

MDS Virtual Congress,

Sedan det publika mötet i Nice år 2019 med 6.000 delegater har pandemin drivit utvecklingen mot virtuella internetbaserade kongresser. År 2020 var hela 20.000 personer registrerade och i år skulle mötet ha hållits i Köpenhamn, men av kända skäl blev även årets kongress virtuell. **Örjan Skogar** följde kongressen från sin dator och bidrar här med sina reflektioner.

Bra, stabila plattformar med parallella kalendrar för olika tidszoner gjorde mötet enkelt att följa.

I årets virtuella kongress hade vi nöjet att få höra såväl Patrik Brundin som Per Svenningsson i de patofysiologiska och genetiska föreläsningarna.

Nedan följer ett axplock av intryck från MDS 2021. Kongressens uppgift är ju flerfaldig: Utbilda nya kollegor inom Movement Disorders med mer grundläggande elementa, informera kliniker bekanta med traditionell behandling om nya farmakologiska men också icke-farmakologiska angreppssätt med presentation av studier från senaste året. Ytterligare uppgift är att – ofta på ett mycket teoretiskt plan – beskriva ”State of the art”-läget i grundforskning på området movement disorders. I sanning ett uppdrag i samverkan och med stor betydelse för att leda forskningen framåt inom området.

SCIENTIFIC SESSIONS:

Jee-Young Lee, Boramae Medical Center, startade upp Therapeutic Plenary Session med ”Parkinson’s Disease: Early Motor Aspects. Att de tidigaste motoriska tecknen kan detekteras 5 till 6 år före diagnos, kan också speglas i en mins-



September 17-22 2021

NAVIGATE-PD – COMPARISON BY SYMPTOM

Symptom	Apomorphine infusion	Deep brain stimulation	LCIG infusion
Dyskinesias	+	++	+
Slight ongoing hallucinations	+/-	+/-	+/-
Drug-related hallucinations and/or delusions in patient history	+/-	+	+
Marked ongoing hallucinations/psychosis (delirium)	-	-	+/-
Impulse-control disorders	-	+	+
Drug-related daytime somnolence	-	+/-	+/-
Maintenance insomnia	+	+	+
Mild cognitive impairment	+/-	+/-	+
++ Presence of symptom strongly supports decision to select			
+ Presence of symptom supports decision to select			
+/- Presence of symptom requires further investigation			
- Presence of symptom discourages decision to select			

Den ovan beskrivna modellen är hämtad ur NAVIGATE-PD (Odin P, et al. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21(10):1133-1142). Den kan vara en hjälp i navigeringen mellan de olika avancerade behandlingsalternativen. LCIG=levodopa-carbidopa intestinal gel.

kad densitet i delar av basala ganglier och thalamus. Handstilsförändring, minskade amplitud på armrörelser, torra ögon sekundärt till sänkt blinkningsreflex, de utslätade ansletsdragen, förändrad och ibland smärtsam fothållning, känsla av dålig balans och/eller frozen shoulder är exempel på tidiga motoriska symtom.

Tidig identifiering, diagnos och behandlingsinledning framhölls som väsentlig. Av potentiella verktyg som är under utveckling för att nå sjukdomsmodifierande behandling nämns immunterapi mot alfasynukleinaggregation, LRRK2-kinashämmare och GltCer-reducerande strategier, ämnen som stimulerar autofagi, restoration av dysfunktionell mitokondriefunktion, men också järnkelatorer och GLP-1-receptoragonister.

GLP-1 (glucagon-like peptide), antidiabetiska läkemedel, studeras för närvarande i fas 2-studier (exenatide, semaglutide, liraglutide etc) i sju olika studier med sammanlagt ett knappt 1.000-tal patienter involverade. Exenatide undersöks även i en fas 3-studie i England.

Tyvärr visade studien av kalciumkanalblockeraren isradipin inte någon signifikant effekt på sjukdomsförloppet vid tidig Parkinsons sjukdom. Inte heller har simvastatin som modifierare visat effekt vid medelsvår Parkinsons sjukdom med wearing-off (2020). En lite studie i Taiwan studerade lovastatin i tidigt skede med skuggmarkör i form av 18F-Dopa-ratio efter 48 veckor i *caudatum* respektive *putamen*. Intressant positiva fynd visades i denna pilotstudie som bör följas upp.

Att avlägsna, kelera, järn vid tidig Parkinsons sjukdom har studerats och resultaten är inte övertygande.

