodopa-karbidopa (Duodopa), kontinuerlig pumpebehandling med dopaminagonisten apomorfin og dyp hjernestimulering. Ved levodopa-karbidopa-pumpebehandling tilføres en gel med medikamentet til tynntarmen gjennom en perkutan endoskopisk gastrotomi med jejunal sonde (PEG-J) (10). Apomorfin blir infundert subkutan, som oftest på buken (11). Dyp hjernestimulering innebærer implantasjon av elektroder i hjernen, vanligvis bilateralt i nucleus subthalamicus, for lavspennet høyfrekvent elektrisk stimulering (12). Elektrodene kobles til en

Beriwan Ezat

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Lasse Pihlstrøm

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Universitetet i Oslo

Jan Aasly

Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi
St. Olavs hospital
og
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Ole-Bjørn Tysnes

Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus
og
Klinisk institutt 1
Universitetet i Bergen

Arild Egge

Nevrokirurgisk avdeling
Oslo universitetssykehus

Espen Dietrichs

espen.dietrichs@medisin.uio.no
Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Deler av denne studien er basert på en klausulert studentoppgave av førsteforfatter.

> Se lederartikkel side 592



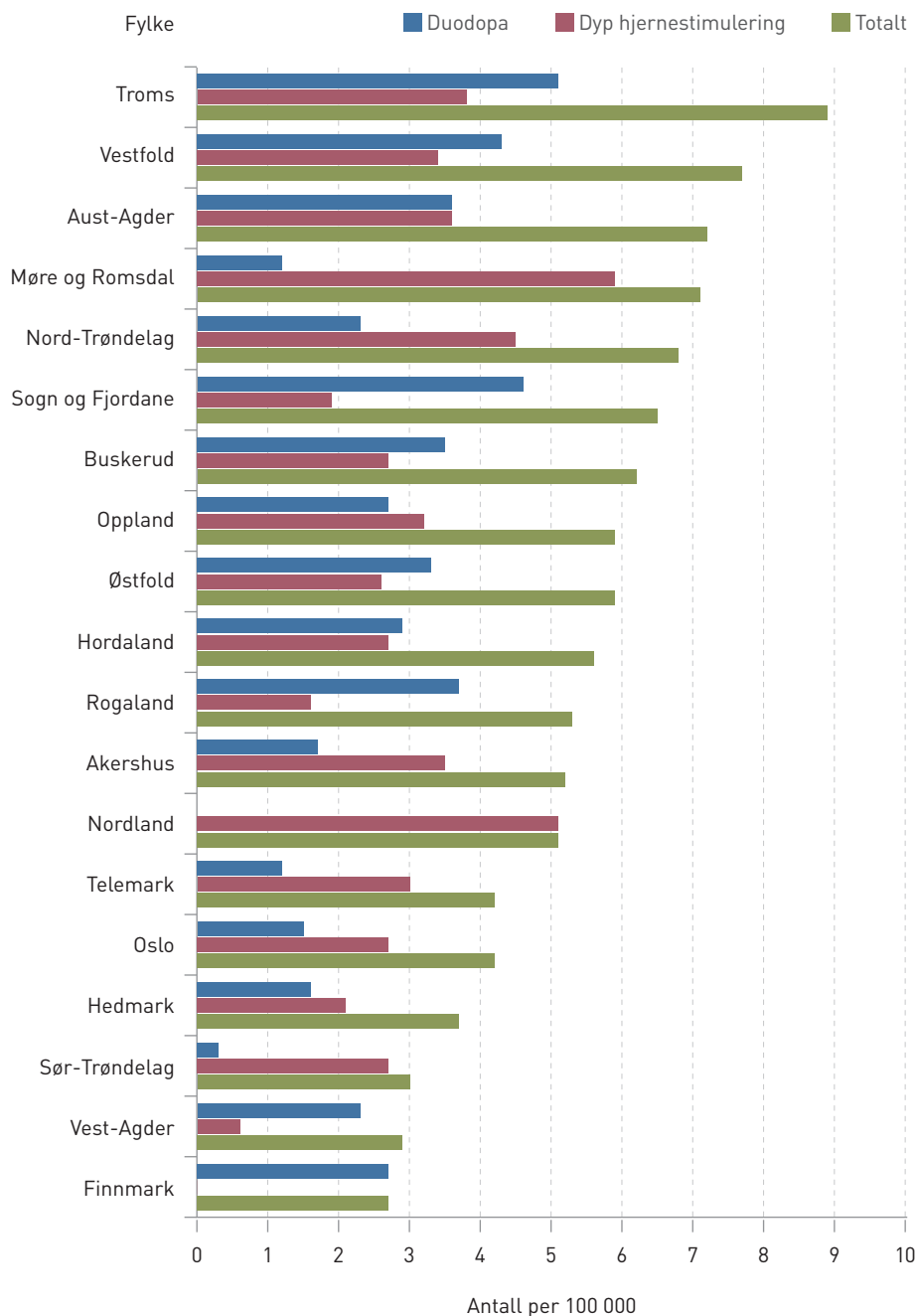
Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Vi fant klare geografiske forskjeller i hvilken type avansert behandling ved Parkinsons sykdom som ble anvendt

