

När tablettbehandlingen sviktar: **SWEMODIS** årliga möte om Parkinsons sjukdom i komplikationsfas

Den 8–9 november 2018 anordnades det femte utbildningsmötet kring Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, då tablettbehandling inte längre är tillräckligt för att hålla symtomen under kontroll. Mötet samlade ett hundratal neurologer, geriatriker och sjuksköterskor med intresse för Parkinsons sjukdom. Här följer en sammanfattning av föredragen.

- Ett stort antal nya behandlingar prövas för att påverka sjukdomsutvecklingen
- Motoriska symtom kan förbättras med träning, tricks och strategier
- Störd impuls kontroll är en biverkning av framför allt dopaminagonister som kan få allvarliga konsekvenser för den som drabbas
- Atypisk parkinsonism är svår att diagnostisera och behandla, och utvecklas snabbare än vid Parkinsons sjukdom
- De nationella riktlinjerna för Parkinsons sjukdom ska uppdateras med början under 2019

Mötet arrangerades av Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS). **Per Odin**, professor vid Lunds universitet och ordförande för Scandinavian Movement Disorder Society (SCANDMODIS), hälsade deltagarna välkomna tillsammans med **Susanna Lindvall**, sedan 28 år djupt engagerad i

parkinsonfrågor och sedan 2005 vicepresident för det europeiska parkinsonförbundet, EPDA.

DIAGNOS OCH BEHANDLING

Professor **Farbricio Stocchi** från Rom, Italien redogjorde för behandlingen av Parkinsons sjukdom i tidiga stadier.

Han konstaterade att man fortfarande inte vet hur tidigt behandling ska påbörjas eller om det är möjligt att påverka sjukdomsutvecklingen.

Ett av de medel som testats för att bromsa eller förhindra sjukdomsutvecklingen är pioglitazon, som i dag är godkänt för behandling av diabetes. Trots



viss sjukdomsförbättring har man valt att inte rekommendera fortsatta studier med pioglitazon. Anledningen är att förbättringen sannolikt enbart beror på MAOB-hämning, en sedan länge välkänd och allmänt använd verkningsmekanism vid Parkinsons sjukdom.¹

Ett annat angreppssätt som undersöks är att förhindra spridning av alfa-synuklein, det protein som ansamlas i så kallade Lewykroppar i nervcellerna vid Parkinsons sjukdom och vissa andra sjukdomar. Studier pågår på flera olika antikroppar som selektivt binder till dessa ansamlingar, däribland BIIB054.

– Om ungefär ett år kommer vi att veta om dessa antikroppar kan påverka sjukdomsutvecklingen, sa Farbricio Stocchi.

Professor emeritus **Niall Quinn** från London, England talade om patienter som drabbas av Parkinsons sjukdom i yngre åldrar. Vad som räknas som yngre varierar väsentligt mellan olika definitioner, från 20 upp till 50 års ålder.

Ärftliga faktorer är vanligare bland patienter vid tidig sjukdomsdebut, och både ofrivilliga rörelser (dyskinesier) och snabba växlingar mellan orörlighet och överörlighet (motoriska fluktuationer)

uppträder tidigare; i en studie drabbades hälften av patienterna inom ett år efter start av behandling med levodopa.² Där emot verkar risken för demens vara mindre.³

Bland de viktigaste differentialdiagnoserna till Parkinsons sjukdom hos yngre personer finns Wilsons sjukdom, en genetisk sjukdom där symtomen uppstår till följd av inlagring av koppar i hjärnan, och doparesponsiv dystoni där symtomen orsakas av en genetisk defekt i den kroppsegna produktionen av dopamin. Vid båda dessa sjukdomar kan rätt behandling göra patienten symtomfri.



Professor emeritus Niall Quinn, London.

”Det är möjligt att de tidiga tecknen på Parkinsons sjukdom beror på förändringar i kontaktpunkterna mellan nervcellerna, de så kallade synapserna, snarare än i själva cellerna.”

Professor **Angelo Antonini** från Padua, Italien konstaterade att man ännu i dag vid diagnostiseringen av Parkinsons sjukdom i hög grad förlitar sig på de symtom som James Parkinson beskrev för mer än 200 år sedan, men att uppfattningen av sjukdomen har förändrats en hel del sedan dess.

– Vi vet i dag att vissa personer har en större känslighet för att utveckla Parkinsons sjukdom, och om vi kan identifiera dem redan innan de insjuknar kan vi kanske förhindra symtomen, sa Angelo Antonini.

