

”Dr Gold uttryckte önskemål om att man hos äldre personer i högre omfattning ska ta hänsyn till mikrovasikulär patologi och mikroinfarkter vid nedsatt kognition.”

Den 18-22 mars var det dags för AD/PD 2015, den 12:e internationella konferensen kring Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom. På plats i Nice var **Johan Lökk**, professor och överläkare vid Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, som bidrar med följande krönika.

Det var stor spänning och förväntan på hur deltagarantalet i denna konferens skulle vara, med tanke på att möjligheten för läkemedelsindustrin att sponsra deltagande försvunnit sedan årsskiftet 2014-15. Trots det fanns 146 svenskar anmälda bland de drygt 3.500 delegaterna, vilket inte är någon större förändring mot vad det brukar vara. Dock var ju det stora flertalet delegater prekliniker, medan klinikerna lyste mycket med sin frånvaro. Å andra sidan lyste även de flesta studier, postrar och symposier med klinisk frånvaro. Inga läkemedelsbolag med orala preparat i portföljen var på plats, vare sig på demens- eller parkinsonsidan. Bioteknikbolag, små som stora, fanns dock väl representerade. Totalt fanns över 2.000 presentationer, mestadels postrar, på agendan.

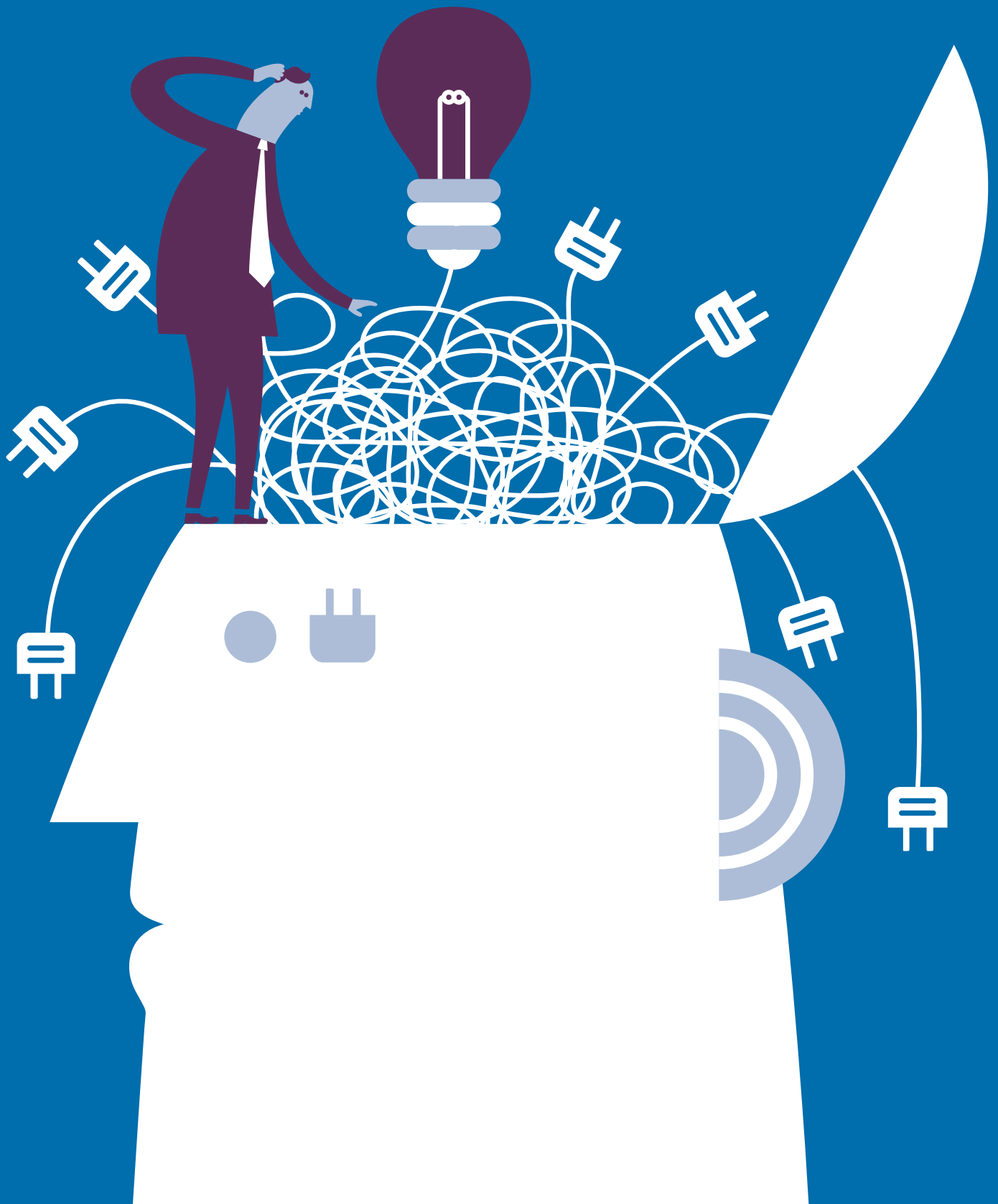
VASKULÄR DEMENS

Trots den stora volymen av kliniska patienter med vaskulär demens fanns relativt få presentationer om tillståndet och enbart ett symposium om vaskulär demens. Professor Schmidt (Australien) var en av dessa få och han angav att, trots att många patienter har vaskulär demens eller mixed dementia, finns det i nuläget ingen etablerad terapi för vaskulär demens. Prevalensen i befolkningen är enligt föreläsaren dr Gold (Schweiz) 5,6% hos 60+ och siffran fördubblas var 5,3:e år. Prevalenssiffran för vaskulär demens vid Alzheimers sjukdom, som ju också oftast har vaskulära inslag, varierar stort mellan 4,1–78,5%. Han skilde på:



Krönika från AD/PD 2015 i Nice

Julafton för prekliniker men fastetid för kliniker



KLINISK BILD	SUBKORTIKALA FÖRÄNDRINGAR
Subjektiva besvär	fokala neurologiska tecken
Objektiva besvär	uttalad ischemi på MRI

Dr Gold uttryckte önskemål om att man hos äldre personer i högre omfattning ska ta hänsyn till mikrovaskulär patologi och mikroinfarkter vid nedsatt kognition. Dessa förändringar är vanliga och syns inte på MRI, varför många fall med ren neurodegenerativ demens i själva verket också har en väsentlig odiagnostiserad vaskulär komponent. Det medför viktiga terapeutiska mål för att förebygga demensutveckling.

Dr Bittner (Tyskland) visade i en retrospektiv studie på 120 patienter att olika cerebrovaskulära riskfaktorer uppvisar olika effekt på vaskulär encefalopati och neurodegenerativa markörer. 28 kontroller, 22 med mild cognitive impairment, 29 med Alzheimers sjukdom, 26 med mixed dementia och 15 med vaskulär demens inkluderades och undersöktes avseende association med vaskulära riskfaktorer såsom hypertoni, diabetes, hyperkolesterolemi samt markörer för vaskulär patologi (WML=white matter lesions, intima media-tjocklek av carotisartären) och neurodegeneration (tau, p-tau, beta-amyloid i CSF och hippocampusatrofi). Diabetiker hade mindre hippocampusatrofi, reducerad beta-amyloid och förhöjt tau men ingen association med WML. Hypertoni var enbart relaterad till WML-hyperintensitet och hyperkolesterolemi samt till mindre hippocampusatrofi.

Patienter som haft en manifest stroke har ofta kognitiv påverkan med nedsättning av frontala funktioner, verbal fluency och uppmärksamhet, vilket visades i en kontrollerad, randomiserad interventionsstudie på 95 patienter (38-82 år) av Dr Pustokhanova (Ryssland). Dessa patienter erhöll ett nootropikum – Phenotropil – eller placebo under 2 av 3 må-