Bruken av dyp hjernestimulering og pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa varierte mellom fylkene

Vi fant ikke holdepunkter for å anta at sentrene med delt nasjonal funksjon for dyp hjernestimulering prioriterte pasienter fra egne nærområder



Figur 1 Antall nye pasienter med dyp hjernestimulering, intestinalgel med levodopa-karbidopa pumpebehandling (Duodopa) og totalt antall med disse behandlingene per 100 000 innbyggere i hvert fylke i perioden 2009–13

ekstern programmerbar nevrostimulator som legges subkutant på brystet (12).

Alle de tre metodene er effektive for å redusere motoriske svingninger (13–16). Behandling hjelper til med å holde pasientene i en stabilt god fase (16). Dyp hjernestimulering kan dessuten ha god effekt på medikamentresistent tremor (13–16).

Både norske og internasjonale behandlingsanbefalinger tilrår vurdering av avansert behandling når pasienter med Parkinsons sykdom får invaliderende motoriske

fluktuasjoner på tross av optimal peroral medikasjon (6, 13, 14). Dette kan for eksempel være hvis de har fluktuasjoner selv om de tar mer enn fem doser levodopa daglig (15).

Hvilken avansert behandling man bør velge, er imidlertid mer uklart, og det finnes ingen randomiserte, kontrollerte studier der alle de tre alternativene er sammenlignet. I en del tilfeller foreligger det kontraindikasjoner mot én eller flere av de avanserte behandlingsformene, det kan være høy alder, demens, psykiske lidelser, cerebrovas-

kulær sykdom eller tarmsykdom, men ofte er alle tre formene aktuelle (14–16).

I Norge er dyp hjernestimulering siden 2012 definert som en flerregional eller delt nasjonal funksjon, lokalisert til enten Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, eller St. Olavs hospital (17). Før 2012 ble det utført dyp hjernestimulering ved Haukeland universitetssykehus, og i en tidligere periode også ved Stavanger universitetssykehus.

Pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa og apomorfin er derimot ikke geografisk regulert i Norge. Mange nevrologiske avdelinger i Norge tilbyr førstnevnte, mens pumpebehandling med apomorfin har vært lite anvendt her i landet, noe som skyldes subkutane bivirkninger på grunn av apomorfinets vevstoksiske effekt (11). Men bruken av apomorfinpumper i Norge synes å ha fått noe større utbredelse etter at det er gjort endringer i pumpesystemet og behandlingen av subkutane bivirkninger er forbedret.

Siden de ulike avanserte formene for behandling av Parkinsons sykdom er forskjellig regulert, har det vært usikkerhet rundt hvorvidt pasientene i de forskjellige landsdelene får samme behandlingstilbud. Vi ønsket derfor å undersøke om det var geografiske forskjeller på fylkesnivå i andelen pasienter som har fått en av de to vanlige formene for avansert behandling – dyp hjernestimulering og levodopa-karbidopa-pumpebehandling.

Apomorfinbehandling ble ikke inkludert i vår undersøkelse, siden anslagsvis færre enn ti pasienter startet behandling med apomorfinpumpe i undersøkelsesperioden. Dessuten finnes det ikke noe register som kan identifisere disse, siden Reseptregisteret ikke skiller mellom apomorfin brukt til infusjonsbehandling og apomorfin til subkutane injeksjoner og pumpeleverandørene ikke har noe egnet register.