De komplexa tillstånd som detta innebär att utvärdera ställer en rad utmaningar framför ögonen: Om biomarkörer visar positiva resultat, men inte UPDRS part 2 och 3 ger motsvarande, hur ska effekterna tolkas? Tyvärr är vägen framåt långsam och komplicerad. Är "Deep phenotyping" ett sätt

att nå närmare den personcentrerade terapin? De kliniska uttrycken är heterogena, spridningen av alfasynuklein, vilken fenotyp den studerade tillhör, vilket/vilka är de dominerande motoriska symtomen? Studier av kognitiva och andra icke-motoriska symtomkonstellationer måste sannolikt fördjupas (Berg D, et al, Nat. Rev Neurol 2021).

Förenklat måste sannolikt "kniven vässas" för att nå framgång i subklasser av tidig Parkinsons sjukdom för att uppnå signifikant sjukdomsmodifierande behandling. Detta beskrivs närmare i Journal of Parkinson's Disease 11 (2021) "Parkinson's Disease Subtypes: Critical Appraisal and recommendations".

Inte att förglömma har "Medelhavskost" visat goda effekter vid en svensk kohortstudie (kvinnor)(Yin et al 2021), liksom positiva effekter visats av systematisk motion (Schenkman, JAMA Neurol 2018; Metcalf-Roach, Mov Disorders 2021)

Med vilka läkemedel ska då parkinsonbehandling initieras?

Traditionen bjuder olika regimer, i det långa loppet har man dock ej kunnat identifiera skillnader i outcome beroende på vad man påbörjat behandling med – dopaminagonister, L-dopa, rasagilin, etcetera.

Lågt BMI, kvinnligt kön, genetisk sensitivitet, insjuknande i yngre ålder och hög dopaminerg dosering av läkemedel är predisponerande för komplikationer i senare delar av sjukdomen.

Tove Henriksen på Bispebjergs Hospital, Danmark, fortsatte i sin föreläsning med en beskrivning av optimering av behandlingarna i mer avancerad Parkinsons sjukdom. Det sistnämnda kännetecknas av sänkt livskvalitet, komorbiditet, polyfarmaci, sjukdomsstigmata. Efter 5 års sjukdom utvecklar 12 till 60 procent symtomfluktuationer och 8 till 64 procent dyskinesier. Det senare ökar till mellan 60 och 96 procent efter 10 till 15 års duration.



I en svensk studie för nu ett tiotal år sedan framgick att 3 av 4 av parkinson-patienter kände till avancerade behandlingar, 6 av 10 visade intresse för detta, men enbart 1 av 4 hade fått information av sin läkare och endast 1 av 10 hade erhållit avancerad behandling.

Den enkla algoritmen ”5-2-1” kan vara ett enkelt ”take-home message” i det att man då får beskrivet en tidpunkt då det kan vara hög tid att informera patienten om avancerade behandlingsalternativ. 5 eller fler tillfällen med läkemedelsintag per dygn mot Parkinsons sjukdom, 2 eller fler timmar av off-tid per dag och 1 timme eller mer av besvärande dyskinesier.

I en svensk studie för nu ett tiotal år sedan framgick att 3 av 4 av parkinsonpatienter kände till avancerade behandlingar, 6 av 10 visade intresse för detta, men enbart 1 av 4 hade fått information av sin läkare och endast 1 av 10 hade erhållit avancerad behandling.

Modellen till vänster är hämtad ur NAVIGATE-PD (Odin P, et al. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21(10):1133-1142). Den kan vara en hjälp i navigeringen mellan de olika avancerade behandlingsalternativen.

Vad gäller djup hjärnstimulering kan som bekant målmåttet för stimulering vara olika beroende på önskad effekt. Elektrodpacering i *subthalamic nucleus* ger ett klart minskat behov av peroral medicinering men å andra sidan kanske något mer av neuropsykiatriska biverkningar (GBA mutationsbärare?). Placering i *globus pallidus internus* reducerar dyskinesier bättre och gång och balansproblem förbättras i störst utsträckning vid placering i *pedunculopontina* kärnor. Detta finns beskrivet i artiklar från 2009 och framåt.

Icke-invasiv ”MR guided focused” ultraljudstalamotomi särskilt *ventral intermediate* kärnorna i tremordominant Parkinsons sjukdom, är tillsammans med motor cortex och ryggmärgsstimulering andra metoder som översiktligt beskrivs.