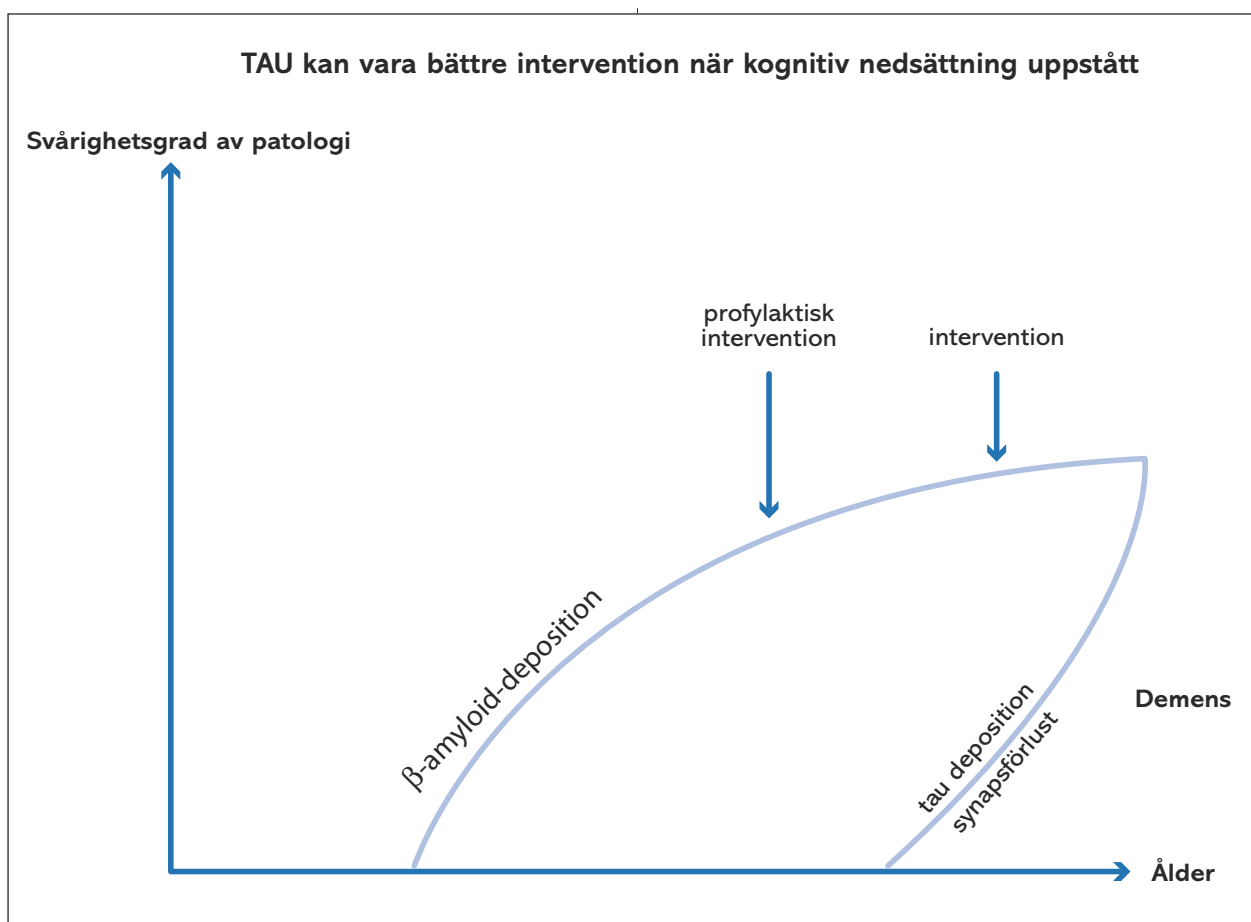
nader efter stroke, vilket gav en förbättring av vissa neuropsykologiska funktioner. I Sverige finns inte detta preparat, men däremot finns sedan lång tid piracetam, ett annat nootropikum som marknadsförs under namnet Nootropil.

ALZHEIMERS SJUKDOM

Professor Winblad ledde ett symposium om Alzheimers sjukdom och vad som hänt och vad som kan hända framöver inom forskning och klinik. År 2010 var den beräknade globala prevalensen för Alzheimers sjukdom 36 miljoner med en beräknad ökning till 115 miljoner år 2050. Påfrestningen för samhället och anhöriga, men framför allt för patienterna själva, av denna tsunamivåg av dementa patienter framstår i skenet av dessa siffror som nästan oöverskådlig.

Många läkemedel har prövats på Alzheimers sjukdom under de senaste 10 åren men misslyckats, efter det senaste tillskottet på marknaden år 2002 med en kolinesterashämmare. Orsakerna till dessa misslyckanden är flerfaldiga: fel molekyl, fel djurmodell, heterogena patienter, för avancerad sjukdom, icke-relevanta effektmått, för kort observationstid, stor variabilitet mellan olika center vid multicenterstudier är några tänkbara förklaringar. Men det kommer nog aldrig att vara en sjukdom – ett läkemedel när det gäller Alzheimers sjukdom. Man måste tänka i banor av multimodalitet, i likhet med onkologisk eller hypertoni-behandling, där man spelar på flera strängar samtidigt och med olika strategier vid olika tidpunkter av sjukdomens fas. Flera ingångar till sjukdomsmekanismer och tänkbara terapier finns.

