

NICE 22–26 SEPTEMBER 2019

The International Congress of and Movement Disorders



MDS 2019 gick av stapeln i Nice och samlade i år cirka 6.000 delegater från hela världen. Örjan Skogar, MD, PhD, fanns på plats och har bidragit med ett mycket innehållsrikt referat. Av platsskäl har vi helt enkelt valt att dela upp artikeln i två delar. Del 2 publiceras i Neurologi i Sverige nr 1–2020.

Nice, platsen för årets MDS-kongress, ligger vackert längs Medelhavet och mitt i staden finns den 7 kilometer långa strandpromenaden, Promenade des Anglais. Nice kantas av stränder utefter hela vägen med många olika typer av besökare från hela världen. Bland arkitektur, konst, kultur och shopping återfinner man Vielle Ville, "Gamla staden" och strax norr om denna "Palace of Congresses and Exhibitions Nice Acropolis", platsen för mötet. Till årets kongress var drygt 6.000 delegater anmälda, enligt receptionisten vid incheckningen. Temat var "Translating the Science of Movement Disorders into Clinical Practice", ett nästan visionärt tema i en värld med inte minst genetisk forskning.

Parkinson's Disease



DET FRANSKA NEUROLOGISKA ARVET

Inför året hedrades det franska neurologiska arvet med en separat utställning, "Paris and other places, French pioneers of movement disorders" sammanställd av Christopher Goetz, Olivier Walusinski och Christian Riederer.

Originalskrifter fanns att beskåda och intressant är det ju också att få ansikten bakom namnen och syndromen.

Non-Motor-Symptoms vid Parkinsons sjukdom beskrevs de facto redan 1839 vid Hôpital Saint-Antoine, såväl drooling, urogenitala symtom och kognitiv svikt beskrevs. Vid ett annat Parisbaserat sjukhus beskrevs nattliga illusioner av en ledande psykiater, Benjamin Ball (1833–1893).

Fotografen Jules Bernard Luys (1828–1897) publicerade 1865 en tänkt anatomisk korrelation mellan thalamus och nucleus subthalamicus – den första att beskriva samband mellan thalamiska centra och basala ganglier.

Georges Gilles de la Tourette var en av Charcots favoritelever. Han levde under andra halvan av 1800-talet och arbetade med hypnoticism, hysteri, tics och kramper. 1885 beskrev han tillståndet som kom att få bära hans namn där ekolali och koprolali var tydliga fenomen. Tourette själv blev sorgligt nog skjuten av en kvinnlig patient från La Salpêtrière, avled ej av detta, men väl några år senare.

HONORARY MEMBERSHIP AWARD

"In our own words: Travelling the career path in Movement Disorders, about Leadership and Mentorship". Cynthia Comella, MD, utsågs 2019 till detta pris och föreläste med inledning om temat ledarskap. Ett område som i tider som vi lever i manar till eftertanke och reflexion. Rekommenderad läsning: "Leadership in Movement Disorders, expert Advice and Crucial Career Moments", Susan Schneider, Cynthia Cornella and editors.

ÅRETS BÄSTA REVIEWARTIKEL 2019

För den parkinsonintresserade läsaren och med focus på de prodromala faserna rekommenderas "Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease", Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(1):48-57.

EN SÄRSKILD UTMÄRKELSE UTGÖRS AV C DAVID MARSDEN LECTURE

Christine Klein från Lübeck beskrev i denna "lektion" variabiliteten i penetrans inom ärftliga former av movement disorders. Hon belyste de olika mekanismer som man i dag känner till för att skydda kroppen från insjuknanden i parkinsonsyndrom med genetiska mutationer.