Maria Cerosimo avslutade denna session med att beskriva icke-motoriska symtom, deras kliniska uttryck och hur man bäst hanterar dessa. Det torde vara välbekant för alla läsare vid det här laget, att hyposmi, REM-sömnstörningar, förstopning och depression tillhör de tidiga signalerna medan demensutveckling, psykos, dysfagi och vikt förlust utgör sena symtom. Däremellan finns en flora av icke-motoriska symtom såsom smärta, ångest, erektil dysfunktion, dagtrötthet och svårigheter i exekutiva funktioner. Gastropares kan vara av särskilt värde att nämna då detta starkt kan påverka upptaget av antiparkinsonläkemedel. Likaså beskrevs problematiken runt ortostatisk hypotension ingående och både egenvårdsut-

bildning och farmakologiska interventioner med volymexpansion (fludrocortison, domperidone), vasokonstriktion (midodrin, droxidopa), NSAID och octreotide som förebygger vasodilatation.

Clonazepam och melatonin vid REM-sömnstörningar. Sömnfragmentering som förekommer i upp till 80 procent av alla parkinsonpatienter, dess olika orsaker – även neurodegeneration i *locus coeruleus* och *pedunculopontina* kärnor – samt dess behandling beroende på dominerande orsak, antidepressiva, kognitiv beteendeterapi, dopaminagonister vid restless leg syndrome och så vidare.

ALFASYNUKLEIN, 140 AMINOSYROR, 14 KDA.

Vad är nyckeln till parkinsonsgåtan? Hur många nycklar är det och vilken passar till vilket lås?

I lysat av alfasynuklein från multipel systematrofi- och parkinsonshjärnor får man fram en profil av olika storlek på detta protein. De filament som bildats kan klassificeras på olika sätt. Under 2020 publicerades flera artiklar på området. I en artikel i Nature (Schweghauser) delar man in i typ I och typ II alfasynukleinfilament i multipel systematrofi-hjärnor. Mindre ”twistade” är filamenten som identifierats i hjärna från Lewy body-demens.

Alfasynuklein är i sitt ursprung och före formering oveckat. Det förändras i sin form i kontakten med membran och kan bilda så kallade nanodiskar – detta iaktas experimentellt när proteinet blandas med lipid-vesiklar – eller kan helixvarianter bildas beroende på medium. I kontaktytan mellan luft och vatten skapas twistade trådar, men strukturen avgörs av mötet mellan olika medier (argon/luft/vatten/lipider) testat i olika experimentella studier.

I så kallad kryoelektronmikroskopi (CEM) kan man se de tredimensionella strukturer som fibrillerna skapar i form av protofilament.

Man vet att mutationer i alfasynuklein kan orsaka familjär Parkinsons sjukdom och fibrillsträngarna kallas ofta prionoida med syftning på dess prionliknande förmåga till spridning. I nuläget känner man till att olika ”stammar” av proteinet kan orsaka olika varianter av parkinsonism, Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi, Parkinsons sjukdom med demens.

På en något mer generell nivå kan man beskriva det som olika kedjereaktioner där ett från början normalt protein aggregerar och skapar fibrillstrukturer som senare via olika kondenseringsmekanismer ger upphov till olika neurodegenerativa sjukdomar.

I försök har man identifierat olika muterade varianters olika kliniska uttryck. A30P ger upphov till tidig debut av Parkinsons sjukdom och karaktäriseras av sannolikt mycket snabb aggregationshastighet medan en annan variant G51D har en långsammare aggregationshastighet, även denna ger tidig debut av Parkinsons sjukdom, (19–61 års ålder). H50Q ger sent insjuknande (60–71 år). Den fibrillära polymorfism man iakttagit har man delat in i polymorf 1a, polymorf 2a och polymorf 2b beroende på de molekylära varianternas huvuddrag.

Med PMCA-teknik (protein misfolding cyclic amplification) kan man med elektronmikroskopi erhålla olika skep-

nader av fibrillbildning beroende på om det är hämtat från Parkinsons sjukdom eller multipel systematrofi.

”So far, so good” skulle det kunna uttryckas. Utmaningarna är dock fortsatt många: Det faktum att 10 procent av tidigare friska personer uppvisar Lewy bodies vid PAD-undersökning av hjärna, en del parkinsonpatienter kan även helt sakna Lewy bodies, och det beskrivs flera andra genetiska defekter i andra proteinstammar som kan leda till Parkinsons sjukdom.