MEKANISM	TÄNKBAR TERAPI
Inflammation	COX-2-hämmare (NSAID), talidomid, anti-cytokininer
Nukleär receptormodulering	Gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-agonister
Neurogenes	NGF-överföring
Kannabinoidsystemet	Kannabinoider
Kolinerga systemet	2:a generationens AChEI-modulatorer, nikotinreceptorantagonister
GABA-erga systemet	GABA-antagonister
Glutamaterga systemet	GluR5-modulatorer
Histaminerga systemet	H1-antagonister
Serotonerga systemet	5HT-modulatorer



Spännande var interimresultaten från en Fas Ib-studie (PRIME) av företaget Biogens läkemedelskandidat (aducanumab) bestående av antikroppar mot amyloid från kognitivt friska äldre personer. Aducanumab användes under ett år på 166 patienter med prodromal eller mild Alzheimers sjukdom med preliminärt goda resultat såväl radiologiskt som kliniskt. Med PET-teknik sågs en reduktion av amyloidplaquen och kliniskt signifikant skillnad i MMT (Mini Mental Test) och CDR (Clinical Dementia Rating scale) jämfört med placebo. Aducanumab är en rekombinant, monoklonal antikropp som påverkar aggregerade former av amyloid, lösliga oligomerer och olösliga fibriller i hjärnans amyloidplaque.

En annan störning vid Alzheimers sjukdom är ackumuleringen av abnormt hyperfosforylerat tau (p-tau), som bildar neurofibrillära tangles. Till skillnad från normalt tau, som interagerar med tubulin och bidrar till dess sammansättning i mikrotubuli, så sequestrerar p-tau normalt tau och förstör mikrotubuli. Professorerna Sigurdsson, Yanamandra och Iqbal (samtliga från USA) hade ett välbesökt symposium om immunoterapi mot tau. Det tycks i flera försök vara en lovande strategi, framför allt därför att tau-patologin korrelerar bättre med demensgraden än amyloidpatologin. Att målsöka tau med antikroppar kan då vara mer effektivt än att rensa ut amyloid när väl kognitiv nedsättning inträffat.

Att särskilja Lewy body demens (DLB) från Alzheimers sjukdom eller Parkinsons sjukdom i tidiga stadier kan stundtals vara utmanande. Patienter med prodromala kognitiva

symtom diagnostiseras ofta som subjective cognitive impairment (SCI) eller MCI. Om REM sleep disorder (RBD), fluktuationer, dagtrötthet och mild parkinsonism också föreligger vid baseline konverterar 2/3 av dessa till DLB inom 7 år. Professor McKeith (Storbritannien) visade att vid prodromal stadium av DLB uppvisar dessa patienter normala liquor-markörer till skillnad från Alzheimers sjukdom, men patologin uppträder senare i förloppet med isolerad minskning av beta-amyloid.

”Dr Gold uttryckte önskemål om att man hos äldre personer i högre omfattning ska ta hänsyn till mikrovaskulär patologi och mikroinfarkter vid nedsatt kognition.”

PARKINSONS SJUKDOM

Fatigue och depression är vanligt vid Parkinsons sjukdom, där fatigue definieras som extrem trötthet skild från depression och svaghet med både centrala, basala ganglie- och pe-

rifera, neuromuskulära orsaker. I en kontrollerad studie på 40 parkinsonpatienter av dr Nascimento (Brasilien) visades en association mellan depression och fatigue hos 90% av patienterna men ingen association mellan kognition och fatigue. Experimentellt visade dr Aguiar (Brasilien) att levodopa till viss del reverserade fatigue samtidigt med parkinsonismen hos parkinsonmöss. Dock står den kliniskt etablerade terapin mot fatigue fortfarande och stampar, men mycket kan vara värt att pröva och utöver levodopa kanske antidepressiva och/eller roborantia har en plats.

Dr Paumier (USA) visade på sjukdomsmodifierande effekt av det tricykliska preparatet nortriptylin i en djurmodell där alfasy nukleackumuleringen minskade på ett dos-respons-sätt. Tidigare har man i kliniska humanstudier också visat att amitriptylin, ett annat välkänt tricyklikum, senare lägger behovet av dopaminerg terapi vid Parkinsons sjukdom – ett tecken på tänkbar neuromodulerande effekt. Och nu således även nortriptylin, med såväl antidepressiv som antiackumulering av alfasy nuklein.