Det är möjligt att de tidiga tecknen på Parkinsons sjukdom beror på förändringar i kontaktpunkterna mellan nervcellerna, de så kallade synapserna, snarare än i själva cellerna. Det skulle förklara varför cellvolymen inte påverkas i tidiga sjukdomsstadier.

I djurförsök har man kunnat visa att alfasynuklein sprids från magen till hjärnan via vagusnerven. En studie på patienter med magsår som fått vagusnerven avskuren för att minska magsäckens saltsyrabildning visar att ingreppet medför kraftigt minskad risk för Parkinsons sjukdom.⁴

ATYPISK PARKINSONISM

Atypisk parkinsonism är ett samlingsnamn för sjukdomar som liknar Parkinsons sjukdom men med mer omfattande symtom och sämre effekt av levodopa. Atypisk parkinsonism indelas i undergrupperna multipel systematrofi (MSA), progressiv supranukleär pares (PSP), kortikobasal degeneration (CBD) och Lewykroppsdemens (DLB). Även vaskulär parkinsonism och läkemedelsutlöst parkinsonism kan räknas som atypiska.

Docent **Johannes Levin** från München, Tyskland berättade att MSA indelas i två undergrupper beroende på vilka hjärnområden som är mest drabbade: MSA-P då parkinsonistiska drag dominerar och MSA-C då symtom från lillhjärnan (cerebellum) överväger. De vanligaste symtomen vid MSA-C är störningar i balans, tal och koordination.

Diagnostiken av MSA är svår; det är i dag inte möjligt att ställa en definitiv diagnos på levande personer. Diagnostikerna har ifrågasatts och man diskuterar nu en revision. Bland de framtida diagnosmöjligheter som diskuteras finns mätning av proteinet neurofilament light (NFL) i blod och en markör som kan identifiera alfasynuklein vid PET-kameraundersökning.

Ett av de ämnen man hoppas ska kunna påverka sjukdomsutvecklingen vid MSA är epigallokatekingallat (EGCG), en antioxidant som finns i grönt te och som i djurförsök har visats

hämna aggregeringen av alfasynuklein. I PROMESA-studien medförde EGCG minskad påverkan på hjärnvolymen men däremot ingen effekt på sjukdomsprogressen.⁵

Docent **Christer Nilsson** vid Lunds universitet fokuserade på PSP och CBD. Han berättade att PSP i likhet med Alzheimers sjukdom är associerat med ackumulering av proteinet tau i hjärnan. Patienter med PSP drabbas ofta redan tidigt i förloppet av gångsvårigheter och upprepade fall, liksom av ögonproblem i form av ljuskänslighet och vertikal blickpares, det vill säga oförmåga att rikta blicken uppåt och nedåt. Kognitiv nedsättning inträffar ofta tidigt i sjukdomsförloppet och så gott som alla patienter drabbas av försämrad språkförmåga. Nya diagnoskriterier för PSP publicerades 2017.⁶

Inte heller CBD kan diagnostiseras med säkerhet. Sjukdomen kan yttra sig på en rad olika sätt och samma symtom kan orsakas av andra sjukdomar, inklusive PSP och Alzheimers sjukdom. Enligt vissa forskare är det inte meningsfullt att försöka skilja mellan CBD och PSP.⁷



Docent Christer Nilsson,
Lunds universitet.

Professor **Andrew Lees** från London, England talade om vaskulär respektive läkemedelsorsakad parkinsonism. Han berättade att läkemedelsorsakad parkinsonism numera är relativt ovanligt eftersom de antipsykosmedel som numera används inte blockerar dopamin på samma sätt som äldre varianter, men om det inträffar så försvinner symtomen vanligen när behandlingen avbryts. Samtidigt har man dock sett att Parkinsons sjukdom är vanligare bland personer som behandlats med antipsykosmedel, troligen på grund av att behandlingen kan framkalla eller blottlägga en underliggande parkinsonsjukdom. Hos dessa patienter finns symptomen kvar även om behandlingen avbryts.

– Men eftersom vi fortfarande inte med säkerhet vet om antipsykosmedel kan orsaka Parkinsons sjukdom bör man alltid sträva efter att använda lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid, konstaterade Andrew Lees.