Av intrinsic factors nämns ålder och kön, epigenetiska modifierare, expressionsnivån av mutationerna, omgivningsfaktorer, typen av mutation det vill säga bördan av muterade alleler, varianter av kopior i den genetiska uppsättningen. Patientfall med känd mutation av SGCE från mödernett men med frisk dotter – rådgivningen i detta fall var att penetrans för insjuknande ärvs endast på fädernet. Av genmutationer märks PARKIN och PINK1 som de med högst penetrans när man har detta i dubbel uppsättning. Därefter i fallande skala beroende på enkelt eller dubbelt nedärvt, det senare förstås betydligt vanligare. Den patofysiologiska vägen går via dysfunktionella mitokondrier. Även det mitokondriella DNA – mutationer i detta – påverkar penetrans, alltså viktigt studera hela genomet. Visades också "MUFF Global monogenic PD Cohort" en global databas (MDS Gene) för att samla in regionala förekomster/jämförelser.

DEN NYFIKNE FÅR VÄNTA...

Med tanke på de många spännande svar man får vänta på, så inleder jag detta referat med de allra sista orden på denna kongress: *Vilka förväntningar har vi inför nästa års kongress i Philadelphia, USA?* Då har vi de första resultaten på sjukdomsmodifierande behandling med anti-alfasynuklein som immunoterapi. Vi har resultat av nilotinib vid Parkinsons sjukdom. Vi får höra om LRRK-2 hämmare vid Parkinsons sjukdom, anti-tau-antikroppsbehandling vid progressiv supranukleär pares, så kallad antisense oligonukleotid som riktar mot muterade huntingtin mitokondriellt RNA vid Huntingtons sjukdom (fas 1-2a, 46 patienter i tidig fas av sjukdomen).

Näval vi ska inte gå händelserna i förväg, men många och många mycket tidiga studier (oftast fas 1) föreligger på områden som har med synukleininnehåll att göra.

Sjukdomsmodifierande studier med namn som SURE PD (antioxidant) och STEADY har utfallit negativa, men pågående är SPARK (fas 2 dose/safety med DaT-SPECT 357 patienter, 9 länder), som beräknas visa resultat i maj 2020, PASADENA i december 2019, MOVES-PD (venglustat) oktober 2021, DNL 201 en LRRK-2 hämmare september 2019, NILO-PD (fas 2a säkerhetsstudie) december 2019, nilotinib maj 2020, exenatide, en GLP-1-antagonist och det talades om lovande interimresultat på aktuellt möte.

Så kanske timingen på kongressen var mer synkroniserad med andra variabler än just att kunna leverera nya resultat på immunmodulerande terapier med syfte att modifiera sjukdom.

För att nå mål i striatum/thalamus krävs att man kan "öppna blod-hjärnbarriären". Fokuserat ultraljud tillsammans med så kallade mikrobubblor, se nedan, är ett genombrott för att nå avsedda targets. På sikt kan detta ersätta stereotaktiska procedurer för att leverera vektorburna infusioner.

EXEMPEL PÅ FRÅGOR SOM FICK SVAR

Lönar det sig ur ett sjukdomsmodifierande perspektiv att vänta med att inleda levodopabehandling? Ett holländskt team har nu satt ner foten och undersökt detta som faktiskt tidigare aldrig är gjort i kontrollerad studie. Svaret blir nej. Man hämtar hem de effekter som den tidigt startade gruppen hade och sedan följer linjerna i grafen varandra helt lika vad gäller progression av sjukdomen.

Hur är långtidsbehandlingseffekterna vid MR-guidad fokuserad ultraljudsbehandling av essentiell tremor? Studie har nu visat att nästan 40 procent av de behandlade hade mindre än 50 procents effekt på sin tremor efter två år.

Ofta avslutas dessa kongresser med några omdiskuterade ämnesområden inom ämnet. I år blev första "pros and cons"-diskussionen den ofta av patienter efterfrågade potentiella nyttan av cannabinoider. Benzi Kluger, USA, ställdes mot Patricia Limosine, England. Efter att var och en med sina studier och erfarenheter försökt övertyga publiken vann dock motståndarna mot att använda dessa droger i kliniken. Det var helt övertygande fakta som talade mot dess eventuella nyttoeffekter vilket författaren kan instämma i efter att ha studerat studier på området.