Från speciella parkinsonrättor kan man kanske själv extrapolera resultaten av dr Ciobica (Rumänien), som funnit att när dessa rättor utsattes för fysisk träning reducerades oro, depression och minnesstörningar. Alla dessa symtom är ju vanligt förekommande hos patienter med Parkinsons sjukdom och den kliniska implikationen är att uppmana parkinsonpatienter till att vara så aktiva i förhållande till sin egen kapacitet som möjligt för att minimera dessa symtom.

Det finns ju en korrelation mellan kognition och motorisk funktion vid Parkinsons sjukdom. Men om dopaminerg terapi kan ha en positiv kognitiv effekt är osäkert. Därför undersökte professor Murakami (Japan) 16 drognaiva parkinsonpatienter med avseende på kognitiv förändring med dopaminerg terapi. Patienterna fick en successiv titrering av L-dopa, dopaminagonist och MAOB-I till optimal motorfunktion och följdes motoriskt och kognitivt där förbättringar sågs på UPDRS (16/16) och MoCA (12/16). Mer specifikt gav den dopaminerga terapin olika effekt på olika kognitiva domäner; förbättring av gång gav en förbättring av attention, medan en förbättring av bradykinesi gav en förbättring av visuospatial funktion.

Dementa parkinsonpatienter (PDD) är ju ofta neuropsykologiskt känsliga för farmakologisk terapi. Professor Ohta (Japan) gav en handfull PDD-patienter med otillfredsställande motorisk funktion dopaminagonisten rotigotin (Neupro) i upptitrerande dos (4-8 mg) under 4 veckor. En förbättring av motoriken erhöles utan ackompanjerande dagtrötthet, illamående, synkope eller hallucinationer – symtom som annars lätt kan uppstå hos PDD vid medicininsättning/-justering.

Professor Manning (USA) visade i en poster med 58 patienter med Parkinsons sjukdom och dess anhöriga, att patienterna själva hade bättre insikt i sina kognitiva och beteendemässiga begränsningar än anhöriga. Patientens självskattning av sin exekutiva dysfunktion predicerade objektiv neuropsykologisk funktion.

Synpåverkan vid Parkinsons sjukdom är ett inte alltid så omtalat fält. En kinesisk forskare med det förpliktigande namnet Mao visade på de ofta förekommande visuella stör-

ningarna vid Parkinsons sjukdom. Han hade undersökt 58 patienter med en medelålder av 61 år och 15 års sjukdomsduration. Störningarna förekommer även vid tidig Parkinsons sjukdom och det tycks som om duration och svårighetsgrad korrelerar med synfältsstörning. Makulär tjocklek och volym korrelerar negativt med svårighetsgraden av Parkinsons sjukdom.

Värt att alltid komma ihåg när det gäller studier och deras resultat, är att placebo är en kraftfull medicin, vilket visat sig i många studier och är också en orsak till att man i studier använder sig av en randomiserad kontrollerad design. Dr Trad (Frankrike) från Quintiles hade gjort en genomgång av 20 randomiserade kontrollerade studier på Parkinsons sjukdom med aktiv substans med detta fokus. 60% av studierna befanns ha positiva resultat, men även med 25% höga placebo-responser. Det är i samklang med siffrorna i litteraturen där upp till 50% uppvisar placeboförbättringar.

”År 2010 var den beräknade globala prevalensen för Alzheimers sjukdom 36 miljoner med en beräknad ökning till 115 miljoner år 2050.”

EPILOG

Man pratar kliniskt numera om individualiserad medicin, personalized medicine, och på senare tid även om precisionsmedicin, där man vill identifiera de underliggande mekanismerna hos enskilda patienter för att på så sätt kunna få möjlighet till att utveckla sjukdomsmodifierande terapier. Genomgående inom det kognitiva forskningsfältet är att stort fokus inom terapiforskningen ligger på ännu ej kliniskt sjuka personer, utan på personer med biomarkörer på sjukdom. Denna konferens visade med all önskvärd tydlighet på det enorma forskningsfältet inom neurodegeneration och den globala aktivitet som förekommer. I förlängningen medför det sannolikt att vi inom några år rätat ut fler frågetecken än vad vi själva skapat under resans gång.



JOHAN LÖKK
Professor, överläkare vid Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
johan.lokk@karolinska.se