Så vidt vi vet er det tidligere aldri blitt gjort tilsvarende undersøkelser av geografiske forskjeller i avansert behandling for Parkinsons sykdom i Norge eller i andre land.

Materiale og metode

Vi inkluderte alle pasienter med Parkinsons sykdom som i perioden 2009–13 startet med avansert behandling i form av intestinalgel med levodopa-karbidopa eller dyp hjernestimulering, til sammen 262 personer. Undersøkelsen var godkjent av Datatilsynet.

Fylkestilhørighet ble registrert etter bostedsadresse ved oppstart av behandlingen. Lister over alle som fikk førstegangs elektrodeimplantasjon for dyp hjernestimulering i den undersøkte perioden ved Oslo universitetssykehus, St. Olavs hospital og Haukeland universitetssykehus ble hentet fra de respektive sykehusenes operasjonsstatistikk og deretter anonymisert. Anonymiserte opplysninger

ger om totalt antall pasienter med Parkinsons sykdom som startet pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa i hvert fylke i samme tidsperiode er innhentet fra Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet. Tallene viser hvor pasientene bodde og er uavhengige av hvor selve sondenedleggelsen ble foretatt.

For utregning av fylkesvis behandlede pasienter per 100 000 innbyggere har vi benyttet Statistisk sentralbyrås befolkningsstatistikk for 2011. Ifølge byrået er kjønnsfordelingen lik og forskjellene i aldersfordeling mellom de ulike fylkene relativt små i den undersøkte perioden (18). Vi lot derfor være å beregne standardiserte befolkningsrater.

Vi har undersøkt fordelingen mellom dyp hjernestimulering og levodopa-karbidopa-pumpebehandling i hvert fylke. Statistiske analyser ble gjort i IBM SPSS statistics 22 for Mac. Nullhypotesen var at det ikke er noen systematisk forskjell mellom fylkene i den relative andelen av pasienter som startet med pumpebehandling versus dyp hjernestimulering og at eventuell observert variasjon kan forklares med tilfeldige svingninger.

Denne hypotesen ble testet med en eksakt test med 100 000 Monte Carlo-permutasjoner, der signifikansnivået ble satt til $p < 0,05$. Testen gir en empirisk p-verdi for den observerte fordelingen av behandlinger i en 19×2 -tabell (fylker $\times$ behandlingalternativer). Om nullhypotesen forkastes ved det gitte signifikansnivået, identifiserer denne testen også den største mulige gruppen av celler i 19×2 -tabellen som sammen viser en fordeling forenlig med nullhypotesen. De øvrige cellene, kjennetegnet ved avvikende verdier som faller utenfor denne fordelingen, indikerer dermed hvilke fylker som skiller seg signifikant fra resten.

Resultater

I den undersøkte perioden var det totalt 262 pasienter med Parkinsons sykdom som startet opp med dyp hjernestimulering (146 pasienter) eller pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa (116 pasienter). Den fylkesvise fordelingen av disse pasientene er vist i tabell 1 og i figur 1.

Dyp hjernestimulering. Av 146 pasienter ble 92 (63 %) operert ved Oslos universitetssykehus, 38 (26 %) ved St. Olavs hospital og 16 (11 %) ved Haukeland universitetssykehus. Haukeland universitetssykehus sluttet med dyp hjernestimulering da den flerregionale behandlingstjenesten ble opprettet i 2012, siste operasjon ble gjort i mai 2012. Fordeling av målområder for elektrodene plassering var som følger: nucleus subthalamicus i mesencephalon (STN) 84,2 %, VIM-kjernen i thalamus (nucleus ventralis intermedius) 11,6 % og GPi (indre segment av globus pallidus) 4,1 %.

Antall opererte pasienter per 100 000 innbyggere i den aktuelle perioden varierte fra 5,9 (Møre og Romsdal) til 0 (Finnmark), med et gjennomsnitt for fylkene på 2,9. Finnmark var det eneste fylket der ingen nye pasienter med Parkinsons sykdom fikk dyp hjernestimulering i løpet av disse årene.