*Sammanfattat: allt
det vi beforskar avgörs
av de tracers, de olika sätten och
metoderna vi har att visualisera.*

I detta sammanhang diskuteras olika metoder för att visualisera ”prioner”. Man använder numera annan teknik än på 1970-talet när man färgade in substrat för patohistologisk bedömning. Korrelativ elektron- och ljusmikroskopi används mer i dag och ger en mer fullständig information. Henning Stahlberg avslutade sin dragning just med att visa hur olika bilder man kan visualisera med dessa olika tekniker. Kanske det till och med är så att det dominerande innehållet i Lewy bodies, membranfragment, försvann i de tidigare prepareringarna och att fibrillformering samtidigt triggades? Sammanfattat: allt det vi beforskar avgörs av de tracers, de olika sätten och metoderna vi har att visualisera. Med ökad teknikutveckling finner man nya mönster som tidigare var okända.

Veerle Baekelandt redogjorde för sin alfasynukleinforskning som handlar om hur rekombinanta alfasynukleinstammar kan modifiera sjukdomsförlopp vid multipel systematrofi i musmodeller. Fibrilltypen av alfasynuklein är de mest toxiska varianterna och inducerar också infiltration av perifera immunceller. De bandformade (”ribbons”) påverkar däremot astrogljos i högre utsträckning.

Olika alfasynukleinstammar kan alltså troligen utgöra basen för heterogeniteten i de olika synukleinopatierna. Detta studerar man nu i olika kliniska preparat från London Brain Bank. Efter förstärkning av de olika stammar som hämtas från parkinson-, multipel systematrofi- och Lewy body-demenshjärnor kan man sedan göra molekylära in vitro-beskrivningar samt injicera i rått hjärna. Varje typ av synukleinopati hämtade från dessa hjärnor uppvisade distinkta strukturella mönster. Multipel systematrofi- och parkinsonstammarna liknar varandra mer än Lewy body-demensstammar och multipel systematrofi inducerar det kraftigaste immunsvaret.

Så ännu är det i stor utsträckning grundforskning som pågår avseende en av de mer ”heta nycklarna” till att lösa gåtorna runt dessa neurodegenerativa sjukdomar med prionliknande spridning och långsam förtvinning och undergång av ”infekterade” dopaminerga celler.

Männe kan man finna rätt nyckel som passar i flera dörrar

för att lindra/modifiera/stoppa kronisk progression av de olika parkinsonliknande formerna av sjukdom.

Update on Clinical Trials röner alltid ett särskilt intresse då det speglar frontlinjerna i parkinsonforskningen kliniskt. **Yih-Ru Wu** var chairperson i detta virtuella möte. Dr **Susan Fox**, University of Toronto redogjorde för kliniska prövningar för förbättrad motorisk symtomkontroll:

Studier – icke kirurgiska – publicerade under 2020 och fram till dags dato presenterades.

Parkinson’s Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2020 (Clinical Trials Review) kan rekommenderas som läsvärd artikel.

Tidig Parkinsons sjukdom: Symtomatisk behandling med Tavadon, en partiell dopamin D1- och D5-receptoragonist. En fas 3-studie med lovande resultat så här långt; en ny större studie är initierad.

P2B001 en studie där man kombinerar pramipexol och rasagilin i låga doser (0,6mg/0,75mg). Drygt 500 patienter i en 12 veckors studie med UPDRS 2 och 3 som primary endpoint (DBRCT).

Exercise (fysisk träning) en singel blind 12 månaders studie av 370 *de novo* parkinsonpatienter utan farmakologisk behandling i åldrarna 40 till 80 år. Detta för att försöka få mer evidens för rekommendationerna om fysisk träning som behandling vid tidig Parkinsons sjukdom.

Ongoing:

Det finns ett större antal studier som berör tilläggsbehandling vid motoriska fluktuationer det vill säga senare parkinsonstadier.

CVT-301, levodopa i inhalationsform respektive sublingualt apomorfins är varianter på beredningsformer som studeras, liksom ND0612, subkutant administrerat levodopa/carbidopa. COMT-hämmaren Opicapone får en särskild beskrivning nedan.