Nästa heta topic: *När* ska man erbjuda patienter DBS för sin Parkinsons sjukdom? Studier är ju genomförda som framhållit vikten av att inte vänta för länge. Con-sidan med Beomseok Jeon från Sydkorea hade många mycket välgjorda slides där man just framhöll de eventuella risker med att man behandlar atypisk parkinsonism istället för att vänta ut förloppet, att varje – om än ovanligt – misslyckande upplevs som mer förödande om större del av livet återstår. Från studier på senare tid vet vi ju dock andra resultat. I detta fall blev omröstningen i den säkert 1.000-hövdade publiken mer jämnt fördelad mellan pros and cons – det vill säga tidigt eller senare i sjukdomens förlopp.

MICROBUBBLES – ELLER HUR MAN TAR SIG FÖRBI BLOD-HJÄRNBARRIÄREN

Lite känsla av science fiction gav detta. Med injektion av



dessa mikrobubblor öppnas blod-hjärnbarriären och olika substanser, virus, partiklar som behöver nå mål innanför denna barriär kommer till sitt mål. Inte alls oviktigt när vi talar om apatogena virus kopplade med satelliter av genmaterial som har till syfte att "stänga av" defekta partier för att sänka/ta bort produktion av patogena produkter/proteiner.

"REDEFINING NEUROSURGICAL INDICATIONS AND INTERVENTIONS FOR MOVEMENT DISORDERS"

Om detta föreläste Helen M. Bronte-Stewart, Stanford University, som inledde med synpunkter om att DBS underutnyttjas – cirka 10 procent av parkinsonpatienter och <2 procent av essentiell tremor. Det positiva är säkerhetsprofilen vid DBS, med mycket få readmissions.

Elektroddplacering, targets, styrs i allt högre grad av visualiserade circuitopathies – det vill säga inte på diagnosens be-teckning utan på platsen för den störda transmissionen oavsett diagnos. Med en alltmer exklusiv imaging-teknik kan så kallad connectivity visualiseras på ett imponerande sätt, anatomiskt men också funktionellt. Med så kallad "Connectivity DBS Modelling" får man 3D-avbildningar av tidigare inte skådat slag. Terapeutiskt fönster för varje elektrod kan definieras och följas upp. Intracerebrala nätverk med känd bättre respektive sämre outcome kan identifieras. Fortsatt är det den dorsolaterala delen av STN som är förenat med bäst outcome vid Parkinsons sjukdom. Isolerad dystoni till ventroposteriora GPi och subpalatal vit substans, essentiell tremor till nätverk vid DRT. Olika överlappande områden kan iden-

tifieras vid kombinationer av till exempel hemichorea/hemibal-lism (90 procents överlappning vid posterolaterala putamen).

De flesta läsare känner nog till vilka parametrar som DBS påverkar positivt vid Parkinsons sjukdom, men en för läsaren viktig påminnelse kan vara att talstörning, demensutveck-ling, psykos, dysfagi och fallbenägenhet inte påverkas (evi-dens!), däremot flera typer av icke-motoriska symtom såsom smärta, depression, ångest, sömnproblematik (evidens!).

Av utveckling på området kan nämnas "closed-loop-DBS" vid oscillopatier, Tourette (har bursts av thetaaktivitet på 3–12 Hz i samband med tics). Så kallad adaptiv DBS där intensi-teten av DBS blir en funktion av den dopaminerga terapin är en annan utveckling.

DBS-withdrawal syndrome är en risk som måste beaktas och som i princip innebär att patienten efter avslägsnande av DBS blir refraktär till antiparkinsonterapi.

Viktigt att också känna till är risk för utveckling av ba-lans- och talproblem hos för essentiell tremor mycket välbe-handlad patient under ett par års tid (bilateral VIM DBS).