Vaskulär parkinsonism uppkommer till följd av nedsatt blodförsörjning i hjärnan, oftast på grund av stroke eller

sjukdomar som högt blodtryck och diabetes. Då är det inte de dopaminproducerande cellerna som påverkas utan dopaminets funktion i synapsen.⁸ Levodopa i höga doser kan ha god effekt men det kan ta lång tid innan effekten sätter in. Dessutom bör de underliggande orsakerna till sjukdomen behandlas.

tienterna får individualiserad utbildning under åtta veckor med hjälp av en app och sedan följs upp under tre år.¹⁰

Professor **Stefan Lorenzl** från München, Tyskland talade om behandling av Parkinsons sjukdom i sena stadier. Han framhöll att vad som ger livet mening är mycket individuellt och att

”Samtidigt har man dock sett att Parkinsons sjukdom är vanligare bland personer som behandlats med antipsykosmedel, troligen på grund av att behandlingen kan framkalla eller blottlägga en underliggande parkinsonsjukdom.”

UTMANINGAR I BEHANDLINGEN

Docent **Hanneke Kalf** är talpedagog i Nijmegen, Nederländerna. Där ges parkinsonvården inom ramen för ParkinsonNet, ett nätverk som består av specialutbildande sjukgymnaster, fysioterapeuter och talpedagoger.⁹ Hon betonade att motoriska problem orsakade av Parkinsons sjukdom kan förbättras med hjälp av träning, tricks och strategier, men att det förutsätter att vårdgivaren har tillräcklig kunskap om sjukdomen och, i synnerhet vid längre framskriden sjukdom, att anhörigvårdare görs delaktiga i arbetet. Vilka insatser som behövs skiljer sig åt mellan olika faser, med större fokus på träning i tidiga stadier och på coping-strategier i mer avancerade skeden. Utbildning och vägledning är alltid viktiga element.

– Många patienter med dysarti, det vill säga otydligt tal och svag eller förändrad röst, upplever att de talar tydligt och tror att folk i deras omgivning hör dåligt, berättade Hanneke Kalf. För att komma över känslan av att man skriker, kan det vara bra att få höra sig själv på en inspelning.

PERSPECTIVE är en nyligen påbörjad studie på 215 patienter med Parkinsons sjukdom i alla stadier, där pa-

man som vårdgivare måste vara lyhörd för vad som är viktigt för den enskilda patienten. Känslan av att vara en börda för både samhället och familjen kan vara betungande, och även anhörigvårdare drabbas inte sällan av depression.¹¹

En svår men viktig fråga är när det är rimligt att avstå eller avbryta livsuppehållande behandling, för att inte förlänga lidandet. Det är läkarens ansvar att fatta beslut som så långt det är möjligt stämmer överens med patientens önskemål.¹²

Professor **Carlo Colosimo** från Terni, Italien berättade om störd impuls kontroll (impulse control disorder, ICD). De vanligaste formerna hos män är spelberoende och hypersexualitet, medan kvinnor oftare drabbas av tvångsmässigt shopping och hetsätning. ICD kan få allvarliga konsekvenser.

– Såväl patienter som anhöriga måste informeras om risken för ICD, så att de kan vara uppmärksamma och medvetna om att ett sådant här beteende kan ha med behandlingen att göra, sa Carlo Colosimo.

Risken för ICD är särskilt hög för patienter som behandlas med en dopaminagonist. I en nyligen publicerad studie var risken att utveckla en ICD under en femårsperiod hela 46 procent.¹³ Lyckligtvis försvinner problemen hos de allra flesta när man byter behandling, men dopaminagonisten kan behöva fa-



Professor Stefan Lorenzl, München.



“Parkinsonregistret innehåller nu omkring 6.000 patienter och man söker efter strategier för att öka användningen.”

sas ut långsamt för att inte orsaka andra problem.

Professor **Per Svenningsson** från Karolinska Institutet i Stockholm talade om framtidens behandling av Parkinsons sjukdom. Han berättade att mutationer i den gen som kodar för enzymet glucocerebrosidas (GBA), och som orsakar Gauchers sjukdom när de ärvs från båda föräldrarna, i enkel uppsättning är en riskfaktor för Parkinsons sjukdom. En ambitiös studie på GBA har nyligen startats för att undersöka mekanismerna bakom Parkinsons sjukdom och metoder för att bromsa eller förhindra sjukdomsutveckling.¹⁴ Ett läkemedel som för närvarande prövas på patienter med GBA-mutation är det lokalbedövande medlet ambroxol.

