

# NÄR TABLETTERNA INTE GER

## SWEMODIS möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas

**Den 9–10 november 2017** anordnades det fjärde årliga utbildningsmötet kring Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre är tillräcklig. Mötet samlade ett hundratal neurologer, geriatriker och parkinson-sjuksköterskor för inhämtning av kunskap och utbyte av erfarenheter. Här beskrivs kortfattat några av de ämnen som togs upp.

**Deltagarna hälsades** välkomna av SWEMODIS, som representerades av *Per Odín* och *Håkan Widner*, båda från Lunds universitet.

### VAL AV AVANCERAD BEHANDLING

Professor *Angelo Antonini* från universitetet i Padua berättade att fördröjd magsäckstömning, så kallad gastropares, kan leda till att läkemedel i tablettform blir kvar i magsäcken så länge att effekten fördröjs eller helt uteblir. Då kan avancerad behandling bli aktuell. De tre alternativ som finns att tillgå är apomorfinpump, Duodopa (levodopa och karbidopa som tillförs direkt till tarmen via en bärbar pump) och djup hjärnsti-

mulering (deep brain stimulation, DBS).

En grupp experter har enats om att de viktigaste indikationerna för avancerad behandling är motoriska fluktuationer och besvärande dyskinesier trots optimal tablettbehandling. En enkel tumregel är 5-2-1: levodopa fem gånger om dagen, två timmar om dagen med off-symtom och en timme om dagen med besvärande dyskinesier.<sup>1</sup>

Professor *Ray Chaudhury* från King's College i London talade om apomorfin. Han framhöll att behandlingen av Parkinsons sjukdom behöver bli mer individanpassad, med hänsyn tagen till

”Kanske kommer antibiotika i framtiden att bli en del av behandlingen av Parkinsons sjukdom, liksom nyttiga bakterier, så kallade probiotika.”

# TILLRÄCKLIG EFFEKT

- Behandlingen kan oftast förbättras genom att den individualiseras
- Det finns hjälp att få även för icke-motoriska symtom som sömnproblem, depression och apati
- Långsam magtömning är en vanlig orsak till fördröjd eller utebliven läkemedelseffekt
- DBS kan troligen bli aktuellt i tidigare sjukdomsskeden, men inte alltför tidigt
- Nya läkemedel och nya administreringsformer är under utveckling men botande behandling verkar fortfarande vara långt borta

bland annat symtom, ålder, andra sjukdomar, livsstil och egna preferenser.

En jämförande studie från tolv europeiska centra visar att apomorfininfusion och Duodopa minskar de motoriska symtomen och förbättrar livskvaliteten i likvärdig omfattning, men att biverkningarna är lindrigare för apomorfin.<sup>2</sup> Det finns även studier som tyder på att apomorfin kan skydda mot kognitiv nedsättning.<sup>3</sup>

Docent *Dag Nyholm* från Akademiska sjukhuset i Uppsala diskuterade om man bör avvakta med att ge levodopa i tidiga skeden eftersom behandlingen anses kunna framkalla dyskinesier. Allt mer tyder dock på att dyskinesier har mindre att göra med levodopa i sig än med att behandlingen ges intermittent snarare än kontinuerligt.<sup>4</sup>

Eftersom tablettbehandling påverkas av gastropares har man utvecklat alternativa sätt att administrera levodopa redan innan Duodopa kan bli aktuellt, exempelvis som infusion i underhudsfettet eller som tabletter som får smälta under tungan. Ett sätt som även gör det möjligt att finjustera doseringen är att använda mikrotabletter som löses upp i vatten före användning.<sup>5</sup>

Skattning av motoriska symtom kan bland annat göras med Parkinson Kinetigraph (PKG), som registrerar rörelser via en måtenhet som bärs runt handleden. En första svensk studie som använt PKG för att styra behandlingen visar klar förbättring av symtomen jämfört med behandling som följs upp på vanligt sätt.<sup>6</sup>

– Vi kan nästan alltid förbättra behandlingen för våra patienter genom att individanpassa den, sade *Dag Nyholm*.