Grossman beskrev i artikel i Cell 2017 effekterna av så kallad non-invasiv DBS där mycket högfrekventa signaler från 2 elektriska fält interfererar med normal neural signal-frekvens och via denna teknik når rätt målregion.

Slutligen gjorde Dr Clement Hamani, Toronto, Canada en översikt av "focused ultrasound". MR-guidat ger detta till-räckligt hög energi, trots att skallbenet inte behöver öppnas. Används för till exempel thalamotomi vid essentiell tremor.

HEREDITÄR SPASTISK PARAPLEGI

Posterutställningen inleddes redan före kongressen med te-mat hereditär spastisk paraplegi. Hereditär spastisk paraplegi betecknar en stor grupp ärftliga sjukdomar som orsakas av att de motoriska ledningsbanorna i ryggmärgen förtvinar. Gemensamt för alla formerna är en tilltagande ökad muskel-spänning (spasticitet) och muskelförsvagning i underben och fötter. Mer än 50 olika typer är hittills kända, varav typ 3A (SPG3A) och typ 4 (SPG4) lär vara vanligast i vårt land. Sjukdomstyperna har olika nedärvnings sätt och indelas i enkla eller komplicerade former. De kan sinsemellan se mycket olika ut. Vid de enkla formerna begränsar sig symto-men till fötter, ben och urinblåsa, medan de komplicerade formerna även kan medföra till exempel utvecklingsstörning, hörsel- eller synnedsättning och talrubbingar.

2–6 personer/100.000 invånare beräknas i Sverige ha det-ta tillstånd och 1/10 av dessa någon av de mer komplicerade formerna.

Atrofi av ryggmärg och framför allt cerebellum är kän-netecknande för dessa tillstånd.

"RECOGNITION AND TREATMENT OF EARLY STAGE PARKINSON'S DISEASE (PD)"

Detta var temat för första "Plenary Session", tidig söndag för-middag och helt fullsatt i en väl tilltagen hall.

Daniel Berg från Tyskland var först ut. Talade om vikten av att bli mer exakt i diagnostiken av prodromal och tidig Parkinsons sjukdom. Tidpunkt för första neurodegenerativa ögonblicket av neuronskadan och dess kliniska uttryck i "grad av impairment" diagnos, och symptomutveckling sätts

allt mer under lupp för att ha en reell möjlighet att förändra förlopp eller i framtiden "bota". Highlight måste ändå sägas vara de empiriskt grundade förbättrade diagnostiska kriterierna och de algoritmer som nu utvecklats för att beräkna "risk för Parkinsons sjukdom". Manligt kön, pesticid- eller lösningsmedelsexponering, rökning, släkting med Parkinsons sjukdom och tidigt insjuknande, känd genmutation med risk, hyperekogenicitet av substantia nigra är riskmarkörer medan "prodromal markers" utgörs av REM-sömnrörningar (med olika sannolikhet och riskkoefficient beroende på om detta är med anamnes eller polysomnografi), abnorm PET/SPECT av olika grad, resultat av motorisk undersökning, luktsinnesnedsättning, erektil dysfunktion, symtomatisk hypotension, förstoppning, nedstämdhet respektive symtom från urinvägar är exempel på "prodromal markers" i denna algoritm. I sin helhet går denna att återfinna i *MDS update criteria for prodromal PD, Movement Disorders, Aug. 2019* (e-published). Som helt nytillkomna markörer nämns diabetes mellitus, fysisk inaktivitet och global cognitive decline samt låga uratvärden med sannolikhets-ratio 0,97, 0,91, 0,87 respektive 0,88. Till denna algoritm adderas också genetiska markörer såsom point mutations/duplications av SNCA, LRRK, VPS 35, Parkin, PINK1, DJ1 respektive mutationer i GBA. Åldersberoende penetrans kalkyleras i dessa algoritmer. Detta finns beskrivet i artikel av Nalls et al 2018, BioRxiv. Mer om denna on-line algoritm finns att läsa i följande artikel: Noyce AJ, Røbibø L, Peress L, Bestwick JP, Adams-Carr KL, Mencacci NE, Hawkes CH, Masters JM, Wood N, Hardy J, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. *PRE-DICT-PD: An online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson's disease. Mov Disord 2017; 32(2):219-226. doi: 10.1002/mds.26898. E-pub 2017 Jan 16. PMID: 28090684; PMCID: PMC5324558.*