Intestinalgel med levodopa-karbidopa. For denne typen pumpebehandling varierte antallet fra 5,1 per 100 000 innbyggere (Troms) til 0 (Nordland). Gjennomsnittstallet var 2,6 behandlede per 100 000 innbyggere.

Avansert behandling samlet. I løpet av den aktuelle perioden varierte antall pasienter med Parkinsons sykdom som fikk avansert behandling med én av disse to behandlingsmetodene fra 8,9 per 100 000 innbyggere i Troms til 2,7 per 100 000 innbyggere i Finnmark. Gjennomsnittet for hele Norge var 5,5 pasienter per 100 000, eller 1,1 per 100 000 innbyggere per år.

Statistiske analyser. Vi fant signifikant forskjell i den fylkesvise fordelingen mellom pumpebehandling med intestinalgel med levodopa-karbidopa og dyp hjernestimulering ($p = 0,00078$ ved eksakt test). Fylkene som viste en ujevn fordeling var Møre og Romsdal, Nordland, Sør-Trøndelag og Rogaland. I de tre førstnevnte fylkene går skjevfordelingen i retning av en overvekt av dyp hjernestimulering. I Rogaland var det motsatt, altså relativt sett flere med pumpebehandling (tab 1).

Siden vi ikke har data for behandling med apomorfinpumpe, vet vi ikke det eksakte antall pasienter med Parkinsons sykdom som fikk én av de tre typene avansert behandling i løpet av undersøkelsesperioden. Selv om diagrammene tilsynelatende viser forskjell mellom fylkene, kan vi derfor ikke presentere statistikk på eventuelle fylkesforskjeller i det totale tilbudet av avansert behandling.

Diskusjon

Selv om vi tilsynelatende finner stor variasjon mellom fylkene når det gjelder antall pasienter per 100 000 innbyggere som i løpet av studieperioden startet med avansert behandling enten i form av dyp hjernestimulering eller levodopa-karbidopa-pumpe (fra 8,9 i Troms til 2,7 i Finnmark), er antall individuelt lavt. Dessuten mangler vi tall for pumpebehandling med apomorfin. Vi kan derfor ikke med sikkerhet fastslå at enkelte fylker tilbyr avansert behandling til færre pasienter enn andre. Det er likevel verdt å bemerke at Finnmark, det eneste fylket i Norge uten egen nevrologisk avdeling, hadde lavest andel pasienter med avansert behandling.

Når det gjelder den ulike fordelingen mellom tilbudet av dyp hjernestimulering og levodopa-karbidopa-pumpebehandling, er situasjonen annerledes. Ifølge Statistisk sen-

Tabell 1 Andelen pasienter per fylke som fikk dyp hjernestimulering av nye pasienter som fikk enten dyp hjernestimulering eller intestinalgel med levodopa-karbidopa pumpebehandling (Duodopa) i perioden 2009–13

Fylke	Andel dyp hjernestimulering (%)
Finnmark	0
Troms	43
Nordland	100 ¹
Nord-Trøndelag	66
Sør-Trøndelag	90 ¹
Møre og Romsdal	83 ¹
Sogn og Fjordane	29
Hordaland	48
Rogaland	30 ²
Vest-Agder	21
Aust-Agder	50
Telemark	71
Vestfold	44
Buskerud	44
Akershus	67
Oslo	64
Oppland	54
Hedmark	57
Østfold	44

¹ Indikerer signifikant større andel dyp hjernestimulering enn i andre fylker

² Indikerer signifikant større andel Duodopa

tralbyrå er forskjellene i aldersfordeling mellom de ulike fylkene relativt små i den undersøkte perioden, så dette burde ikke påvirke resultatene. Vi har heller ikke holdpunkter for å anta at det er vesentlige fylkesforskjeller i prevalensen av Parkinsons sykdom eller i prevalensen av pasienter som trenger avansert behandling i Norge. Våre funn tyder derfor på at de to undersøkte formene for avansert behandling brukes ulikt i de forskjellige fylkene.

Det er viktig at pasienter over hele landet får et likeverdig behandlingstilbud, og observasjonene fra denne studien kan forhåpentligvis bidra til dette ved å påvise og sette søkelys på at det faktisk eksisterer forskjeller i den behandlingen som blir gitt i dag.