Professor *Lars Timmermann* från Marburg och Köln berättade att många undrar varför man måste vänta så länge med DBS att många viktiga funktioner hinner gå förlorade. I EARLYSTIM-studien, som inkluderade patienter under 61 års ålder som haft motoriska fluktuationer i högst tre år, medförde DBS ökad livskvalitet, förbättrad social situation och färre biverkningar jämfört med bästa möjliga läkemedelsbehandling.<sup>7</sup> Man kan dock inte operera hur tidigt som helst; effekten är bäst för patienter med mer motoriska symtom och sämre livskvalitet vid operationstillfället.<sup>8</sup>

– Hur patienten upplever resultatet av en DBS-operation beror mycket på förväntningarna, förklarade *Lars Timmermann*. Därför är det viktigt att patienten är tydlig med vilka symtom han eller hon är mest angelägen om att få bukt med och att vårdpersonalen är tydlig med vilka symtom metoden har bäst effekt på.



Professor *Walter Pirker* från Wien höll ett föredrag om att välja rätt avancerad behandling för rätt patient i rätt tid. De tre avancerade behandlingsalternativen har likartade indikationer och kontraindikationer, och alla kräver att symtomen svarar bra på levodopa.

När det gäller tidsaspekten bör man åtminstone vänta till tills patienten har haft sin diagnos i fem år, bland annat för att minimera risken för att diagnosen är felaktig.

– Väntar man å andra sidan för länge så ökar risken för att patienten hinner utveckla fler levodoparesistenta symtom och drabbas av sociala problem. Dessutom ökar kontraindikationerna med tiden, sade *Walter Pirker*.

Apomorfininfusion är den avancerade behandling som har lägst barriär; man kan testa och om det inte fungerar kan man alltid gå tillbaka till tablettbehandling, medan Duodopa har störst tidsfönster, vilket innebär att behandlingen även kan ges till äldre patienter, liksom till patienter med mild demens. Många yngre patienter tycker att det är besvärande att bära runt på en pump och föredrar därför DBS, medan andra känner obehag inför ett kirurgiskt ingrepp i hjärnan.

Professor *Håkan Widner* från Lund redogjorde för olika sätt att optimera behandlingen för patienter som inte uppfyller kriterierna för avancerad behandling. Han framhöll att optimering kräver noggrann utvärdering av symtomen och kunskap om vilka effekter den nuvarande behandlingen har, exempelvis hur den första dosen på morgonen upplevs och vad som händer om man glömer en dos.

Ett exempel på behandlingsoptimering är samtidig behandling med två olika dopaminagonister istället för att kombinera en dopaminagonist med levodopa, ett annat att öka frisättningen av dopamin från de kvarvarande cellerna med amantadin. Det finns även en rad olika läkemedel som verkar via andra system i kroppen än det dopaminerga – Parkinsons sjukdom förändrar ju inte bara nivåerna av dopamin utan även av andra signalämnen som acetylkolin och serotonin. Därför kan demensläkemedel som rivastigmin och

**”Skattning av motoriska symtom kan bland annat göras med Parkinson Kinetigraph (PKG), som registrerar rörelser via en måtenhet som bärs runt handleden.”**



memantin vara till nytta för vissa patienter, liksom antidepressiva och läkemedel som förbättrar sömnen, till exempel melatonin eller agomelatin.

– Obehandlad depression kan ibland misstas för långt framskriden sjukdom, något som det naturligtvis är mycket viktigt att uppmärksamma, avslutade Håkan Widner.