Som "promising markers" nämndes också patienters självrapporterade symtom (jämför PER i Parkinsonregistret!), även kvantifierad monitorering med bärbar utrustning med mera.

Det är på grund av avsaknad av längre prospektiva data sannolikt så, att grad av risk för varje item kommer att justeras i framtiden. Som tilläggsmarkörer nämns analys av alfasynuklein i hudbiopsi, donepezil-PET/CT för studier av parasympatisk tarminnervation, MIBG-scintigrafi för studie av sympatisk denervation i hjärtmuskel, C-methylreboxetin (MeNER) PET för studie av noradrenerga nervterminaler, functional MRI för striatal funktion.

Konklusionen blir att vi har att vänta ytterligare förfining av dessa algoritmer. Med tanke på de mycket komplexa sambanden – inte minst de genetiska med varierande penetrans – är det fortsatt högaktuellt att vi är följsamma till det nationella kvalitetsregistret som finns i vårt land (Svenska Neuroregister, Parkinsons delen). Den tiden kommer när vi behöver söka specifika data för att finna rätt målgrupp för framtida terapier (författarens kommentar).

Även på den kliniska diagnostiska skickligheten i diagnostiken av dessa syndrom (Parkinsons sjukdom) har man arbetat vidare med kliniska experters samlade erfarenheter i den diagnostiska processen och samlat detta i MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD.

Resultatet har blivit en förbättring av de tidigare etablerade London Brain Bank Criteria med en overall accuracy från 86,4 procent till 92,6 procent med MDS-baserade kriterier. Mer om dessa finns förstås att begrunda på MDS' web-site.

Shen-Yang Lim från Malaysia redogjorde på perfekt engelska hela paletten av "Treatment options" i tidig fas av sjukdomen och inledde med en diskussion om man har några fördelar med tidig behandlingsstart avseende progression av sjukdomen, vilket man ju ej kunnat visa. Att parkinsonpatienter redan i sina tidigaste stadier tar ungefär 30 procent mindre antal steg per dag, det vill säga reducerad förflyttningsaktivitet, jämfört med friska kontroller talar dock för att det finns fördelar med den behandlingsbaserade modifieringen av sjukdomens uttryck. Man har ej konstaterat några toxiska effekter av levodopa på lång sikt (ELLDOPA, Parkinson Study Group 2004, Fahn, 2006). Så kallade delayed start-studier har haft som syfte att studera sjukdomsmodifierande egenskaper hos studerade preparat, hittills ej visat även om ADAGIO-studien med rasagilin var nära.

Observationsstudier har också visat att de flesta kulturer och kontinenter tycks inleda farmakologisk behandling i samband med diagnos och endast fåtal väntar högst ett år. Som tidigare känt är levodopa, dopaminagonister och MAO-B-hämmare effektiva i monoterapi och antikolinergika samt amantadin står som "sannolikt effektiva".

Som markörer för ökad risk för dyskinesier står lågt BMI, kvinnligt kön, svår dopaminerg brist i basala ganglier redan från start, yngre ålder vid insjuknande, högre levodopadoser och den pulsatila effekten vid peroral mediciner. Intressant är att riskökning för dyskinesier är tvåfaldig för dem som insjuknar före 60 års ålder jämfört med dem som insjuknar efter 65. Över 70 års ålder är variabiliteten stor (mätt med samma tidsduration av läkemedelsbehandling).