Switch från off till on registrerades inom 60 minuter, en ganska lång tid kan man tycka, med CVT-301, 84 mg levodopa i inhalation, observationsstudie över ett år hos patienter med fluktuationer. Ingen lungpåverkan lär ha observerats.

Fortfarande är subkutant apomorfins det som ger snabbast resultat vad gäller från off till on.

Studien DUOGLOBE med 1-års outcomes in a real world study of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel, presenterades i maj 2021 i Mov Dis Clin Pract. Minskad fluktuation med 3,9 timmar/dag och en sänkning av ”dyskinesia rating scale” med 9,6 punkter, för övrigt i likhet med tidigare studier.

Pågående studier med *subkutant* levodopa/carbidopa (60mg/mL+7,5mg/mL) med 210 inkluderade patienter i en 12 månaders studie samt en kortare med 380 patienter i fluktuationsfas är pågående och till detta kommer en studie med 130 patienter (12 veckor) med levodopa phosphate/carbidopa phosphate – så kallade prodrugs som metaboliseras av alkalinfosfatas till levodopa/carbidopa som kan ha fördelar avseende steady state-koncentrationer av läkemedlet. Outcome är förändring av tid med besvärande fluktuationer.

Mochizuki et al publicerade i Parkinsonism Relat Disord i februari 2021 en ettårig studie med 200 parkinsonpatienter

med peroral dopaminagonistterapi och switch till plåsterbehandling med ropinirol – ingen ökning av biverkningar iaktogs.

Även med opicapone (COMFORT-PD) har man hos 437 japanska parkinsonpatienter och fluktuationer, med en i och för sig ganska låg levodopados – 400 till 450 mg/dygn, sett minskad off-tid med 0,74 timmar på 25 mg styrka och 0,62 på den högre 50 mg-styrkan (sic!). Signifikant mot placebo.

Från 2020 finns också resultaten från efficacy and safety-studier på safinamid (Xadago) 50 mg resp 100 mg. Båda studierna bekräftade ökad on-tid utan besvärande dyskinesier på 1,22 respektive 1,42 timmar. En av 20 i den japanska studien (1-årsuppföljning) med 200 patienter uppvisade dyskinesier som adverse events (Tsuboi et al J Neurol Sci 2020).

GPR6 inverse-agonist är egentligen en relativt nyupptäckt molekyl med ursprung i cannabinoidforskningen och denna studeras i en fas 2-studie på 66 parkinsonpatienter med fluktuationer i två olika styrkor, det vill säga ett nytt angreppssätt mot fluktuationsproblematiken som vi lär få resultat från senare liksom bumetanide, en blockerare av natrium-/kalium-/kloridkanaler med effekt på striatala GABA-erga neuron. Inga resultat så långt presenterade, indikation även här fluktuationer.

Eradikering av helicobacter för bättre absorption av levodopa har i en studie ej visat signifikanta resultat, likaså pågår en studie med maltodextrin för att påverka mikrobiotika i tarmen.

Studier av glutamatsystemet och dess korrelation med dyskinesier följs i en fas 2B/3-studie med Dipraglurant, 12 veckor, 140 patienter med medelsvåra till svåra dyskinesier, 300 mg versus placebo.

En D3-antagonist, Medopotam studeras i en fas 2B-studie på 140 patienter med besvärande dyskinesier mer än 2 timmar per dag, ej heller här finns resultat ännu.

Hur med fysisk träning och vetenskapliga studier?

”Brisk walking and balance exercise” visade goda resultat (J Parkinsons Dis 2021 May) med ett förbättrat UPDRS på 4,6 poäng (UPDRS 3) vid uppföljning efter 6 månader, 70 patienter med mild till måttlig Parkinsons sjukdom. 2–3 övningar per vecka.

Frisaldi et al presenterade i Neurol Sci 2021 ett förbättrat UPDRS på 2,7 poäng (UPDRS 3) efter 5 veckor med en kombination av dans och fysioterapi.