#### ICKE-MOTORISKA SYMTOM

Professor *Dag Aarsland* vid King's College i London berättade att både psykos och depression är vanliga icke-motoriska symtom. Parkinsonpsykos yttrar sig ofta som visuella illusioner och hallucinationer, till exempel att man tycker sig se någon röra sig i rummet eller luta sig över sängen. De viktigaste åtgärderna är att optimera antiparkinsonbehandlingen, utesluta andra orsaker till symtomen och förklara för patienten att symtomen hör samman med sjukdomen. Det finns även en del coping-strategier man kan tipsa om, som att fokusera direkt på eller försöka röra vid hallucinationen och att ha en lampa tänd nattetid om det är i mörkret hallucinationerna uppstår. Antipsykosbehandling bör bara sättas in om det är nödvändigt eftersom effekten ofta är dålig och risken för biverkningar hög.

Även vid depression kan optimering av antiparkinsonbehandlingen vara en viktig åtgärd. Vid milda symtom kan kognitiv beteendeterapi (KBT) ha god effekt. Vid allvarliga symtom kan antidepressiv behandling prövas, med tricykliska antidepressiva (t.ex. klorazepin) hellre än SSRI-preparat.<sup>9</sup>

Psykolog *Richard Brown*, även han professor vid King's College, talade om fatigue och apati. Fatigue brukar beskrivas som sjuklig trötthet som inte går att vila bort. Fatigue går inte heller att mäta objektivt och specifik behandling saknas. Rasagilin (MAOB-hämmare), modafinil (centralstimulerande) och doxepin (antidepressivum) har alla visat positiva effekter i vissa studier, men kunskapen är begränsad.<sup>10</sup>

Apati kännetecknas av initiativlöshet, ointresse och ligglighet. Symtomet hör samman med störningar i hjärnans belöningssystem och risken att drabbas ökar med stigande ålder, motoriska symtom och kognitiv nedsättning. Antidepressiva verkar inte ha någon effekt, utan tycks i vissa fall kunna orsaka symtomen, som då försvinner när behandlingen sätts ut.<sup>11</sup>



Dr *Lisa Klingelhoefer* från Dresden berättade att sömnstörningar vid Parkinsons sjukdom kan orsakas av såväl sjukdomen i sig som av behandlingen och uppträda under alla sjukdomsfaser. Så kallad REM-sömnstörning, som innebär att man agerar ut sina drömmar, kan uppträda många år innan de motoriska symtomen, och friska personer





**”Många yngre patienter tycker att det är besvärande att bära runt på en pump och föredrar därför DBS, medan andra känner obehag inför ett kirurgiskt ingrepp i hjärnan.”**

med REM-sömnstörning löper kraftigt förhöjd risk att senare i livet utveckla Parkinsons sjukdom.

Sömnstörningar kan utvärderas med så kallad polysomnografi, som dock kräver tillgång till ett sömnlaboratorium. En första utvärdering kan istället göras i hemmet med PKG.<sup>12</sup>

Professor *Michele Tinazzi* från Verona berättade att smärta drabbar två av tre patienter med Parkinsons sjukdom. Man tror att de mekanismer som orsakar smärta åtminstone delvis är samma som de som orsakar dyskinesier.<sup>13</sup>

Dopaminerga läkemedel kan förbättra smärttillstånd, även sådana som inte har med motorik att göra. Därför bör den första åtgärden vid smärta vara att optimera den dopaminerga behandlingen.

Dr *Alfonso Fasano* från Toronto förklarade att symtom från mag-tarmkanalen är bland de vanligaste och mest besvärande icke-motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom. Långsamma tarmrörelser, i kombination med överväxt av bakterier i tunntarmen och infektion med *helicobacter pylori* i magsäckens slemhinna, gör även att upptaget av läkemedel som tas i tablettform





fördröjs och försämras.<sup>14</sup> Kanske kommer antibiotika i framtiden att bli en del av behandlingen av Parkinsons sjukdom, liksom nyttiga bakterier, så kallade probiotika.

Man frågar sig också om infektioner i mag-tarmkanalen kan ge upphov till Parkinson sjukdom. Man har kunnat påvisa samband mellan nedsatt tarmfunktion och försämrat luktsinne, vilket tyder på att dessa symtom har samma ursprung.<sup>15</sup>

#### NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

Professor *Olivier Rascol* från Toulouse konstaterade att en sjukdomsmodifierande behandling för Parkinsons sjukdom fortfarande ter sig avlägsen.

