



Behandling af essentiel tremor med neuromodulation



Faglig visitationsretningslinje

Behandling af essentiel tremor med neuromodulation
Faglig visitationsretningslinje

© Sundhedsstyrelsen, 2021.
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Elektronisk ISBN: 978-87-7014-306-6

Sprog: Dansk
Version: 1
Versionsdato: 11. maj 2021
Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
Maj 2021

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion	4
1.1. Baggrund.....	4
1.2. Formål	4
1.3. Litteraturhåndtering.....	4
1.4. Rets- og regelgrundlag	5
1.5. Patientinformation	5
2. Patientgrundlag.....	6
2.1. Om essentiel tremor.....	6
2.2. Organisering af behandlingen	7
2.3. Estimeret prævalens og incidens af ET	8
3. Visitationsgrundlag	9
3.1. Indikationer og kontraindikationer	9
3.2. Bivirkninger/komplikationer.....	11
4. Behandlingsforløb	13
5. Monitorering	14
Bilagsfortegnelse	15

1. Introduktion

1.1. Baggrund

Sundhedsstyrelsen har i 2019 og 2020 haft fokus på den højt specialiserede behandling med neuromodulation til patienter med essentiel tremor. Dette udspringer af et regionalt og fagligt fokus på og ønske om hjemtagning af behandling med MR-vejledt fokuseret ultralyd (MRgFUS), der på nuværende tidspunkt tilbydes som højt specialiseret behandling i udlandet. I forbindelse med vurdering af mulighed for hjemtagning, blev det klart at der ikke er enighed omkring patientgrundlaget for behandling med MRgFUS, samtidig som der er en uensartethed på tværs af regionerne i forhold til hvor mange der henvises til højt specialiseret behandling med MRgFUS i udlandet. Dertil bliver der beskrevet, at der er en væsentlig underdiagnosticering af borgere med essentiel tremor, som tilskrives forskellige faktorer, herunder manglende viden om at det er muligt at få behandling, dels relateret til patienterne, og dels til de læger der håndterer størstedelen af patientpopulationen, herunder praktiserende læger og læger på hovedfunktionsniveau.

På den baggrund nedsatte Sundhedsstyrelsen i efteråret 2020 en faglig arbejdsgruppe, der fik til opgave at rådgive Sundhedsstyrelsen i forbindelse med udarbejdelse af en faglig visitationsretningslinje. Arbejdsgruppen har haft fokus på at beskrive indikation, kontraindikationer og komplikationer ved de forskellige typer indgreb. Arbejdsgruppen har afholdt 2 møder.

1.2. Formål

Formålet med denne faglige visitationsretningslinje er, at sætte rammen for, hvilke patienter med essentiel tremor, der kan henvises til at modtage neuromodulationsbehandling med dyb hjernestimulation (DBS) eller MR-vejledt fokuseret ultralyd (MRgFUS), og hvornår i behandlingsforløbet de kan modtage behandlingen. Hensigten er, at sikre ensartet visitation til kirurgisk behandling af essentiel tremor.

MRgFUS er godkendt til behandling af essentiel tremor og tremordominant Parkinsons sygdom i USA, og behandlingen anvendes eksperimentelt eller i forbindelse med forskning på flere andre områder, ligesom DBS også anvendes til andre indikationer. Denne visitationsretningslinje omhandler udelukkende behandling af ET.

1.3. Litteraturhåndtering

Faglige visitationsretningslinjer bør bygge på et evidensbaseret grundlag. Der findes dog ingen evidensbaserede guidelines for patientseleksion af patienter med ET til DBS eller MRgFUS. Vurdering af indikation og kontraindikation for hhv. DBS og MRgFUS ved es-

sentiel tremor baseres derfor på god klinisk praksis, og arbejdet med at udarbejde en faglig visitationsretningslinje er baseret på de deltagende medlemmers viden og generelle erfaring på området samt kendskab til områdets litteratur.

Dansk Neurologisk Selskab har udgivet en vejledning til medicinsk behandling af tremor:

<https://neuro.dk/wordpress/nnbv/tremor/>

Det er ikke hensigten, at de faglige visitationsretningslinjer skal erstatte eller rumme kliniske retningslinjer. Det må imødeses, at de faglige selskaber udarbejder kliniske retningslinjer på området. Evidensbaserede kliniske retningslinjer udarbejdet af de faglige selskaber vil kunne medføre mindre justeringer i de faglige visitationsretningslinjer.

1.4. Rets- og regelgrundlag

Ifølge Sundhedslovens § 208 fastsætter Sundhedsstyrelsen krav til specialfunktioner (i loven benævnt lands- og landsdelsfunktioner) på regionale og private sygehuse, efter rådgivning fra Det Rådgivende Udvalg for Specialeplanlægning, og godkender placeringen af specialfunktioner på sygehusene. Sundhedsstyrelsen har dermed den lovgivningsmæssige kompetence til at oprette og nedlægge specialfunktioner, samt til at tildele og fratage godkendelser af varetagelsen af specialfunktioner.

Specialeplanlægning omfatter de offentligt finansierede opgaver på sygehusområdet og vedrører således varetagelsen af patientbehandling for offentlige midler i såvel offentligt som privat regi, herunder de private specialsygehuse jfr. sundhedslovens § 79.

Behandling af komplekse bevægeforstyrrelser, inkl. essentiel tremor med behov for neuromodulation er omfattet af Sundhedsstyrelsens specialevejledning for neurologi og neurokirurgi¹.

1.5. Patientinformation

Omfanget og indholdet af patientinformationen skal afpasses i forhold til de aktuelle kliniske omstændigheder.

Patientinformation bør indeholde en afvejning af fordele og ulemper ved forskellige behandlingstilbud baseret på en konkret vurdering af den individuelle patient, inkl. dennes samlede helbreds-mæssige tilstand.

Fyldestgørende og forståelig information om forventet effekt, risiko og bivirkninger baseret på opdateret evidens er ikke kun et lovkrav før invasive procedurer, men er samtidig

¹ <https://www.sst.dk/da/Viden/Specialeplanlaegning/Gaeldende-specialeplan>

nødvendig for at sikre patientens aktive medvirken i behandlingsforløbet. Patientens ønsker og præferencer bør desuden indgå i en dialog om behandlingsmuligheder og -tilbud.

Patienten bør informeres om fordele og ulemper ved DBS og MRgFUS, herunder, at effekten af DBS kan aftage over tid pga. sygdomsudvikling, hvilket også forventes at være tilfældet for MRgFUS, samt at der ved MRgFUS sker en tilsigtet præcis og målrettet skade mhp. symptomafhjælpning, og at langtidsresultater (10 år) ved MRgFUS endnu ikke er kendte. Patienterne bør desuden informeres om at man ved valg af den ene type neuromodulation ikke efterfølgende kan tilbydes den anden.

DBS er en veletableret behandling i Danmark, og de afdelinger, der tilbyder behandlingen, har udarbejdet relevant skriftlig patientinformation.

Et eksempel på patientinformation vedrørende MRgFUS kan ses i bilag 1.

2. Patientgrundlag

2.1. Om essentiel tremor

Essentiel tremor (ET) er en kronisk progredierende tilstand med rystelser, oftest af overekstremiteter og hoved/halsregionen, som ikke skyldes anden sygdom, eksempelvis Parkinsons syge. ET er den hyppigste bevægeforstyrrelse og forekommer stigende med alder og med familiær ophobning. Gennemsnitsalderen for symptomdebut er 45 år.

De fleste personer med ET har milde symptomer som kun progredierer langsomt. Nogle, især ældre, patienter oplever middelsvære til svære symptomer, som kan være invaliderende. Mange patienter lever længe med ubehandlede symptomer, og søger først læge når symptomerne progredierer til en grad, som hæmmer dagliglivet.

2.1.1. Diagnostik

ET diagnosticeres ved hjælp af International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) konsensus definition. Tilstanden påvirker, som beskrevet, i varierende grad patientens funktionsniveau, hvilket kan vurderes ved brug af forskellige vurderings- eller scoringsskemaer.

2.1.2. Behandling

ET kan behandles medicinsk eller kirurgisk (neuromodulation), ved sidstnævnte enten i form af DBS eller MRgFUS.

Medicinsk behandling

Medicinsk behandling er første valg i behandling af essentiel tremor. Initialt kan behandling med betablokker (propranolol, metoprolol) forsøges. Alternativt er der evidens for effekt af primidon (barbiturat). Præparater med mindre evidens er antiepileptika som topiramidat samt gabapentin. Behandling med benzodiazepin har vist at have nogen effekt, men giver risiko for afhængighed. Endelig kan overvejes Clozapin-behandling eller lokal behandling med botulinumtoxin. Der gælder for alle behandlinger, at effekten i bedste fald er moderat og mange af de anvendte behandlinger har en betydelig bivirkningsprofil, der begrænser deres anvendelse.

Dyb hjernestimulation (DBS)

Behandlingen indebærer operation med implantation af elektroder dybt i hjernen. Patienten er vågen under proceduren. Elektroderne forbindes til en impulsgenerator, som placeres under huden. Herfra leveres en konstant alternerende strøm, som hæmmer overaktiviteten i det område af hjernevævet, hvor elektroden er placeret. Behandlingen kan anvendes til både ensidig og dobbeltsidig stimulation.

DBS er en veletableret behandling, som har været anvendt i mere end 25 år, men med få patientbehandlinger. Der er evidens for tremorreduktion på 55-75 % og behandlingen er reversibel og kan adapteres og justeres til den enkelte patients behov. Behandlingen har dog kun været udført i meget begrænset omfang i Danmark i forhold til sammenlignelige lande i Europa.

MR-guidet fokuseret ultralyd (MRgFUS)

Behandlingen indebærer præcis lokal opvarmning af målområdet i hjernen ved hjælp af ultralyd, som resulterer i en permanent beskadigelse af hjernevævet. I praksis placeres patientens hoved i et ultralydsapparat koblet til en MR-scanner. Ultralydsapparatet centrerer til det ønskede hjerneområde, hvor ultralyden kan forårsage stereotaktisk og lokal opvarmning. Temperaturen kan monitoreres på MR-scanningen. Patienten er vågen under proceduren, og det er muligt at undersøge effekten inden den endelige ablation gennemføres.

Den gavnlige effekt af MRgFUS på ET er dokumenteret i flere studier og viser tremorreduktion på 53 % ét år og 56 % to og fire år efter behandlingen. Der forventes publikation af studier af langtidseffekt (>5 år) i 2020.

2.2. Organisering af behandlingen

Patienter med let tremor henvender sig typisk til deres praktiserende læge, som kan forsøge medicinsk behandling. Ved moderat tremor eller progression af sygdommen bør patienten henvises til vurdering ved praktiserende speciallæge i neurologi eller på neurologisk sygehusafdeling på hovedfunktionsniveau.

Medicinsk behandling af ET kan dermed opstartes og følges i almen praksis, ved privatpraktiserende neurolog og på hovedfunktionsniveau på neurologisk afdeling afhængig af sygdommens omfang samt valg af medikament.

Komplekse bevægeforstyrrelser – herunder ET, der ikke kan behandles tilstrækkeligt i praksis eller på hovedfunktionsniveau, henvises til højt specialiseret niveau jf. specialevejledning for neurologi og neurokirurgi:

Neurologi

- Højt specialiseret funktion 35: Indikationsstilling for operativ behandling af bevægeforstyrrelser (alle operationstyper) samt opfølgende behandling efter operation. Varetages i tæt samarbejde med neurokirurgi (50 pt.)
- Højt specialiseret funktion 38: Diagnostik og behandling af komplekse bevægeforstyrrelser (100 pt.)

Neurokirurgi

- Højt specialiseret funktion 21: Behandling af bevægeforstyrrelser og kroniske smertetilstande med dyb hjernestimulation (Deep Brain Stimulation) (80). Varetages i tæt samarbejde med neurologi

Kirurgisk behandling af ET kræver et multidisciplinært samarbejde mellem neurokirurgi, neurologi, neuroradiologi og anæstesiologi, og der er således også behov for neuroradiologiske kompetencer på stuen i forbindelse med indgrebene, herunder specialuddannede radiografer indenfor neuroradiologi.

2.3. Estimeret prævalens og incidens af ET

Det er vanskeligt at estimere antallet af patienter med behov for neuromodulation i forbindelse med ET. Dette skyldes dels stor usikkerhed omkring incidens, dels manglende kliniske data, der beskriver sværhedsgrad af tremor. Der er generel enighed om at ET er underdiagnosticeret.

Incidensen af ET er kun undersøgt i to studier, som angiver årlige incidensrater på hhv. 97 pr. 100.000 for +59 årige og 616 pr. 100.000 for +64 årige. Forskellen skyldes ud over aldersgrupperne blandt andet, at det første studie er baseret på patientjournaler, som inkluderer patienter med udtalte symptomer og behandlingsbehov, mens det andet studie er et populationsstudie, som inkluderer personer med alle grader af ET.²

På baggrund af incidensraterne i ovennævnte studie og data for befolkningsudviklingen i Danmark har en ekspertgruppe under Dansk Neurologisk og Dansk Neurokirurgisk Selskab estimeret antallet af nye patienter med ET i Danmark fordelt på aldersgrupper. Til sammen vurderes der at være omkring 2100 nye tilfælde af ET i 2019. Der forventes en

² Kurland et al. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984
Louis et al. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. Neurology 2005

stigning over tid på grund af den demografiske udvikling med en større andel af ældre i befolkningen.