HUR SPRIDS PARKINSONS SJUKDOM

Tiago Outeiro inledde diskussionen som pågår om ”Where and how alpha-synuclein pathology spreads i PD”. Inte minst hypoteserna om spridning från magtarmkanalens neuronala system till CNS är fortsatt under debatt. Peng, Trojanski and Lee visade 2020 vikten av att förstå vilka avvikande ”stammar” som ger upphov till vilken fenotyp för spridning intercellulärt av patologiskt alfasynuklein. Studierna av hur Lewy bodies formeras och hur intracellulärt alfasynuklein lagras upp blandat med membrankomponenter är prioriterad forskning. Från monomer via dimer – oligomer – protofibriller – amyloida fibriller till Lewy bodies. Med hjälp av ”super resolution microscopy” eller så kallad nanoskopi har detaljrikedomen ökat ofantligt. Man har identifierat såväl memb-

raninnehåll, vesikulära strukturer, organeller utöver alfasynuklein i Lewy bodies med dessa tekniker. Med ”multicolor STED microscopy” har de subcellulära strukturernas inbördes läge och placering kunnat studeras och även olika mognadsgrad av Lewy bodies. Med dessa metoder har man även kunnat studera olika immunoreaktiva antikroppar inom Lewy bodies.

En annan teknik som visades var ”Expansion Microscopy principle” där *superupplösning* uppnås genom att fysiskt expandera provmaterialet genom inbäddning i en särskild gel-form.

Faktum kvarstår, ännu vet vi inte riktigt vilken form av patologiskt alfasynuklein som är toxiskt, är det oligomerna? Studier pågår av alfasynuklein antisense oligonukleotider som sjukdomsmodifierande behandling vid Parkinsons sjukdom. Genom att stimulera neurogenes och/eller omprogrammera icke-neuronala celler till neuron försöker man nå terapeutisk effekt genom att skapa ny viabel generation av dopaminneuron med hjälp av denna teknik.

Vad gäller immunterapiforskning har tyvärr såväl SPARK-studien respektive PASADENA-studien, båda fas 2-studier, inte uppnått målet för primary eller secondary endpoints.



*Sammanfattningsvis,
man har alls inte nått
vägs ände vad gäller immuno-
modulation för att förhindra
aggregation av alfasynuklein,
men man har ökat förståelsen
och med de nya teknikerna lärt
sig förstå hur aggregat och Lewy
bodies formeras.*

Avslutningsvis presenterade Tiago Outeiro ett exempel i form av ”Anle 138 b” där man med en liten molekyl försöker modulera aggregationen av alfasynuklein.

Sammanfattningsvis, man har alls inte nått vägs ände vad gäller immunomodulation för att förhindra aggregation av alfasynuklein, men man har ökat förståelsen och med de nya teknikerna lärt sig förstå hur aggregat och Lewy bodies formeras. Även om studier i sig har haft negativa utfall, har förståelsen fortsatt att öka under det senaste året.

ANDRA MOVEMENT DISORDERS

Per Svenningsson från KI, Stockholm och King's College, London, redogjorde för ”Basic Science: Other Movement Disorders”.

Huntingtons sjukdom har visat att defekta proteiner skapas redan i humant fosterstadium hos individer som bär på

de kända huntingtonorsakade mutationerna. Så kallade junctional complexes påverkas liksom sänkt mitosfrekvens. Neuroepitel påverkas och sammanfattningsvis finns nu så mycket kunskap om dessa tidiga förändringar att behandling mot Huntingtons sjukdom bör starta tidigt i livet.

Det redogjordes för olika monogena varianter vid dystoni. Denna studie gav en bra sammanfattning på hur genetiska varianter ger klara orsakssamband visavi hela spektrat av dystona varianter samt att defekter i metabolismen av purin bidrar till dystoni och andra "neurodevelopmental disorders" (bra begrepp på svenska saknas).



Filamentstrukturerna är olika i olika tauopatier och studier av vad som driver utvecklingen av olika former är ett annat spännande forskningsområde för att bättre förstå dessa sjukdomar.

MAPT-antisense-RNAi är ett icke-kodande RNA som i sin tur kodas från MAPT-ASI-genen. Denna har förmågan att hämma bildning av tau och kommer att användas i framtida studier av tauopatier såsom progressiv supranukleär pares och kortikobasal degeneration.

Filamentstrukturerna är olika i olika tauopatier och studier av vad som driver utvecklingen av olika former är ett annat spännande forskningsområde för att bättre förstå dessa sjukdomar. Med hjälp av andra generationens PET-tracer (P-PBB3) kan man med högkontrastverkan detektera olika tau-transformer. Dess dynamiska förmåga klarar att differentiera olika tauopati-subtyper i såväl Alzheimers sjukdom och progressiv supranukleär pares. Tekniken blir värdefull i longitudinella studier.

