



*10th World Congress  
on Controversies in  
Neurology, Lissabon  
17-20 Mars 2016*



# Lärorika debatter för eller emot

Föreläsningar i debattform där ståndpunkter för och emot olika ämnen är grundidén bakom World Congress on Controversies in Neurology. Professor **Johan Lökk**, överläkare vid Geriatriska Kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset var på plats vid årets upplaga av denna kongress och beskriver här diskussionerna med fokus på Parkinsons sjukdom.

**Den första personen** från Europa som färdades sjövägen till Indien var portugisen Vasco Da Gama som gjorde det 1498. Denna bedrift har också bidragit till att Portugal tidigare varit, och fortfarande är, en stor sjöfartsnation. Hamnstaden Lissabon fick i år stå som värd för den tionde kongressen "World Congress on Controversies in Neurology". Cirka 900 delegater från världens alla hörn hade kommit dit, även delegater från sådana länder som i konferenssammanhang sällan brukar skicka delegater – bland annat Moldavien, Sydsudan, Nigeria och Kazakstan. En handfull svenskar var också på plats i ett ganska gråtrist marsväder. Bakom själva idén med dessa föreläsningar, med en föreläsare som är "för" och en som är "emot" olika neurologiska frågeställningar, står professorn i neurologi Amos Korczyn (Israel). Föreläsarna blir tilldelade ett ämne och en ståndpunkt. En erfarenhet från en av föreläsarna, som var "för" sitt tilldelade ämne men skulle argumentera "emot" det, är att ju mer man läste in sig på sin nya ståndpunkt,

desto mer benägen blev man att överge sin tidigare ståndpunkt!

Fördelen med denna typ av kongress är bredden, där man kan välja från ett stort smörgåsbord. Nackdelen är bredden, där man kan ha svårt att välja. Denna gång fokuserade jag mig på Parkinsons sjukdom (PD).

**FÖR ELLER EMOT MAO-B-HÄMMARE?**

Professorerna Reichman (Tyskland) och Vecsei (Ungern) diskuterade MAO-B-hämmare och om det är kliniskt relevant att förbättra dessa med hänsyn till att de inte är så potenta som L-dopa. Dock tycks de kunna förbättra wearing-off och minska off-tid, men samtidigt har de biverkningar med bland annat ortostatism. Ämnet var sannolikt valt med tanke på att Europa nu håller på att introducera safinamid – en drog som varit aktuell i många år med studieresultat som offentliggjorts på olika kongresser och där preparatet nu äntligen nått marknaden. I Sverige ligger man i startgroparna för att starta introduktion och försäljning av safinamid under namnet Xadago. Den har något annorlunda farmakokinetik än andra MAO-B-hämmare med effekt både på MAO-B, glutamatfrisättning och natriumjonkanaler. Trots goda argument åt båda hållen avslutades föreläsningen med ett nästan 100-procentigt ”för” till utvecklingen av nya MAO-B-hämmare.

**DOPAMINAGONISTER VID IMPULSIVT KOMPULSIVT BETEENDE?**

Professorerna Odin (Sverige) och Sesar (Spanien) debatterade användandet av dopaminagonister hos patienter som redan har impulsivt kompulsivt beteende (ICB). ICB är viktiga, välkända och iatrogena komplikationer hos parkinsonpatienter som behandlas med dopaminagonister, som gör att många läkare avstår från att förskriva dopaminagonister eller seponerar dessa när ICB uppstår. Tillägg av en dopaminagonist till ordinarie terapi kan medföra en reduktion av L-dopa med 20–30 procent. Dopaminagonister kan också användas som startbehandling hos de novo-patienter för att därmed fördröja behovet av L-dopa och skjuta upp debuten av komplikationer.

De olika dopaminagonisterna har olika profiler med olika affinitet till re-

ceptorerna D1, D2, D3, D4 och D5. Stimulering av D1- och D2-receptorerna är viktiga för den motoriska kontrollen och anti-parkinsoneffekten medan stimuleringen av D3-receptorn tycks vara relaterat till uppkomsten av ICB.