– Men det är inte helt mörkt. Det finns en hel del ljusglimtar och jag känner mig mer hoppfull idag än jag gjorde för fem eller tio år sedan, sade *Olivier Rascol*.

Ett exempel är försök att på olika sätt avlägsna eller förhindra spridningen av alfasynuklein, som ansamlas i hjärnan vid Parkinsons sjukdom. Man har även kunnat visa att sjukdomsutvecklingen kan fördröjas hos vissa patienter genom avlägsnande av järn som finns inlagrat i cellerna. GLP-1-analoger är ett diabetesläkemedel som åtminstone i djurför-

sök har skyddande effekter mot parkinsonsymtom.<sup>16</sup> En möjlig framtida behandling är så kallade A2a-adenosinreceptorantagonister, en typ av hjärtmedicin som nu testas på människa som behandling av Parkinsons sjukdom.



*Dr Joaquim Ferreira* från Lissabon talade om effekterna av fysisk aktivitet vid Parkinsons sjukdom. Han framhöll att

vi ofta är alltför okritiska mot studier av fysisk aktivitet, trots att de ofta är alldeles för korta för att några långsiktiga hälsovinster ska kunna konstateras och att de sällan är placebokontrollerade.

– Det vi vet är att fysisk inaktivitet är den fjärde största riskfaktorn för död i världen och att man genom att vara fysiskt aktiv minskar risken för en rad olika sjukdomar, inklusive kognitiv nedsättning. Så oavsett om man har Parkinsons sjukdom eller inte är det alltid bra att röra på sig, konstaterade *Joaquim Ferreira*.

En studie som jämfört tai chi med stretching och tyngdlyftning vid Parkinsons sjukdom, visar att tai chi genomgående har bättre effekter än båda de andra träningsformerna, även på humöret.<sup>17</sup>





Docent *Filip Bergquist* från Sahlgrenska Universitetssjukhuset talade om hur man mäter och utvärderar behandling vid Parkinsons sjukdom. Det vanligaste sättet är att patienten själv får berätta om hur han eller hon upplever behandlingen eller fylla i olika skattningsskalor.

Motoriska fluktuationer kan utvärderas subjektivt med dagböcker och bedömning på sjukhus men även objektivt med till exempel PKG. I en australiensisk studie på 28 patienter visades att 24 inte var optimalt behandlade. Bland 16 av dessa kunde bristerna upptäckas med vanligt samtal, men för åtta behövdes PKG.<sup>18</sup> Man arbetar nu med att utveckla en tröja med flera sensorer som kan mäta fler rörelser och även andra variabler, till exempel blodtryck.

Professor *Per Odin*, Lund och dr *Sven Pålhagen* från Karolinska Universitetssjukhuset berättade om de nationella riktlinjerna och patientregistret för Parkinsons sjukdom. Riktlinjerna innehåller prioriteringar för olika åtgärder och har utvecklats för att bidra till en mer jämlik och god vård och omsorg. Till de viktigaste rekommendationerna hör att patienter ska få träffa en neurolog två gånger per år, ha tillgång till en parkinsonsjuksköterska och tas om hand av ett multidisciplinärt team.

Inför eventuell avancerad behandling ska patienten erbjudas en behandlingskonferens med deltagare som har kunskap om och erfarenhet av alla tre be-

handlingsalternativen. Det innebär troligen att beslut om avancerad behandling i framtiden kommer att fattas på universitetssjukhusen. Tack vare att utgifterna för den kommunala omsorgen minskar har man gjort bedömningen att samhällets kostnader för all avancerad behandling är 0! Riktlinjerna finns att läsa i sin helhet på Socialstyrelsens hemsida.<sup>19</sup>

Mötet avslutades med diskussioner kring ett antal patientfall som presenterades av Lars Timmermann, Joaquim Ferreira och Walter Pirker.