Tänkvärt är också att de två svåra tillstånden fatigue respektiv impuls kontrollstörning tycks utgöra två motpoler av ett spektrum, kanske därför dopaminagonister drar bilden åt biverkningar mot impuls kontrollhålllet. Rasagilin och safinamid tycks ha vissa antifatigue-effekter.

På tio års perspektiv tycks dock inte vare sig patienter med dopaminagonister eller levodopa ha några skillnader i livskvalitet eller motoriska komplikationer. Att tänka på är dopaminagonisternas 2,7 gånger högre risk för impuls kontrollstörning jämfört med levodopa. Sammanställningar har också visat att patienter med motoriska fluktuationer tycks ha en ökad belastning även av icke-motoriska symtom och detta gäller även under de första fem åren av behandling. Levodopa vid Parkinsons sjukdom har inte alltid ett robust och stabilt svar på behandling. Efter 6 månader har 17 procent de facto mer symtom än vid inledning av behandling på dosen 100 mg/dygn, på dosen 200 mg per dygn sjunker detta till 6 procent. Så en långsam upptitrering, som kanske i än högre utsträckning gäller dopaminagonister, har definitivt en kritisk nedre gräns. Vid en review av nästan 50 artiklar på området drar man slutsatsen att detta varierande svar beror på att multipla gener samverkar i svaret på levodopabehandling. Ännu finns dock ingen "genbaserad rekommendation" för hur parkinsonmedicinering ska genomföras.

BEHANDLING AV ICKE-MOTORISKA SYMTOM

Av olika icke-motoriska symtom rekommenderades på basen av MDS Taskforce (Mov Dis, 2019) venlafaxin mot depression, piribedil eller rivastigmin vid "apathy", donepezil vid demens, pimavanserin eller clonazepin vid psykos, melatonin sannolik effekt vid insomni liksom rotigotin och modafinil vid dagtrötthet. Rasagilin möjligen positiv effekt vid fatigue. Föreslår i detta sammanhang att läsaren jämför med de Nationella Riktlinjer som gäller för svenska förhållanden. I nyligen publicerad artikel i Lancet (Lim et al) konstateras att behandlingen vid Parkinsons sjukdom är heterogen och måste vara typexempel på personcentrerad individualiserad terapi. Detta som en spegel av att vi bara har börjat förstå den komplexa bakgrunden och samverkan mellan genetiska och omgivningsfaktorer i genesen till att vissa individer utvecklar Parkinsons sjukdom med olika klinisk bild. Det behövs förbättrad utbildning av drabbade patienter och familjer. Cirka 10 procent uppges ha en mycket negativ syn på inledning av medicinsk behandling och detta på grund av rädsla för biefekter, ovilja att acceptera diagnos och skepticism över medicineffekter.

Studier på det icke-farmakologiska området har på senare tid visat övertygande effekter på fallrisk i tidigare skeden av Parkinsons sjukdom (nästan 70 procents minskad risk för fall!), dock ej i senare, komplicerad fas, värt att beakta.

Sammanfattningsvis vid behandling i tidig fas: Det är inte konstfel att vänta med behandling om patienten är mycket avvaktande, men man ska inte använda argument som att spara på behandling av andra skäl. Kombinationsbehandling kan rekommenderas, betänk den individualiserade behandlingen!

SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING?