UTMANINGAR I DAG OCH NYA VÄGAR I MORGONDAGENS PARKINSONFORSKNING

Samsjuklighet är vanligt vid rörelsestörningar av parkinsonistisk typ. I en artikel om "Very old onset parkinsonism" av Jellinger et al (Parkinsonism and Related Disorders 2018) hade närmare hälften av patienter över 80 år samtidig förekomst av annan demensproblematik (demens vid Parkinsons sjukdom eller Lewy body-demens), av alzheimertyp men också vaskulär komorbiditet. Cerebral small vessel disease (CSVD) visade i en artikel 2021 en fyrfaldig ökning av "burden score" avseende stämningsläge, motoriska funktioner och kognition jämfört med gruppen utan vaskulär samsjuklighet. Generellt gäller att Lewy body-patologier både med och utan kognitiv svikt uppvisar en omfattande heterogenitet avseende såväl motoriska som icke-motoriska symtom och fluktuationer av dessa under sjukdomsförloppen.

I den mer klassiska nomenklaturen av Parkinsonism: Parkinsons sjukdom, demens vid Parkinsons sjukdom, Lewy

body-demens utgör andelen av tau/betaamyloid vid så kallad "biomarkör stratifiering" 10 procent vid Parkinsons sjukdom, 35 procent vid demens vid Parkinsons sjukdom och hela 70 procent vid Lewy body-demens. Självklart är detta också ingången för en felkälla vid analysstolkningar av resultat. Kanske en subgrupp svarat bra men döljs av de övriga. Följer man logiken i detta landar man istället i "synukleinspecifika terapier" respektive syn+ "tau/betaamyloidspecifika terapier" i framtida kliniska prövningar. Coughlin et al resonerar i Mov Dis 2020 Jan; 35(1):5-19 om detta: "Future work integrating harmonized assessments and genetics in PD with dementia, dementia with Lewy bodies followed to autopsy will be critical to further refine the classifications into biologically distinct endophenotypes" ... "this approach will help facilitate clinical trial design for both symptomatic and disease-modifying therapies to target more homogenous subsets of Lewy body disorders patients with similar prognosis and underlying biology". Så sammanfattningsvis kan man i ett framtidsscenario se en studie i prodromal fas av sjukdom med biomarkör/er som med tillräckligt stor säkerhet och relativt kort tidsrymd förutser switch från tidig prodromal fas till klinisk manifest fas. Gruppen som studeras bör vara genetiskt subgrupperad, fenotypad som med REM-sömnstörning respektive utan REM-sömnstörning och Alzheimers sjukdom ska vara exkluderat liksom vaskulär komorbiditet.

De rating scales man behöver för att följa förlopp är en stor utmaning i sig. Svagheter som dagens skalor har är till exempel begränsade möjligheter att studera neuroprotektiva effekter, mix av symtom som påverkar livskvalitet, krav på mycket långa uppföljningar och då helst av samma raters.

Progress kan också följas med neuromelanin MRI. RT-Quick har använts för att påvisa switch från alfasynukleinnegativitet till alfasynuklein-positivitet över tid i liquor hos patienter med REM-sömnstörning.

Real Time Quaking induced conversion (RTQit) ger information om olika alfasynukleinpatosträngar vid multipel systematrofi respektive Parkinsons sjukdom. Dock är ingen nytta avseende progressionsprofiler visat.

Digital teknik av typ "PD Mobile Application" ger förutsättningar för objektiv självskattning över tid. Ett exempel är PASADENA-studien där man studerade effekterna av den monoklonala antikroppen prazinezumab parenteralt vid tidig Parkinsons sjukdom. Här visade man minskad progressionshastighet, som utgjorde "secondary outcome" efter 1 år.

Ett tydligt exempel annars är aducanumab där FDA gett ett tidsbegränsat approval på grund av att man påvisat minskad amyloidinlagring i alzheimerstudierna EMERGE and ENGAGE men kräver kliniskt påvisad minskad progression kliniskt för att godkännandet ska kvarstå på sikt.

Framför allt gäller det att lära av tidigare misslyckanden och söka nya vägar framåt.

Beomseok Jeon från Seoul National University Hospital avslutade med **höjdpunkter och framtående mot 2022.**

Symtomatiska dopaminerga kliniska studier varvas med symtomatiska icke-dopaminerga och även sjukdomsmodifierande farmakoterapier. De förstnämnda har varit framgångsrika medan de sistnämnda inte har varit lika framgångsrika.