Størrelsen på fylkene skal ikke ha betydning for valg av behandling, men lavt innbyggertall og få behandlede pasienter har påvirket våre beregninger og gjort det vans-

kelig å oppnå statistisk signifikans. Dette viser seg for eksempel ved at fordelingen mellom dyp hjernestimulering og levodopa-karbidopa-pumpebehandling i Finnmark ikke var signifikant forskjellig fra fordelingen i andre fylker, til tross for at det i undersøkelsesperioden ikke ble utført dyp hjernestimulering hos noen pasienter fra Finnmark.

Det finnes ikke klare retningslinjer verken for når avansert behandling skal tilbys eller hvilken form for avansert behandling som bør foretrekkes i hvert enkelt tilfelle (14–16). Både dyp hjernestimulering og pumpebehandling blir ofte startet senere enn ønskelig, og det er nå en vanlig oppfatning at tilbudet om avansert behandling bør komme så snart det er indikasjon for dette (15, 19).

I mange tilfeller foreligger det et valg mellom alle de tre tilgjengelige avanserte behandlingsformene. Da er det mange forskjellige faktorer som kan påvirke hvilken behandling som faktisk blir tilbudt, slik som pasientpreferanse, klinisk skjønn, lokal tilgjengelighet, kunnskap og kompetanse, legens personlige erfaringer og preferanser, pris, politiske foringer og andre.

Kostnadsanalyser har vist at dyp hjernestimulering krever mindre helseressurser og er et rimeligere behandlingsvalg enn pumpebehandling (20), men det er usikkert i hvilken grad dette har betydning for valg av behandling i Norge, der det gis refusjon til begge typer. Hva som er forklaringen på at Møre og Romsdal, Nordland og Sør-Trøndelag skiller seg ut med signifikant større andel av dyp hjernestimulering og Rogaland med større andel levodopa-karbidopa-pumpebehandling, er uklart. Stavanger universitetssjukehus drev selv med dyp hjernestimulering forut for studieperioden, og én mulighet er at nedleggelsen av denne virksomheten kan ha påvirket valget av type avansert behandling for pasienter fra Rogaland.

Selv om Sør-Trøndelag ligger høyt i andelen av dyp hjernestimulering og selv er ett av to fylker som utfører denne behandlingen, er det ikke holdepunkter for å anta at dette flerregionale behandlingstilbudet er skjevfordelt i favor av behandlingsstedenes egne fylker eller egne helseregioner. Både i Sør-Trøndelag og Oslo var det 2,7 pasienter med Parkinsons sykdom per 100 000 innbyggere som ble operert med dyp hjernestimulering i studieperioden, og 2,7 var medianallet for alle Norges fylker. Også Hordaland, som selv hadde operasjonsvirksomhet gjennom mye av studieperioden, hadde operasjonstall på 2,7. Ut fra dette har vi ikke noen grunn til å mistenke at forskjeller i ventetid mellom operasjonsstedene kan ha nevneverdig betydning for valg av behandling.

Det er heller ikke sannsynlig at operasjonssentrene vurderer indikasjonen for dyp hjernestimulering veldig forskjellig, selv om

andelen pasienter som har fått dyp hjernestimulering i Sør-Trøndelag er høy. Når det gjelder pasientene fra Møre og Romsdal og Nordland med dyp hjernestimulering, har behandlingen av disse foregått både i Trondheim og Oslo.

Ulikhetene i valg av behandlingstype kan muligens skyldes lokale forskjeller i den informasjonen som blir gitt til pasientene. Ved behov for avansert behandling er det nettopp pasienten som selv bør ha det avgjørende ordet ved valg av metode (15). I en svensk studie fant man at pasienter med langt kommet Parkinsons sykdom ofte hadde begrenset kunnskap og dessuten hadde fått utilstrekkelig informasjon fra legen om de forskjellige typene avansert behandling (21), slik at grunnlaget for å foreta et selvstendig valg var mangelfullt. Men uansett kunnskap er det pasienten som må ta det endelige valget, og derfor er det svært viktig at alle de aktuelle pasientene får en best mulig orientering om de ulike mulighetene.