Mötet arrangerades av SWEMODIS och sponsrades av AbbVie AB, Global Kinetics Corporation, Grünenthal Sweden AB, Lobsor Pharmaceuticals AB, Medtronic AB, NordicInfu Care AB, PharmSwed, Sensidose AB, UCB AB och Zambon Nigaard Pharma.



Text och foto: HELENA NORDLUND

#### REFERENSER

1. Antonini A et al. Implementing a Delphi Panel to Improve Understanding of Patient Characteristics of Advanced Parkinson's Disease. Presented at the 19th MDS Congress 2015, San Diego, California, USA.
2. Martinez-Martin P et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:510–6.
3. Yarnall AJ et al. Apomorphine: A potential modifier of amyloid deposition in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2016; 31:668–75.
4. Espay AJ, Lang AE. Levodopa and Parkinson Disease-Myths Revisited-Reply. *JAMA Neurol* 2017; 74:1270–1.
5. Senek M et al. First clinical experience with levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2017; 136:727–31.
6. Johansson D et al, submitted.
7. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368:610–22.
8. Schuepbach M et al. Predictors of outcome of STN-DBS in Parkinson's disease with early motor complications. Late-breaking abstract, MDS 2016.
9. Timmer MHM et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2017; 17:359–68.
10. Elbers RG et al. Treatment of Fatigue in Parkinson Disease. *JAMA* 2016; 315:2340–1.
11. Sansone RA et al. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7:14–18.
12. Klingelhofer L et al. Night-time sleep in Parkinson's disease - the potential use of Parkinson's KinetiGraph: a prospective comparative study. *Eur J Neurol* 2016; 23:1275–88.
13. Lim SY et al. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2008; 15; 23:1689–95.
14. Fasano A et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14:625–39.
15. Passali GC et al. New olfactometric findings in Parkinson's disease. *Clin Otolaryngol* 2017; 42:837–43.
16. Athauda D, Foltynie T. Protective effects of the GLP-1 mimetic exendin-4 in Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2017, Epub ahead of print.
17. Li F et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:511–9.
18. Farzanehfar P, Horne M. Evaluation of the Parkinson's KinetiGraph in monitoring and managing Parkinson's disease. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14:583–91.
19. [www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermschparkinsonssjukdom](http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjermschparkinsonssjukdom).





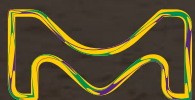
Per Odin, Lunds universitet, och Sven Pålhagen, Karolinska Universitetssjukhuset.

# REBIF® - 20 ÅRS ERFARENHET VID BEHANDLING AV MS<sup>1,2,3</sup>

Att kunna se framåt är den största gåvan



1. PRISMS-2. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.
2. PRISMS-15. Kappos L, et al. JNNP. 2015;0:1-6.
3. Schwid SR, et al. ClinTher. 2007;29(9):2031-2048.



EXPERIENCE MATTERS

**Rebif®**  
(interferon beta-1a)

**MERCK**

REBIF® (interferon beta-1a), Rx. Farmakoterapeutisk grupp: immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod L03A B07. Injektionsvätska, lösning. För subkutan injektion. Förfyllda sprutor 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Cylinderampull, kassett 22 mikrogram / 0,5 ml, 44 mikrogram / 0,5 ml, och 8,8 mikrogram / 0,1 ml + 22 mikrogram / 0,25 ml. Förfylld injektionspenna, 22 mikrogram, 44 mikrogram och 8,8 mikrogram + 22 mikrogram. Indikation: Patienter med en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv multipel skleros. Patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. I kliniska prövningar karakteriserades detta av 2 eller flera akuta skov under närmast föregående 2-årsperiod. Effekt har inte visats på patienter med sekundär progressiv multipel skleros utan pågående skovaktivitet. Ingår i förmånssystemet. För aktuell information se [fass.se](http://fass.se). Datum för översyn av produktresumén juli 2015.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Tel. 08-562 445 00, [www.merck.se](http://www.merck.se)

SE/REB/0117/0003