Sjukdomens heterogenitet, utmaningen med att välja biologiska OCH kliniska biomarkörer som är lämpliga att följa. Samsjuklighet inom CNS hos individen är vanlig vid Parkinsons sjukdom, detta komplicerar också forskningen, och ses hos upp till tre av fyra i en äldre befolkning. Sannolikt måste man exkludera parallell tau-/betaamyloid-patologi hos studerade parkinsonindivider.

Vid insjuknande i hög ålder ser man mycket ofta vaskulär sjukdom, alzheimerpatologi med mera vid autopsi *post mortem*. För att kunna genomföra klinisk forskning föreslås genetisk subtypning och beskrivning av vilken fenotyp den undersökta individen utgör (RBD+/- etc.), samt att man exkluderar Alzheimers sjukdom och vaskulära förändringar.

Timing av studierna, det vill säga att starta i tidigare faser av sjukdomen är väsentlig. I dag görs många studier i fas 3 av 4 istället för i fas 2 av 4.

Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) för detektion av prionproteiner presenterades i Lancet Neurology 2021:20, 203-12 och hade då använts i en longitudinell observationsstudie hos individer med isolerad rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. Likaså kan *hudbiopsier* för påvisande av alfasynuklein användas som biomarkör för Parkinsons sjukdom.

Begränsningar vad gäller kliniska rating scales är uppenbara. Fluktuationer, komplexiteten av olika faktorer som påverkar livskvalitet, behovet av lång uppföljningstid och en och

samma uppföljare samt avsaknaden av markörer för neuroprotektiva effekter är uppenbara.

Behovet av att applicera modern "PD mobile applications" som kan lagra och hantera data som enkelt kan kondenseras och analyseras beskrevs som en tydlig väg framåt.

Beomseok Jeon lyckades sammanfatta ett flertal av de vanligt förekommande misstagen som görs i den kliniska forskningen av dessa neurodegenerativa sjukdomar och hade flera goda exempel från till exempel demensområdet som brottas med liknande utmaningar. Så vägen framåt för att nå sjukdomsmodifierande behandling där forskningstekniska och praktiska utmaningar har identifierats och tagits hänsyn till, utnyttjandet av ny teknik i den ofta långvariga prospektiva utvärderingen pågår samtidigt som grundforskningen jobbar hårt för att finna rätt patofysiologisk struktur att angripa samt rätt skuggmarkör att följa förutom klinisk outcome.

När global forskning och möten kan fortsätta framåt utan pandemiska begränsningar ser vi framåt mot nya viktiga rön i den så viktiga forskningen runt neurodegenerativa sjukdomars patogenes.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD

Lamotrigin Aurobindo
lamotrigin

Välj ett billigt alternativ!

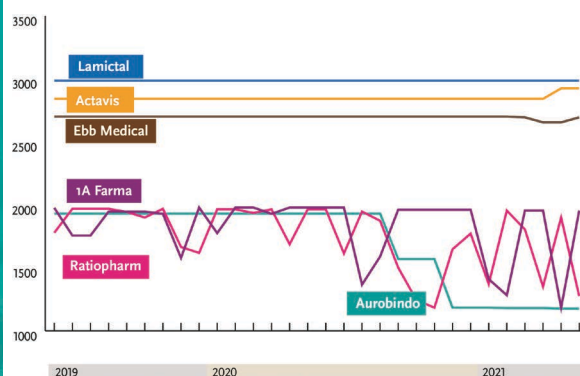
Flera regioner rekommenderar utbyte till det billigaste generikaalternativet.

Lamotrigin Aurobindo från Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid.¹

Lamotriginläkemedel måste *väljas aktivt vid receptförförskrivning* då de inte byts ut automatiskt på apotek.

Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

KOSTNADSJÄMFÖRELSE JUNI 2019 – NOVEMBER 2021
(BASERAD PÅ ÅRSKOSTNAD) LAMOTRIGIN 200 MG X 1 (200 MG/DYGN)¹⁾



1) Priser för förpackningsstorlek 100 st. AUP
TLV prisdatabas 2019-06--2021-11, www.tlv.se

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019–nov 2021.

Lamotrigin Aurobindo (lamotrigin) No3A [Rx] (F). **Epilepsi:** Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamotrigin Aurobindo ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år: Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom:** Vuxna från 18 år och äldre: Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Aurobindo är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2021-10-05