I nesten alle fylker er begge de undersøkte behandlingsalternativene gitt i den aktuelle perioden. Unntakene er Nordland, der man bare har benyttet dyp hjernestimulering, og Finnmark, som bare har pasienter med levodopa-karbidopa-pumpebehandling. Men tallene fra hvert fylke er små, og dette betyr ikke at pasienter fra disse to fylkene ikke hadde mulighet til å velge den andre behandlingsformen.

Vi vet fortsatt ikke hvor stor andel av pasientene med Parkinsons sykdom som bør få tilbud om avansert behandling, eller hva som vil være den gunstigste fordelingen mellom de ulike behandlingsformene, verken medisinsk eller samfunnsøkonomisk (15). Derfor kan vi heller ikke avgjøre hvilke fylker som gir optimal behandling. Men det er viktig at pasientene – før de skal ta sitt valg – får en grundig innføring i alle de tre metodene og deres fordeler og ulemper (6, 15).

Beriwan Ezat (f. 1991)

er sisteårs medisinstudent ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Lasse Pihlstrøm (f. 1980)

er lege, ph.d. og klinisk stipendiat ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jan Aasly (f. 1950)

er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege og professor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ole-Bjørn Tysnes (f. 1956)

er dr.med., spesialist i nevrologi, avdelingssjef og professor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra flere legemiddelfirmaer, deriblant AbbVie, som leverer levodopa-karbidopa til pumpebehandling.

Arild Egge (f. 1960)

er dr.med., spesialist i nevrokirurgi og seksjons-overlege med ansvar for funksjonell nevrokirurgi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Espen Dietrichs (f. 1956)

er dr.med., spesialist i nevrologi, avdelingssjef og professor.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra flere legemiddelfirmaer, deriblant AbbVie, som leverer levodopa-karbidopa til pumpebehandling, NordicInfluence, som leverer apomorfintil pumpebehandling, og Medtronic, som leverer implantater for dyp hjernestimulering.

Litteratur

1. Larsen JP, Beiske AG, Bekkelund SI et al. Motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2068–71.
2. Müller B, Assmus J, Herlofson K et al. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19: 1027–32.
3. Alves G, Müller B, Herlofson K et al. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 851–7.
4. Riedel O, Bitters D, Amann U et al. Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31: 938–43.
5. Damier P, Hirsch EC, Agid Y et al. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain 1999; 122: 1437–48.
6. Nasjonalt kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom. Revidert 2010. <https://www.helse-stavanger.no/no/OmOss/Avdelinger/nasjonalt-kompetansesenter-for-bevegelsesforstyrrelser/Documents/Behandlingsplaner/PSK%20-%20Retningslinjer%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20ved%20Parkinsons%20sykdom.pdf> [17.4.2016].
7. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001; 16: 448–58.
8. Bjørnstad A, Forsaa EB, Pedersen KF et al. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. Parkinsonism Relat Disord 2016; 22: 48–53.
9. Sage JI, Mark MH. Basic mechanisms of motor fluctuations. Neurology 1994; 44 (Suppl 6): S10–4.
10. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P 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. Lancet Neurol 2014; 13: 141–9.

>>>

11. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease—Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1023–30.
12. Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J et al. Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1972–6.
13. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5–15.
14. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017. E-publisert 30.1.2017.
15. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1133–44.
16. Volkmann J, Albanese A, Antonini A et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 2013; 260: 2701–14.
17. Regjeringen.no. Nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten. Veileder til Forskrift nr. 1706 av 17. Desember 2010 om godkjenning av sykehus, bruk av betegnelsen universitetssykehus og nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten. 2015. https://www.regjeringen.no/contentassets/3b2da09c60e9471c9975fe566416017d/veileder_nasjonale_tjenester_for_innspill.pdf (17.4.2016).
18. Statistisk sentralbyrå. Folke- og bolig tellingen, hovedtall, 2011. <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/fobhoved> (14. 2.2017).
19. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–22.
20. Valldeoriola F, Puig-Junoy J, Puig-Peiró R. Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ* 2013; 16: 191–201.
21. Lökk J. Lack of information and access to advanced treatment for Parkinson's disease patients. *J Multidiscip Healthc* 2011; 4: 433–9.

Mottatt 24.8. 2016, første revisjon innsendt 27.12. 2016, godkjent 17.2. 2017. Redaktør: Tor Rosness.