Av lite tekniska missöden drabbade Olivier Rascol hade ändå en mycket fin sammanfattning och update vad gäller det alla längtar efter om inte kurativ terapi är inom synhåll – disease modifying treatment. Efter den förväntade genomgången med negativa studier avseende frågeställningen varför sjukdomsmodifierande behandling inte har lyckats, ställs frågan om det är rimligt att tänka sig att en drog skulle kunna nå alla mekanismer som samverkar i parkinsonfenotyperna. Refererades artikel från 2018 om "Targeted therapies for PD from genetics to the clinic", med bland annat Patrik Brundin som medförfattare. De olika möjliga angreppssätten på alfasynukleinmetabolismen, med ökad GCas aktivitet, nedsatt återupptag av alfasynuklein, nedsatt LRRK2-aktivitet som exempel. Alla delar är tänkbara targets för riktade terapeutiska angrepp. Kan hämning av LRRK2-kinasaktivitet vara en framkomlig väg? Säkerhetsaspekterna inte att negligera. Då man inducerar LRRK2-mutationer på möss uppträder till exempel njuraffektion. Man har dock sedan drygt ett år en pågående studie med DNL201, en LRRK2-hämmare (itapreced) som nu avancerar in i fas 2 efter att ha visat god säkerhet i fas 1 studie. Ett annat angreppssätt är att påverka glukocerebrosidasaktivitet – man vet att GBA1-mutationer leder till en 20–30 gånger ökad risk för Parkinsons sjukdom och att hämma GCS är målet för en pågående fas 2 studie med venglustat, riktat till personer med känd mutation i

GBA-genen (jämför Gauchers disease). Kan samma hämning av GCas aktivitet vara av värde för parkinsonpatienter utan denna mutation? Detta är målet för Ambroxol-studien, som bygger på resultat från djurförsök för nu 5–6 år sedan (Migdalska-Richards et al, Ann Neurol 2016). I flera bilder illustrerades hur "the battle begins" vad gäller alfasynukleinet som angreppspunkt för målriktad terapi. Immunterapi för att avlägsna felveckade proteiner, passiv immunisering (Protheria, Roche), försök att stärka den lysosomala aktiviteten med målet att förbättra omhändertagandet av defekta proteiner (HSP 70).

Eller aktiv immunisering (Affiris AFFITOPE PD01A). En annan studie, Neuropore/UCB NPT200-11 förhindrar alfasynukleinackumulering i transgena musmodeller, är en möjlighet att tillföra oralt och har visat biotillgänglighet. Exenatide, 2 mg subkutant 1 gång per vecka har i studie på 62 patienter visat 3–5 poängs förbättring i UPDRS i en årslång studie (Alfhauda, Lancet 2017) och hanterar kännedomen om insulinresistens och Parkinsons sjukdom. Detta undersöks nu i en studie med lixisenatid hos 158 tidiga parkinsonpatienter; rekryteringen har just nu kommit drygt halvvägs med 100 patienter rekryterade (dubbelblind, placebokontrollerad). Järnackumulering som target är målet för en annan studie med deferprone, 30 mg/kg/dag hos 40 patienter med tidig Parkinsons sjukdom som led i strävan att modulera sjukdomsförloppet, nu utvidgad i en fas 2 studie omfattande nästan 400 patienter, biomarkörer är MRI, DAT-undersökning, transkranieellt ultraljud och kliniskt outcome är UPDRS.

WET BIOMARKERS FOR SYNUKLEIN

Parallellt med ovan beskrivna forskning pågår utveckling av både "wet biomarkers" (dvs blod- och likvornmarkörer) för alfasynuklein respektive imaging biomarkers för alfasynuklein.

Målpopulationen i framtida studier är nästa utmaning: Riktningen är primärprevention i presymtomatiska stadier av sjukdomen och för detta krävs alltmer robusta data över människor i riskzonen för att utveckla motoriska symtom.

I detta sammanhang beskrivs också identifiering av clusters av patienter med samma "target mechanisms" för att kunna genomföra mer precisa studier. Taxonomin förändras, kanske talar vi om ett par år om gruppen PARKIN-patienter respektive PARKIN-liknande patienter i det stora klustret av Parkinsons sjukdom. Oliver Rascol sammanfattade med att trots alla misstag och återvändsgränder de senaste 20 åren ser framtiden ljus ut, tack vare stora framsteg i biologiska, metodologiska och teknologiska framsteg.

Fortsättning följer i nästa nummer av Neurologi i Sverige.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD