

Valproat gav bra effekt mot aggressivitet vid Huntingtons sjukdom

Endast två fall beskrivna tidigare



GUNILLA RASK, leg läkare, assistentläkare
CHRISTIAN ANDERSSON, specialist i geriatrik, överläkare; båda

Ålands hälso- och sjukvård, geriatrikska enheten, Mariehamn, Finland
christian.andersson@ahs.ax

Huntingtons sjukdom är en autosomt dominant, progressiv, neurodegenerativ sjukdom. Den yttrar sig i motoriska störningar, kognitiv påverkan och psykiska symtom. Prevalensen är ca 6–12/100 000 invånare i Sverige. Patofysiologiskt ses cerebral atrofi, främst i kortex och i striatum. Orsaken till celldöden är ännu inte helt klarlagd, men verkar innefatta bl a glutamatinducerad excitotoxicitet [1].

Ingen behandling finns för att bromsa eller reversera sjukdomsförloppet. I symtomlindrande syfte används en uppsjö av preparat inklusive neuroleptika, antidepressiva, membranstabiliserare, sedativa, kosttillskott m.m. Evidensen för användning av de flesta av dessa preparat i detta sammanhang är genomgående låg.

Kognitiva och psykiska symtom kommer ofta före de motoriska och upplevs ofta av patienten som mer besvärande än rörelsestörningen [2]. Av de psykiska symtomen är aggressivitet en vanlig orsak till hospitalisering av patienter med Huntingtons sjukdom [3]. Det är dock i första hand korean och övriga motoriska symtom som många studier fokuserar på. Inga randomiserade studier finns om behandling av psykiska/kognitiva symtom vid Huntingtons sjukdom.

Två tidigare fallrapporter

Valproat har med viss framgång prövats sedan 1970-talet för att minska hyperkinesin hos patienter med Huntingtons sjukdom. Såvitt vi vet finns det inga randomiserade studier av användning av valproat vare sig mot motoriska, kognitiva eller psykiska symtom. En sökning på PubMed med sökord (Huntington's disease) AND (valproate OR valproic acid) samt (Huntington's disease) AND aggression, där AND/OR är booleska operatörer, ger 80 artiklar. Av dessa är två fallrapporter, där valproat i kombination med olanzapin med framgång använts mot aggressivitet [4]. En ytterligare fallrapport rapporterar att man använt sig av valproat som stämningsstabiliserare [5].

I en artikel nämns att valproat enligt författarnas erfarenhet kan användas i behandlingen av patienter med Hunting-

»Såvitt vi vet finns det inga randomiserade studier av användning av valproat vare sig mot motoriska, kognitiva eller psykiska symtom.«

tons sjukdom för att förstärka effekten av neuroleptika och antidepressiva [6]. Härutöver förekommer spridda anmärkningar i litteraturen om att stämningsstabiliserare kan vara användbara vid aggression hos patienter med olika neurodegenerativa sjukdomar inklusive Huntingtons sjukdom.

FALLBESKRIVNING

Patienten är en man född 1953 med välreglerad hypotyreos, hypertoni och hyperkolesterolemi. Han diagnostiserades 2001 med Huntingtons sjukdom; debutsymtomen var generell hyperkinesi samt även sömnsvärigheter och oro. Vid diagnostillfället insattes diazepam vid behov mot sömnsvärigheterna och oron. Efter hand tog patienten dock högre och tätare doser diazepam samtidigt som han fick allt svårare att somna och behålla sömnen. År 2003 insattes risperidon i syfte att minska sömnsvärigheter och oro. Effekten var initialt god, men dosen behövde höjas flera gånger under de närmast följande åren för att denna effekt skulle bibehållas. Under 2008 insattes sertralin mot depression.

Från 2008 hade patienten regelbundna avlastningsperioder, först på äldreboende och därefter på geriatrisk avdelning. Sedan mars 2009 är han permanent boende på geriatrisk avdelning på grund av tilltagande humörsvängningar, impuls-kontrollstörning och oro. Han använde för sin oro och ångest stora mängder lugnande mediciner i hemmet; motoriskt var han vid intagning fortfarande kapabel att sköta en del av ADL självständigt.

Tilltagande försämring. På avdelningen höjdes risperidon- och diazepamdoserna successivt under våren och sommaren 2009. På hösten inträdde en försämring med snabba humörsvängningar och aggressiva utbrott, vilket föranledde ytterligare höjning av diazepam och insättning av klometiazol i ökande dos.

För att utesluta annan orsak till försämringen än progression av Huntingtons sjukdom gjordes DT-skalle, och blodprov togs med blodstatus, CRP, SR, TSH, kalcium, natrium, kalium, kreatinin, transaminaser, GT, ALP och borrelatiatrar.

Behandlingsförsök med paracetamol 1 g×3 gjordes under 1 vecka för att utesluta maskerad smärta. Sertralin höjdes från 75 mg till 100 mg dagligen för att behandla eventuell försämring av underliggande depression, men efter 3 veckor sänktes

■ sammanfattat

Huntingtons sjukdom är en progressiv sjukdom som förutom motoriska symtom även ger en bred flora av psykiska symtom och kognitiv nedsättning.

Inga kontrollerade randomiserade studier finns avseende användandet av läkemedel mot psykiska symtom vid Huntingtons sjukdom.

Två fall finns rapporterade där valproat i kombination

med olanzapin använts mot aggression vid Huntingtons sjukdom.

Här presenteras ett patientfall där valproat framgångsrikt använts för att behandla aggressiva utbrott hos en patient med Huntingtons sjukdom, vilket även hade som effekt att en stor mängd sederande läkemedel kunde seponeras.

dosen åter till 75 mg dagligen, eftersom ingen förbättring kunde märkas.

Valproat sattes in. Efter dessa medicinjusteringar och utredningar var situationen i oktober 2009 förvärrad till den grad att patienten antingen var aggressiv med överhängande risk för fysiska angrepp på personalen eller fick så mycket lugnande att han blev kraftigt sederad. Han fick nu regelbunden medicinering med risperidon 2 mg×3, diazepam 20 mg×4 och klometiazol 600 mg×3. Därutöver fick han upp till 1 500 mg klometiazol plus 20 mg diazepam extra per dygn.

Efter psykiatrikonsultation insattes valproat 300 mg×2, vilket successivt ökades till 300 mg 1+1+2. Koncentrationsbestämning i plasma gjordes under upptrappningen för att undvika överdosering. Parallellt med att valproatdosen ökades trappades den lugnande medicinen ned: risperidon minskades till 4,5 mg/dygn, klometiazol som regelbunden medicinering utsattes helt från januari 2010, och diazepamdosen var i dagsläget 5 mg+15 mg med stundtals åtskilliga veckor mellan vid behovs-medicineringarna. Klometiazol gavs vid behov, även det någon eller några gånger i månaden.

Patienten själv uttryckte spontant att han mätte bättre efter det att behandlingen med valproat påbörjats. Vårdpersonalen upplevde en positiv förändring i hans humör och fick en mer hanterlig arbetsituation.

DISKUSSION

Användning av valproat torde innebära en lägre fallrisk än höga doser neuroleptika och sederande läkemedel. Detta är en kliniskt viktig faktor hos dessa patienter, som redan i grunden har en hög risk för fall och andra skador.

Hos vår patient uppträdde ett tag efter insättningen hosta beroende på sväljningssvårigheter. Detta är vanligt förekommande hos Huntingtonpatienter och beror i det här fallet antagligen på sjukdomens progression. På grund av tidssambandet kan det dock inte uteslutas att medicinen kan ha haft en bidragande verkan. Hosta finns dock inte rapporterat som biverkan till något preparat med valproat registrerat i Sverige.

Socialstyrelsens riktlinjer kanske inte omfattar Huntingtons I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom [7] står: »Socialstyrelsen anser att hälso- och sjukvården inte bör behandla med antiepileptika (karbamazepin, valproat och topiramat) [vid beteendemässiga och psykiska symtom hos personer med demenssjukdom]«.

Vi delar Socialstyrelsens uppfattning att man vid beteendemässiga och psykiska symtom hos demenssjuka personer alltid ska utreda bakomliggande orsak och i första hand behandla med omvårdnadsinsatser och anpassning av vårdmiljön. Vi instämmer även i att man generellt bör vara försiktig med medicinering till dessa patienter på grund av deras ökade känslighet för biverkningar. I det här fallet gjordes först en medicinsk utredning, patienten hade maximal insats från den ordinarie

»I djurförsök har dock valproat visat sig ... in vitro förhindra just glutamat-inducerad excitotoxicitet hos cerebellära och kortikala rättneuron ...«

personalen och han hade en personlig assistent på avdelningen samt även olika anpassade dagaktiviteter med extern personal.

Socialstyrelsen skriver även att riktlinjerna gäller demenssjukdomar generellt och att man bara tar upp specifika diagnoser när det har betydelse för effekten av vissa åtgärder. I dokumentet nämns olika typer av demenssjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom, frontotemporal demens, Lewykroppsdemens, demens vid Parkinsons sjukdom, vaskulär demens och lindrig kognitiv störning, men inte Huntingtons sjukdom. I en utredning av denna storlek, som gjorts för att få fram allmängiltiga riktlinjer, har kanske en så liten grupp som patienter med Huntingtons sjukdom inte fått så stort genomslag i rekommendationerna.

Det bör också påpekas att det inte råder konsensus om huruvida Huntingtons sjukdom över huvud taget ska klassificeras som en demenssjukdom eller inte. Sjukdomen präglas under största delen av förloppet mer av bristande exekutivitet och impuls kontroll än av minnessvårigheter.

Djurstudier stöder användningen av valproat

Såsom redan nämnts är det ont om kliniska studier av Huntingtons sjukdom på grund av sjukdomens låga prevalens. I djurförsök har dock valproat visat sig förbättra motoriken och överlevnaden hos transgena möss med en typ av Huntingtons sjukdom [8] och in vitro förhindra just glutamatinducerad excitotoxicitet hos cerebellära och kortikala rättneuron [9].

Behandlingen strider inte mot Socialstyrelsens värdegrund

Sammanfattningsvis anser vi alltså att behandling med valproat mot aggression hos denna patient med Huntingtons sjukdom inte strider mot den av Socialstyrelsen formulerade värdegrunden för vård av patienter med demenssjukdomar. Det är också tydligt att det behövs god klinisk forskning kring psykiska symtom vid Huntingtons sjukdom. När situationen kring den ovan beskrivne patienten var som värst, upplevde vi frustration över att det fanns så lite publicerat material att tillgå.

Vår förhoppning med denna fallrapport är att den ska belysa behovet av ytterligare forskning och att våra kollegor i liknande situationer ska kunna ha glädje av den.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2415.
- Leroi I, Michalon M. Treatment of the psychiatric manifestations of Huntington's disease: a review of the literature. *Can J Psychiatry*. 1998;43:933-40.
- Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics*. 2000;41(1):24-30.
- Grove VE, Quintanilla J, DeVaney GT. Improvement of Huntington's disease with olanzapine and valproate. *N Engl J Med*. 2000;343(13):973-4.
- Koskderelioglu A, Binbay IT, Arac N, Veznedaroglu B. Cycling mood disturbances and progressive neurological symptoms in a patient with Huntington's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(4):1079-81.
- Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008;23(11):1491-504.
- Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 – stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010. Artikelnr 2010-5-1.
- Zádori D, Geisz A, Vámos E, Vécsei L, Klivényi P. Valproate ameliorates the survival and the motor performance in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;94(1):148-53.
- Chuang DM. The antiapoptotic actions of mood stabilizers: molecular mechanisms and therapeutic potentials. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053:195-204.