*Typ av dopaminagonist hos parkinsonpatienter med ICB*

<b>Pramipexol</b>	<b>32 %</b>
<b>Ropinirol</b>	<b>25 %</b>
<b>Rotigotin</b>	<b>22 %</b>
<b>Pergolid</b>	<b>16 %</b>
<b>Apomorfin</b>	<b>10 %</b>
<b>Bromokriptin</b>	<b>7 %</b>

Odin påpekade att patienter med CDD (continuous dopaminergic delivery) med ett jämnt dopaminergt tryck på receptorerna sällan uppvisar ICB. Som stöd för användandet av CDD anfördes att patienter med apomorfininfusioner sällan utvecklar ICB, ej heller patienter med duodopa och sällan patienter med långverkande rotigotinplåster (Neupro). Det har till och med visat sig att patienter som uppvisat ICB på peroral dopaminagonister tolererar ett byte till apomorfininfusioner och att ICB då upphör. Till dopaminagonisternas fördel kan också sägas att de i djurstudier har visat sig förbättra minnet hos möss. Det har också påvisats en minskning av amyloiddepositioner i CNS hos icke dementa parkinsonpatienter som får dopaminagonistbehandling. Amyloidanhopningar i CNS är ju en nyckelfaktor vid Alzheimers sjukdom.

Sesar visade då en studie på drygt 3000 patienter där 17 procent uppvisade ICB av dem som stod på en dopaminagonist medan det endast förekom hos 7 procent av patienterna som inte stod på en dopaminagonist. När ICB uppträder brukar de uppträda 3–100 månader efter insättandet av en dopaminagonist. Det är sannolikt flera faktorer som påverkar utvecklandet av ICB där kända riskfaktorer tycks vara:

unga män, rökare, massivt koffeintag, tidigare missbruksbeteende, patienter med motoriska komplikationer

Trots att han förespråkade en restriktiv attityd till dopaminagonister, menade han att risken att utveckla ICB på dopaminagonistbehandling också är avhängig genetik och individuell vulnerabilitet.

Parkinsons sjukdom i sig själv ökar risken för ICB. Han menade även att för patienter med restless legs syndrome (RLS), vilka ofta behandlas med dopaminagonister, skulle man överväga annan behandling, trots att dopaminagonistdoserna oftast är 10–20 procent jämfört med behandling vid Parkinsons sjukdom. En aning pessimistiskt avslutade han sessionen med: ”At the end, the risk is being a human being”.

*”Fördelen med denna typ av kongress är bredden, där man kan välja från ett stort smörgåsbord. Nackdelen är bredden, där man kan ha svårt att välja.”*

**LÄKEMEDEL MOT ALFA-SYNUKLEIN?**

Patologiska ansamlingar och spridning av alfa-synuklein tycks vara en nyckelfaktor vid Parkinsons sjukdom. Professor Meier (USA) och professor Fariello (Italien) debatterade därför om det är rimligt att utveckla droger mot alfa-synuklein som behandling av Parkinsons sjukdom. Synuklein är ett protein bestående av 140 aminosyror som naturligt är oveckat och finns i hela CNS. När de felveckas bildas Lewy bodies. Det var Friedrich Lewy som 1912 upptäckte och namngav dessa Lewy bodies som inklusionskroppar i hjärnceller. De utgör ett kännetecken för Parkinsons sjukdom, som anges som en synukleinopati. Utöver Parkinsons sjukdom utgörs synukleinopatierna av Lewy body demens, MSA (multipel systematrofi) och PAF (pure autonomic failure).

Den terapeutiska idén, enligt Meier, är då att försöka förhindra bildandet av, eller öka utrensningen av alfa-synuklein. Fariello var i detta fall emot denna ganska typiskt, medicinska princip. Dels menade han att de hittills misslyckade vaccinationerna mot beta-amyloid, som ansamlas vid Alzheimers sjukdom, var exempel på varför det sannolikt inte heller kan lyckas vid Parkinsons sjukdom. Men framför allt att Parkinsons sjukdom inte har en enda enkel

orsak utan beror på multipla störningar i mitokondrier och hjärnmetabolismen, men också det faktum att vaccinationer riktar sig mot extracellulärt alfa-synuklein. Det uppstår därvid en obalans mellan det extra- och intracellulära alfa-synukleinet, vars konsekvenser inte kan bedömas. Han påpekade också svårigheten att hitta patienter i rätt stadium av sjukdomen, där han var emot tanken att vaccinera presymtomatiska patienter, som man ju faktiskt inte vet om de kommer att utveckla Parkinsons sjukdom. Han var också emot idén att ur diagnostisk synpunkt ta tarmbiopsier på en frisk person med syftet att där finna alfa-synuklein som indikator på presymtomatisk Parkinsons sjukdom, eftersom man inte vet om detta alfa-synuklein i så fall skulle sprida sig kranialt till CNS. Ett villkor för en vaccination överhuvudtaget var att man på något vis måste kunna monitorera alfa-synukleinet. Dessa bestämda åsikter framförde han i egenskap av att vara en av dem som var med vid upptäckten av rasagilin och även av safinamid. Han avslutade kort med att tillägga: "Vaccination is hard and the easiest way to kill a drug is to do the wrong study."