Ekspertergruppen vurderer, at der aktuelt kan være omkring 500 patienter som ikke har tilfredsstillende effekt af medicinsk behandling, og som derfor kan være mulige kandidater til avanceret behandling med Deep Brain Stimulation (DBS) eller fokuseret ultralyd (MRgFUS). Det vil dog være en mindre andel som i sidste ende, på baggrund af en konkret klinisk vurdering, vurderes at være egnede til behandling med DBS eller MRgFUS, og som ønsker behandlingen.

Der udføres omkring 5-10 DBS-behandlinger årligt i Danmark på patienter med essentiel tremor. Aktiviteten har været svagt stigende over de sidste 10 år. Dertil er der i 2019 og 2020 henvist få patienter til behandling med MRgFUS i udlandet.

3. Visitationsgrundlag

3.1. Indikationer og kontraindikationer

Omkring 50 % af de patienter der sættes i medicinsk behandling for ET oplever ikke tilfredsstillende effekt, har kontraindikationer eller har uacceptable bivirkninger af behandlingen.

Andre behandlingsmuligheder til denne gruppe er neuromodulations behandling (kirurgi) i form af dyb hjernestimulation (DBS) eller MR-guidet fokuseret ultralyd (MRgFUS).

DBS og MRgFUS vurderes at være er ligeværdige som behandlinger til unilateral tremor, for så vidt angår det umiddelbare resultat og komplikationer, men der er større viden om langtidseffekten af DBS. MRgFUS tilbydes hvis DBS er kontraindiceret eller patienten afviser denne behandling.

DBS tilbydes ved bilateral ekstremitetstremor eller stemme- eller hovedtremor sammen med ekstremitetstremor.

Det er ikke muligt at give samme patient både DBS og MRgFUS i forlængelse af hinanden.

Valg af kirurgisk behandling beror således på en konkret faglig vurdering og dialog med patienten.

Indikationen for neuromodulation ved ET er:

- Patienter som opfylder diagnostiske kriterier for ET efter MDS³-konsensus definition, vurderet af speciallæge i neurologi med ekspertise i bevægeforstyrrelser. Tremoren skal være i moderat-svær grad, dvs. overekstremitetstremor, som påvirker livskvaliteten og dagligdagsaktiviteter i moderat til svær grad (baseret på sygehistorien, klinisk test og neurologisk ekspertvurdering).

og

- Ingen respons på medikamentel behandling med hhv. propranolol/primidon/topiramamat/gabapentin i sufficente doser (op til propranolol 320 mg/d, primidon 300 mg/d, topiramamat 300 mg/d, gabapentin 1200-2400 mg/d⁴).

eller

- ovenævnte lægemidler er kontraindiceret, eller behandlingen forårsager uacceptable bivirkninger, der forhindrer adækvate doser.

Kontraindikationerne for neuromodulation er:

- Kontraindikationer for MR-scanning: pacemaker (relativ kontraindikation), metalimplantater (relativ kontraindikation), kropsbredde eller kropsform der umuliggør anbringelse i MR-scanner (absolut kontraindikation)
- Strukturelle hjerneforandringer som forhindrer korrekt ablation eller placering af elektroder (absolut kontraindikation)
- Cerebrovaskulær sygdom, hjernetumor, intrakraniell aneurisme, epilepsi (relativ kontraindikation)
- Svær neurodegenerativ sygdom (atypiske parkinsonsyndromer) (relativ kontraindikation)
- Visse kroniske sygdomme, herunder ustabil hjertesygdom, svær hypertension, avanceret nyresygdom/hæmodialyse (absolut kontraindikation)
- Øget blødningsrisiko (hæmoragi, koagulopati) pga. medicinske sygdomme eller blodfortyndende medicin (relativ kontraindikation)
- Psykiatrisk komorbiditet eller kognitive deficits, herunder moderat eller svær demens, der forhindrer adækvat information om proceduren, effektivitet og risici og dermed informeret samtykke (relativ kontraindikation)
- Aktivt alkohol- eller stofmisbrug (absolut kontraindikation)
- Graviditet (absolut kontraindikation)

Derudover ved MRgFUS:

- Tidligere thalamotomi, tidligere DBS, tidligere stereotaktisk ablation af basalganglier (absolut kontraindikation)