– Kunskap om varför vissa personer med ökad genetisk risk drabbas och

andra inte skulle kunna ge svar på hur och varför Parkinsons sjukdom uppstår, sade Per Svenningsson.

ORGANISATION AV SVENSK PARKINSONSJUKVÅRD

Professor Per Odin berättade att de nationella riktlinjerna för parkinsonvården som infördes för ett år sedan kommer att uppdateras med början under 2019. I riktlinjerna rekommenderas bland annat att alla patienter ska erbjudas återkommande besök hos läkare med betydande erfarenhet av Parkinsons sjukdom minst två gånger per år, ha tillgång till parkinsonsjuksköterska och tas omhand av ett multidisciplinärt team.¹⁵ Inför ett eventuellt beslut om avancerad behandling ska patienten erbjudas en behandlingskonferens med deltagare som har kunskap om och erfarenhet av avancerad behandling. Detta innebär att sådana beslut i princip bara kan fattas på universitetsklinikerna.

– Målen i riktlinjerna är långt ifrån uppnådda och de regionala skillnaderna i parkinsonvården är fortfarande bety-

dande, så vi har mycket kvar att göra, konstaterade Per Odin.

Parkinsonregistret innehåller nu omkring 6.000 patienter och man söker efter strategier för att öka användningen. En sådan kan vara att registret kan bidra till förbättrad kommunikation mellan läkare/sjuksköterska och patient.

Docent Dag Nyholm,
Akademiska sjukhuset.



Patientens Egen Registrering (PER), en patientportal där man själv kan rapportera sina symtom och hur man mår, är också ett sätt att förbättra kommunikationen göra läkarbesöken mer effektiva. Patienter som har svårt att fylla i de olika skattningsskalorna kan få hjälp av vårdpersonalen.

VÅRDENS ORGANISATION

Under denna rubrik delades deltagarna upp i grupper för att diskutera organisationen av parkinsonvården och vilka förändringar den står inför.

Ett av de ämnen som togs upp var hur bristen på neurologer ska hanteras. I Umeå låter man parkinsonsjuksköterskan ta en större del av ansvaret. Exempelvis förbereds läkarbesöken genom att patienten fyller i olika skattningsskalor redan i hemmet och sedan har ett en timme långt inledande besök med sjuksköterskan. Då blir läkarbesöket smidigt och effektivt.

I Göteborg är det framför allt parkinsonsjuksköterskor man har brist på, så där har man istället organiserat vården i form av underläkarmottagningar, där neurologen fungerar som rådgivare åt underläkarna. Man är även på väg att införa mobila expertteam med parkinsonsjuksköterskor som reser ut till de mindre sjukhusen i Västra Götaland, med neurologen tillgänglig på video-länk.

I Umeå har man avsatt en dag i veckan då läkare på regionsjukhusen kan ringa in och diskutera sina patienter och eventuell avancerad behandling. Inför samtalet får specialisten en beskrivning av patienten och även en video som visar patientens motoriska status. Inga beslut om avancerad behandling fattas dock under samtalet – för det behövs ett fysiskt möte.

BEHANDLING AV AVANCERAD SJUKDOM UR ETT SVENSKT PERSPEKTIV

De tre alternativ för behandling av avancerad sjukdom som används idag är apomorfinpump, Duodopa (kontinuerlig tillförsel av levodopa och karbidopa direkt till tunntarmen via en bärbar pump) och djup hjärnstimulering (deep brain stimulation, DBS).

Om Duodopa talade docent **Dag Nyholm** vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Han berättade att det numera inte

är nödvändigt att testa behandlingen med en nässond innan magsonden opereras in, även om det kan ha sina fördelar. Den permanenta sonden har traditionellt provats ut på sjukhus men i dag kan det även göras i hemmet med hjälp av telemedicin.

Tidigare förekom en del problem med sondsystemet men dessa har minskat i takt med att tekniken utvecklats. I dag finns det dessutom en annan variant av sondsystemet med en T-port av titan som inte kräver gastroskopi utan kan läggas in med hjälp av röntgen och som dessutom är mer diskret. Vidare har en ny typ av levodopainfusion nyligen godkänts. Den innehåller även entekapon, som ökar biotillgängligheten av levodopa och möjliggör lägre doser.¹⁶

Björn Holmberg vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg berättade om apomorfin. Han inledde med att konstatera att namnet är missvisande, eftersom medlet inte har någon morfineffekt. Även här går den tekniska utvecklingen framåt med allt bättre pumpar.