#### FOKALT ULTRALJUD I STÄLLET FÖR DBS?

Professor Obeso (Spanien) och Professor Galvez-Jimenez (USA) debatterade om fokalt ultraljud som en möjlighet i stället för DBS (deep brain stimulation) som symtomatisk behandling vid Parkinsons sjukdom. Principen är ultraljudsstrålar som med hjälp av MRI fokuseras mot ett specifikt målområde med lokal upphettning till 65–85 grader så att det blir en koagulativ nekros ned till 1x1,5 mm. De klassiska målområdena utgörs av:

Tremor	→	VIM (ventral intermediate nucleus)
Dyskinesi	→	GPI (globus pallidus internus)
Parkinson	→	Nucleus subthalamicus

Obeso menade att detta är en revitalisering av pallidotomierna på 1990-talet, men fördelen med ultraljudet är att det är icke-invasivt och inte kräver anestesi. Metoden är prövad på tremor på människor men inga erfarenheter finns av övriga symtom vid Parkinsons sjukdom. Nackdelarna är en permanent lesion,

osäkert med optimalt målområde, sidoeffekter, effektdurationen, okänd verkningsmekanism, unilateraliteten. Fördelarna är en omedelbar effekt, oberoende av dyrbar apparatur – som vid DBS – för patienten att ha, enkel uppföljning, ingen kirurgi eller anestesi. Omröstningen vid auditoriet var i knapp majoritet för att fortsätta utveckla metoden och som Obeso avslutade seminariet: "Any tremor will stop if you have the right thalamic target".

*"Till dopaminagonisternas fördel kan också sägas att de i djurstudier har visat sig förbättra minnet hos möss."*

#### BEHANDLING AV OFF-PERIODER

Professor Olanow (USA) hade en intressant kvällsföreläsning om nya droger för att behandla off-perioder vid Parkinsons sjukdom. Välbekant är att 50–80 procent av alla parkinsonpatienter får motorkomplikationer och 100 procent av patienterna som får diagnosen i unga år. Off-fenomenet indelas ofta i:

- End of dose
- Early morning akinesia
- Delayed on
- Partial on
- No on
- Unpredictable on/off

Den vanliga behandlingen är att man höjer L-dopa med risk för att utveckla dyskinesier, varför man i stället lägger till DA/MAO-B-hämmare/COMT-hämmare med dessas potentiella sidoeffekter och begränsade effekt. Ett tredje alternativ är att använda någon av de avancerade terapierna morfin- och duodopa-pumpar eller DBS.

Riskfaktorer för att utveckla off-fenomen är oftast yngre patienter som har höga doser av L-dopa. Strategin brukar här vara:

- L-dopa under 400 mg
- polyfarmaci i anti-parkinsonterapi
- speciell försiktighet hos unga, framför allt kvinnor
- förskriva L-dopa på basen av mg/kg och inte standardiserat i intervall om 50 mg

Här finns ett utrymme och behov av mer flexibel L-dopaterapi, som nu är på gång på marknaden med 5 mg mikrotabletter (Flexilev) administrerade via en datoriserad läkemedelsautomat.

"Rescue therapies" är idag en utmaning men kan till viss del tillgodoses med apomorfin subkutant. I framtiden kanske problemen kan bemästras med nya terapier bland annat sublinguala apomorfintabletter (ABL130277). Försök har visat att 80–95 procent av alla svarar inom 15–30 minuter av detta med en duration på 90 minuter och en förbättring med 16–18 poäng i UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Apomorfin är dock starkt surt med ett pH på 2, varför man i denna formulering har lagt till ett basiskt lager i tablett för att inte ge upphov till lokal irritation och stomatit.

L-dopa har också utvecklats i en inhalationsform som pulver (CVT301), som inhaleras ned i lungorna för att därifrån transporteras ut i blodet. Detta ger en hög biotillgänglighet samt en snabb och hög grad av effekt, där det dock finns en maxdos på 50 mg på grund av den höga biotillgängligheten. En fas II-studie pågår men långtidseffekterna är ännu osäkra.

Vidare finns nu utvecklat en "accordion pill" (tablett i dragspelsform) i form av en ihopveckad tablett med en blandning av L-dopa och COMT-hämmare i olika lager. Det utvecklas också pumpbehandling med subkutant L-dopa, men också en form av minipump med kontinuerligt oralt L-dopa där pumpen placeras i munnen. Olanow avslutade sin exposé med att konkludera: "Today's advanced therapies are out in five years". Något att hoppas på eller befara?



**JOHAN LÖKK**  
Professor, överläkare,  
Geriatriska Kliniken, Karolinska Institutet  
johan.lokk@karolinska.se