³ International Parkinson and Movement Disorder Society

⁴ <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/tremor/>

- Kraniedensitet ratio som gør ultralydsbehandling umulig (absolut kontraindikation)
- Udtalt klaustrofobi, som ikke kan afhjælpes af mild beroligende medicin
- Patienter som ikke kan ligge i flere timer

Derudover er der ved DBS følgende kontraindikationer:

- Tidligere behandling med MRgFUS (absolut kontraindikation)
- Erhvervsmæssige begrænsninger for metalimplantater (relativ kontraindikation)
- Hjertepacemaker⁵ (relativ kontraindikation)
- Kraniale hudsygdomme, som øger risiko for infektion eller lokal erosion (relativ kontraindikation)

3.2. Bivirkninger/komplikationer

Bivirkningsprofil ved behandling af essentiel tremor med DBS

DBS er en veletableret behandlingsmetode for ET, som har været anvendt siden medio 90'erne, og bivirkningsprofilen er således baseret på en stor patientpopulation.

Ventral intermediate nucleus (VIM) er det mest almindelige mål for DBS ved ET. I de senere år er posterior subthalamic area (PSA) blevet et alternativt mål for DBS ved ET. Bivirkningsprofil er afhængig af, hvilket mål, der vælges og om stimulation er unilateral eller bilateral.

Operationsrelaterede bivirkninger (afhængigt af mål samt om der er tale om unilateral eller bilateral stimulation. Opstår både under og umiddelbart efter operation):

- Intracerebral blødning og blødningsapopleksi: 1-2,4 %
- Infektioner: 1-2,4 %
- Elektrodeplacering uden for målet, som kræver reoperation: 1-3,1 %

Hardwareproblemer (opstår både under, umiddelbart efter operation til behandlinger og efterfølgende):

- Ledningsbrud eller anden fejl i implantatet: 1,46 % og 0,73 %
- Impulsgenerator (IPG) dysfunktion, som kræver udskiftning af IPG tidligere end forventet: 1,06 %
- Ikke-infektionsbetingede huderosioner: 0,48 %

Stimulationsrelaterede bivirkninger (afhængigt af indstilling af impulsgenerator, især bilateral VIM-stimulation, senfølger til behandlinger):

- Dysartri: 3-18 %
- Paræstesier: 6-36 %
- Ataksi (gang- og balanceforstyrrelser): 3-8 %
- Stimulationstolerance: op til 70 %

⁵ På grund af risiko for deviceinterferens

Bivirkningsprofil ved behandling af essentiel tremor med MRgFUS

Behandling med MRgFUS har været anvendt siden 2015, og bivirkningsprofilen er baseret på en mindre patientpopulation end DBS.

Operationsrelaterede bivirkninger:

- Svimmelhed: 8-45,5 %
- Kvalme og opkastninger: 8-45,4 %
- Hovedpine
- Opvarmning af skalpen

Postoperative bivirkninger:

- Paræstesier og følelsesløshed: 38 %
- Gang- og balanceproblemer: 36 %

Permanente bivirkninger:

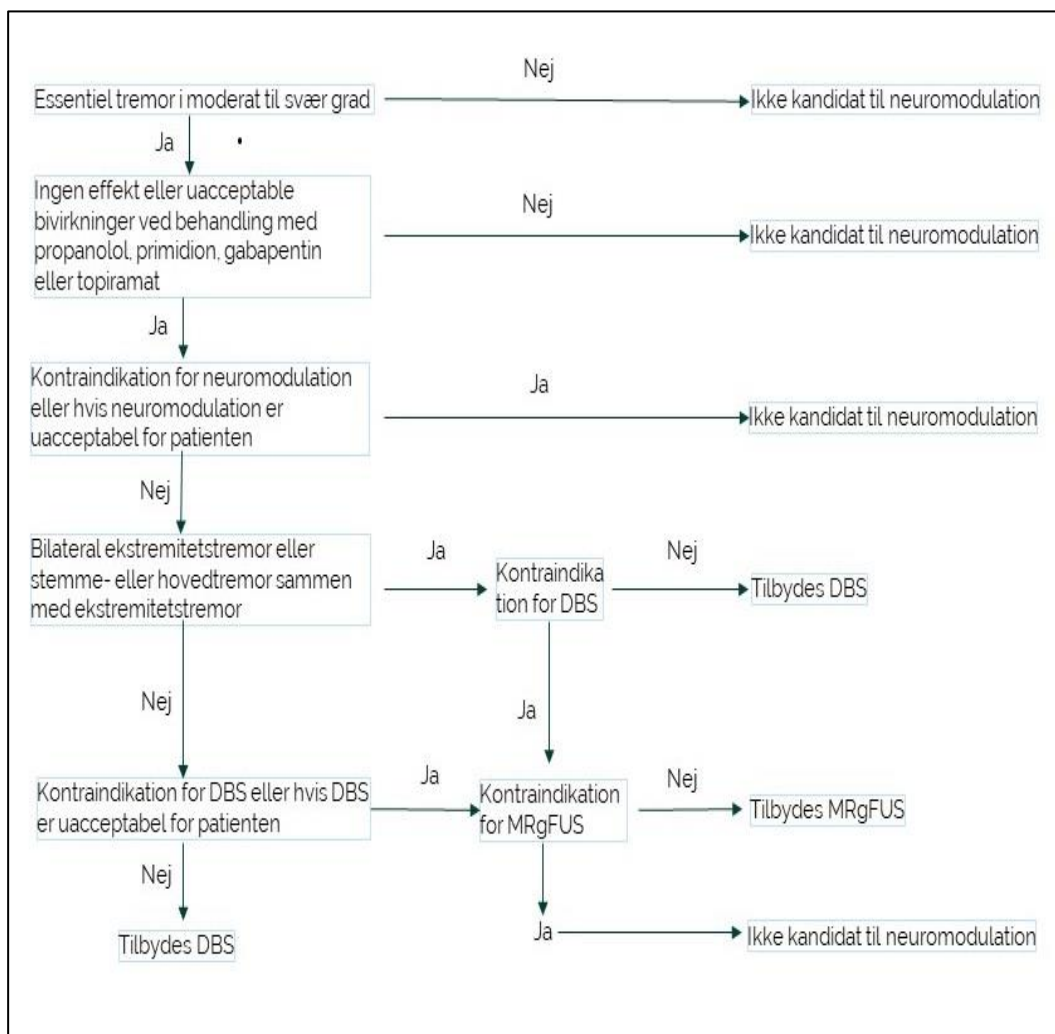
- Paræstesier og følelsesløshed: 14 %
- Gang- og balanceproblemer: 7-9 %
- Kontralateral ekstremitetssvagthed: 2 % (12 mdr. postoperativt)

4. Behandlingsforløb

Nedenstående figur viser beslutningsforløbet for valg af behandlingsform ved ET i moderat til svær grad.

Ved unilateral ekstremitetstremor vurderes DBS og MRgFUS at være ligeværdige behandlinger i forhold til umiddelbart resultat og komplikationer, men der er større viden om langtidseffekten af DBS.

Figur 1. Beslutningsalgoritme for valg af behandlingsmetode ved Essentiel Tremor



5. Monitorering

Sundhedsstyrelsen følger implementering af denne visitationsretningslinje med årlige statusopgørelser i de første år, som forelægges Det Rådgivende Udvalg for Specialeplanlægning til drøftelse, med første afrapportering i foråret 2022.

Ved evt. hjemtagning af behandling med MRgFUS til Danmark, bør der ske en systematisk dataopsamling og kvalitetskontrol på samme måde som ved indførelse af andre nye behandlinger, jf. Sundhedsstyrelsens vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet:

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/1999/vejledning-om-indfoerelse-af-nye-behandlinger-i-sundhedsvaesenet>

Bilagsfortegnelse

Bilag 1: Patientvejledning MR-guidet fokuseret ultralydsbehandling (MRgFUS)

Bilag 2: Deltagere i arbejdsgruppen

Bilag 2: Deltagere i arbejdsgruppen

Carsten Reidies Bjarkam	Region Nordjylland
Morten Ziebell	Region Hovedstaden
Steven Haugbøl	Region Sjælland
Morten Blaabjerg	Region Syddanmark
Jens Christian Hedemann Sørensen	Region Midtjylland
Bo Bergholt	Dansk Neurokirurgisk selskab
Helga Angela Gulisano	Dansk Neurokirurgisk selskab
Skirmante Mardosiene	Dansk Neurologisk Selskab
Mette Møller	Dansk Neurologisk Selskab
Rikke Beese Dalby	Dansk Neuroradiologisk Selskab
Frederik Harbo	Dansk Neuroradiologisk Selskab
Sundhedsstyrelsen:	
Agnethe Vale Nielsen	
Mikkel Bruun Pedersen	
Morten Noreng	
Jens Flemming Pedersen	

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sundhed for alle ♥ + ●