Traditionellt startas behandling med apomorfinpump på sjukhus men på Sahlgrenska har man börjat införa poliklinisk behandlingsstart. I dessa fall börjar man med en mycket låg dos som sedan höjs långsamt under 6–12 veckors tid, så att hemsjukvården hinner börja fungera och patienten hinner vänja sig vid pumpen. Det passar särskilt bra för sköra patienter. Men en poliklinisk snabbstart (4–8 veckor) kan också användas.

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie på apomorfin som tillägg till tablettbehandling i tolv veckor erhöles nästan två timmar mindre tid i OFF jämfört med placebo.¹⁷ Däremot såg man ingen skillnad i livskvalitet efter 12 veckor, men studien fortsätter så effekterna över längre tid kommer att presenteras längre fram.

Göran Lind, neurokirurg vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna, framhöll att det viktigaste för ett bra resultat vid DBS är multidisciplinärt samarbete, rätt patienturval och gott omhändertagande.

En aspekt av själva ingreppet som förbättrats starkt under senare år är utbildningen, som gör att man kan se hjärnan i detalj och därmed förbättra



Göran Lind, neurokirurg, Karolinska Universitetssjukhuset Solna.

precisionen. Det är även möjligt att låta patienten vara vaken under operationen så att man direkt kan kontrollera effekterna av stimuleringen. På Karolinska görs ungefär hälften av DBS-operationerna under narkos och hälften med lokalbedövning, men utvecklingen går mot att allt fler blir sövda.

Själva utrustningen förbättras med allt mindre enheter, återladdningsbara system och ökad användarvänlighet. Man håller även på att utveckla återkopplande system som gör att graden av stimulering anpassas efter det aktuella behovet.

ORGANISATIONEN AV AVANCERAD

TERAPI

Avslutningsvis hölls en fallbaserad diskussion om organisationen av avancerad behandling i Sverige. Den inleddes av professor **Håkan Widner** vid Skånes universitetssjukhus i Lund, som berättade om det pågående arbetet med att lämna förslag på vad som ska utgöra nationellt högspecialiserad vård, så kallad nivåstrukturering, som görs på uppdrag av Socialstyrelsen. Det främsta syftet med nivåstruktureringen är att få en jämlik tillgång till högspecialiserad vård i hela landet.



Gruppen anser inte att den avancerade parkinsonbehandlingen lämpar sig för en nationell nivåstrukturering, men däremot att det finns ett stort behov av nationell standardisering av utredning, behandlingsgång, med mera. Beslutet ligger dock hos politikerna, inte hos experterna.

Mötet arrangerades av SWEMODIS och sponsrades av AbbVie AB, Global Kinetics Corporation, STADA Nordic ApS, LobSor AB, Medtronic AB, NordicInfu Care AB, PharmSwed, Sensidose AB, UCB AB och Zambon Ni-gaard Pharma.



Text och foto: HELENA NORDLUND

REFERENSER

1. Quinn LP et al. The PPARgamma agonist pioglitazone is effective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease through inhibition of monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2008; 154:226–33.

2. Quinn N et al. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2:73–91.

3. Kempster PA et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133:1755–62.

4. Svensson E et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015; 78:522–9.

5. Levin J et al. PROMESA: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the progression rate of MSA under EGCG supplementation as anti-aggregation-approach *Mov Disord* 2018; 33 (suppl 2) [abstract].

6. Höglinger GU et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32:853–64.

7. Höglinger GU. Is it Useful to Classify Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration as Different Disorders? *No. Mov Disord Clin Pract* 2018; 5:141–4.

8. Zijlmans J et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1278–85.

9. www.parkinsonnet.info.

10. www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant_id=1786.

11. High Burden and Depression Among Late-Stage Idiopathic Parkinson Disease and Progressive Supranuclear Palsy Caregivers. Schmotz C et al. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2017; 30:267–72.

12. Lex KM et al. Using tube feeding and levodopa-carbidopa intestinal gel application in advanced Parkinson's disease. *Br J Nurs* 2018; 27:259–62.

13. Corvol JC et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018; 91:e189–201.

14. www.michaeljfox.org/understanding-parkinsons/living-with-pd/topic.php?gba1-parkinsons.

15. www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjersochparkinsonssjukdom.

16. Senek M et al. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord* 2017; 32:28–6.

17. Katzenschlager R et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17:749–59.