

Rekommendation

Behandling av parkinsonism

Etiologi, patofysiologi och diagnos

Definition av parkinsonism

Parkinsonism är en samlingsbeteckning för Parkinsons sjukdom och besläktade tillstånd som karaktäriseras av minst två av följande symtom:

- Akinesi (hypokinesi)/bradykinesi
- Vilotremor
- Rigiditet
- Posturala störningar

De tre första symtomen är de traditionella kardinalsymtomen.

Indelning

Parkinsonism har flera orsaker:

- *Parkinsons sjukdom (kryptogen, idiopatisk eller genuin parkinsonism, paralysis agitans)*
Detta är ett tillstånd med karaktäristiska neuropatologiska förändringar i substantia nigra (Lewy-kroppar). Utgör cirka 70% av parkinsonismfallen förutom neuroleptikainducerad parkinsonism.
- *Symtomatisk (sekundär) parkinsonism*
 - a) Neuroleptikainducerad (vanlig, reversibel vid seponering av neuroleptika)
 - b) Ovanliga orsaker (toxisk, traumatisk, postinfektös och vaskulär sjukdom)
- *Parkinsonism som del av annan neurogenerativ sjukdom*
 - a) Alzheimers sjukdom
 - b) Multipel systematrofi (MSA)
 - c) Progressiv supranuklär pares (PSP)
 - d) Andra tillstånd

Epidemiologi och prognos

Parkinsons sjukdom har en prevalens på 100-150 patienter per 100 000 invånare. Prevalensen ökar med stigande ålder och är högst vid 75-80 års ålder. Parkinsons sjukdom är ovanlig före 30 års ålder och börjar oftast mellan 50 och 70 års ålder. Patienter med Parkinsons sjukdom har fått bättre prognos de senaste åren och lever nästan lika länge som genomsnittsbefolkningen. Neuroleptikainducerad parkinsonism är vanlig hos patienter som behandlas med neuroleptika men det finns inga pålitliga incidens- eller prevalenstal. Individuell dosjustering är den viktigaste åtgärden för denna patientgrupp.

Patogenes vid Parkinsons sjukdom

Orsaken till Parkinsons sjukdom är okänd. Ärftliga förhållanden, infektioner och subkliniska intoxicationer (endogena och exogena) diskuteras som möjliga orsaksfaktorer. Oxidativ stress och fria radikaler med förändringar i mitokondriernas andningskedja har diskuterats som möjlig

skademekanism. Bättre förståelse av patogenetiska mekanismer är viktig för att utveckla behandling som kan förebygga eller bromsa sjukdomsutvecklingen (neuroprotektion).

Patologi och patofysiologi vid Parkinsons sjukdom

Det mest konstanta patologiska anatomiska fyndet hos patienter med Parkinsons sjukdom är förlust av neuron i pars compacta av substantia nigra. Dessutom innehåller nervcellerna i substantia nigra Lewy-kroppar (eosinofila inklusioner som bl a består av stressproteinet ubiquitin). Nervcellerna i substantia nigra ger upphov till den nigro-striatala banan till neostriatum (putamen och nucleus caudatus) och använder dopamin som transmittorsubstans. Det föreligger minskad syntes av dopamin, speciellt i putamen. Neurokemiskt sett är således Parkinsons sjukdom huvudsakligen ett dopaminbristtillstånd. Andra neurotransmittorer och peptider är också påverkade i varierande grad. Cirka 10% av nervterminalerna i striatum innehåller dopamin. Som led i den normala åldringsprocessen är dopamininnehållet halverat vid 65 års ålder. När patienten har fått parkinsonismsymtom har 70-80% av de dopaminhaltiga cellerna gått under.

Diagnos

Diagnosen Parkinsons sjukdom bygger först och främst på anamnes och klinisk undersökning.

Tilläggsundersökningar är av vikt för differentialdiagnostiken.

Symtom och fynd

Vilka symtom och besvär för vanligen patient till läkare?

- Darrningar/skakningar i arm och/eller ben
- Nedsatt finmotorik (t ex skrivproblem, svårighet att knäppa knappar, borsta tänder och knyta skosnören)
- Muskelvärk
- Ostadighet, gångsvårigheter och falltendens
- Röstförändringar (monoton stämma och dysartri)
- Autonoma symtom (sväljningssvårigheter, förstoppning, miktionsvårigheter och ortostatisk hypotension). Dock ovanligt i tidig sjukdomsfas.
- Depressiva symtom och sömnproblem

Kliniska tecken

- *Vilotremor*
Initialt oftast ensidig, påverkar särskilt hand och arm. Långsam tremor (4-7 per sekund) som minskar viljestyrda rörelser.
Postural (kroppsställningsberoende) tremor kan förekomma förutom vilotremor.
- *Akinesi/bradykinesi*
Startsvårigheter och minskad hastighet vid kroppsrörelser
- *Rigiditet*
Ökad muskeltonus med viss övervikt i flexormuskulatur vilket ger upphov till en böjställning i arm, ben och bål.
- *Posturala störningar*
Böjd kroppshållning. Bristande medsvängning av armarna vid gång. Nedsatta posturala reflexer ger ostadighet och falltendens.

- *Andra somatiska tecken*
Maskansikte, oljeansikte (ökad svett- och talgproduktion), svag, monoton och otydlig röst.
- *Demens*
Viss överrisk för demensutveckling.

Faktaruta.

Förslag till förenklat parkinsonismstatus

1. **Generell anamnes och undersökning efter vanliga rutiner**
2. **Parkinsonismrelaterad anamnes och undersökning**

a) *Anamnes*

Fråga om patienten har problem med

- tilltagande långsam motorik
- muskelvärk
- darrningar, skakningar i extremiteterna
- knäppa knappar, skrivförmåga
- hasande gång
- resa sig från stolen eller vrida sig i sängen

b) *Klinisk undersökning*

a. Förekommer vilotremor, speciellt i händerna?

b. Test på akinesi/bradykinesi. Patienten ombedes utföra följande:

Pronation/supinationstest: Underarmen och handen roteras fram och tillbaka så snabbt som möjligt. Jämför hastigheten i händerna en sida åt gången.

Fingertappning: Pekfinger och tumme på samma hand förs upprepat mot varandra och från varandra så snabbt som möjligt. Jämför hastigheten i händerna med en sida åt gången.

Hälstampning: Hälen lyftes och stampas mot golvet så fort som möjligt. Jämför hastigheten med en sida åt gången.

c. Undersök avseende rigiditet i handled och armbågsled. Påvisas lättast vid långsamma, passiva rörelser.

d. Värdera kroppshållning, armens svängning och gång.

Differentialdiagnos

Differentialdiagnos mellan Parkinsons sjukdom och annan form av parkinsonism

Följande fynd talar särskilt för Parkinsons sjukdom:

- Vilotremor och nedsatt finmotorik i samma extremitet.
- Asymmetrisk sjukdomsbild, särskilt hos äldre.
- Inga atypiska motoriska fynd (kraftnedsättning, patologiska plantarreflexer eller ataxi).
- Frånvaro av tydlig demens och uppenbar autonom svikt vid sjukdomsdebut.
- Ingen påvisbar orsak (speciellt läkemedel).
- Bra svar på levodopa/ apomorfinrest.

Andra differentialdiagnoser

1. *Essentiell tremor*

Skiljes från parkinsonism genom att tremorn är bilateralt symmetrisk och framkommer när armen lyftes (posturalt) och försvinner i vila.

2. *Cerebral multiinfarktsjukdom*

3. *Depression med psykomotorisk hämning*

Kan vara svårt att skilja från parkinsonism.

Specialistundersökning med bl a värdering av läkemedelseffekt är ofta avgörande.

Laboratoriediagnostik

Det finns inga rutinmässiga laborietester som är lämpliga för att påvisa Parkinsons sjukdom.

Laborieundersökningar är därför först och främst av differentialdiagnostiskt värde.

Rutinmässigt laboriestatus bör utföras före behandlingsstart (t ex Hb, vita, SR, tyreoidestatus, leverfunktionsprover, blodglukos, kreatinin) och med jämna mellanrum under behandlingen.

EEG ger vanligtvis ingen tilläggsinformation. CT eller MR visar inga karaktäristiska fynd (varierande grad av atrofi kan ses) men kan vara indicerat vid osäker diagnos. På specialkliniker utförs rörelseanalyser och apomorfintest. Positron EmissionsTomografi (PET) och Single Photon EmissionsComputerTomografi (SPECT) kan ge värdefull tilläggsinformation, men användes f n endast i forskningssammanhang.

Behandling av Parkinsons sjukdom

Kausal behandling saknas, och medikamentell behandling är således symtomlindrande. Det är en viss oenighet om vad som är den bästa behandlingen i olika stadier av sjukdomen. Det är ännu inte klarlagt om och hur olika behandlingsregimer påverkar förloppet av den neurologiska grundsjukdomen. Överlevnaden hos patienter med Parkinsons sjukdom har sannolikt förbättrats efter det att modern läkemedelsbehandling blivit tillgänglig.

De flesta patienter med Parkinsons sjukdom bör värderas av neurolog, i varje fall vid behandlingsstart. När tillgången till specialisttjänster är begränsad bör yngre patienter prioriteras. Patienter med Parkinsons sjukdom behöver ett livslångt samarbete med sjukvården och bör därför ha fast kontakt med primärvårdsläkare och neurolog. Icke-medikamentell stödbehandling (fysioterapi, logopedhjälp, egen träning) är viktig. Patienten bör få undervisning om sjukdomen och läkemedel samt information om aktuella stödåtgärder (kuratorskontakt, patientförening och försäkringskassa).

Parkinsons sjukdom har stora sociala konsekvenser för den enskilde patienten. Ungefär 50% av patienterna behöver hjälp i olika grad (hemhjälp, hemsjukvård etc). Ungefär 20% av patienterna behöver periodvis institutionsvård under sjukdomsförloppet.

Aktuella läkemedel

Levodopa med dekarboxylashämmare

Levodopa kombineras nu alltid med dekarboxylashämmare för att minska biverkningar från andra organ än hjärnan. I dessa rekommendationer avses med levodopa fortsättningsvis levodopa i kombination med dekarboxylashämmare. Levodopa är ett förstadium till dopamin och fungerar som substitutionsbehandling. Det är det mest effektiva av idag tillgängliga medel. Vanliga tabletter, snabbt lösliga tabletter, kapslar och depotberedningar täcker olika behov. Det har inte

visats fördelar med att använda depotberedningar framför vanliga tabletter tidigt i förloppet även om depottabletterna kan ge mindre fluktuation i levodopakoncentrationen i blodet. Behandling med levodopa bör påbörjas genom långsam doshöjning för att undvika biverkningar.

Biverkningar: De viktigaste biverkningarna är dosberoende och reversibla: Gastrointestinala, framför allt illamående vid för snabb doshöjning, hypotension och psykiska reaktioner (förvirring, psykos, speciellt hos äldre). Hyperkinesier och motoriska fluktuationer är vanliga vid långtidsbehandling med levodopa. Orsaken är omdiskuterad.

Interaktioner: Mat och andra faktorer som påverkar magsäckens tömningshastighet kan påverka transporten av levodopa från tarm till blodet och vidare till centrala nervsystemet (se dietkapitlet). Om möjligt bör levodopa ej intas i samband med stora måltider. Detta gäller särskilt depotberedningar.

Dopaminagonister

Här presenteras endast bromokriptin och apomorfin då den kliniska erfarenheten av det nyligen godkända kabergolin är begränsad.

Bromokriptin

Huvudsakligen D₂-receptoragonist. Bromokriptin är mindre potent än levodopa, men har längre halveringstid och används framför allt som tillägg till levodopa. Tidig kombination med små bromokriptindoser och levodopa i moderata doser kan minska risken för utveckling av dyskinesier och on-off-fenomen. De dosavhängiga biverkningarna är i princip samma som för levodopa, men erfarenhetsmässigt kan bromokriptin vid överdosering ge psykiska biverkningar och ortostatisk hypotension hos äldre. Monoterapi med bromokriptin kan prövas hos yngre patienter.

Apomorfin

Kombinerad D₁-D₂-agonist. Är vattenlöslig och kan ges som subkutan injektion eller infusion. Snabbt insättande effekt. Brukas diagnostiskt och vid motoriska fluktuationer (off-fenomen). Medlet bör endast användas av neurolog eller i samarbete med neurolog. Medlet är starkt emetiskt och kombineras gärna med domperidon i varje fall den första tiden.

Monoaminoxidas-B-hämmare (MAO-B-hämmare) Selegilin

Selegilin hämmar monoaminoxidas B, ett av de enzymer som är ansvarigt för nedbrytning av dopamin i centrala nervsystemet. Selegilin har dokumenterad levodopasparande effekt. Selegilin förkortar akinesiperioderna hos patienter som har fluktuerande symtom. Monoterapi med selegilin ger en begränsad symtomlindrande effekt eftersom den endogena syntesen av dopamin kan vara för låg utan tillskott av levodopa.

Effekten av selegilin upphävs genom nysyntes av enzymet. MAO-B har en halveringstid på ungefär 30 dagar. Det borde således vara tillräckligt att dosera så att enzymhämmningen upprätthålles. Den långa halveringstiden för enzymet medför att effekten av selegilin varar lång tid efter utsättning. Å den ena sidan antyder data att selegilin kan ha neuroprotektiv effekt, men å andra sidan är effekten på överlevnad omdiskuterad, eftersom man funnit något högre dödlighet i selegilingruppen i en engelsk studie från 1995 som jämförde levodopa och levodopa plus selegilin. Studien har betydande brister och alla relevanta data är inte tillgängliga. Det har inte fattats regulatoriska beslut i EU.

Andra läkemedel

Amantadin

Verkar inte hos alla patienter. Måttlig och kortvarig effekt. Brukas lite. Rekommenderas inte till rutinmässigt bruk.

Antikolinergika

Antikolinergika rekommenderas inte för rutinmässig användning vid Parkinsons sjukdom, både pga måttlig effekt samt psykiska och autonoma biverkningar, speciellt hos äldre patienter. Används vid neuroleptikainducerade parkinsonistiska biverkningar där dossänkning ej är möjlig.

Katekol-O-metyltransferashämmare (COMT-hämmare)

COMT-hämmare är under klinisk prövning. Hämmar nedbrytningen av levodopa perifert och nedbrytningen av dopamin centralt och ger därmed en levodopasparande effekt.

Propranolol och bensodiazepiner

Propranolol kan ha effekt vid ställningsberoende (postural) tremor hos Parkinsonpatienter. Låga doser bensodiazepiner kan ha effekt vid tremor som förvärras av episoder av situationsbetingad ångest.

Läkemedelsbehandling

Graden av funktionshämning bör värderas initialt, eftersom behandlingen bara skall ges vid funktionsinskränkning. Läkemedelsbehandlingen värderas alltid i förhållande till patientens symtom, yrke och ålder.

Av patienter som får levodopa blir 50-80% besvärade av hyperkinesier (ofrivilliga rörelser, "överörlighet") och/eller fluktuationer efter fem år. Detta har på teoretisk grund tillskrivits en neurotoxisk effekt av allt för höga doser av levodopa. Hållpunkterna för detta är emellertid osäkra. De flesta experter väljer att använda levodopa redan från behandlingsstarten, men rekommenderar återhållsamhet i doseringen. Möjligheten att få god effekt vid låg levodopadosering är en anledning att utnyttja selegilin tidigt i behandlingen. Problemet med eventuell levodopatoxicitet är orsak till att bromokriptin av några experter föredras som första val hos yngre patienter. Kombinationsbehandling med levodopa och bromokriptin har i några studier visats ge mindre biverkningar på lång sikt.

Initial behandling

Den vanligaste initialbehandlingen är levodopa med dekarboxylashämmare. Det är nödvändigt att pröva sig fram för att finna den optimala doseringen. Det är viktigt att lägsta effektiva dos används. I de flesta fallen trappas levodopa gradvis upp till dygnsdos på 300-400 mg under loppet av 3-6 veckor. Kombination med selegilin 5-10 mg från behandlingsstart sänker levodopabehovet. Man bör utvärdera behandlingseffekten och eventuellt justera dosen efter 1-3 månader. Vid otillräcklig effekt kan dygnsdosen levodopa ökas till 600 mg. Om effekten ändå är otillräcklig rekommenderas tillägg av bromokriptin i långsamt ökande dos (upp till 15-30 mg per dygn) framför att öka levodopadosen ytterligare. Ökning av levodopadosen till över 600 mg per dygn bör göras i samråd med specialist.

Yngre patienter med måttliga symtom

Selegilin kan försökas som monoterapi, men vanligtvis är det nödvändigt att lägga till levodopa efter en kort tid.

Initialbehandling med bromokriptin kan också försökas (dygnsdos upp till 40 mg) hos yngre patienter. Vissa patienter har en bra effekt men den är ofta kortvarig. Bromokriptin kan också prövas tillsammans med selegilin. Vid otillfredställande symtomkontroll under loppet av 2-3 månader ges tillägg av levodopa.

Patienter med tremor som huvudsymtom

Kombinationen bromokriptin (2,5-5 mg x 3) och levodopa (150-300 mg per dygn) kan vara värd att pröva hos patienter med mycket tremor och lite akinesi eller vid dystoni. Försiktighet hos äldre

pga risken för ortostatisk hypotension eller psykisk biverkning (synhallucinationer, paranoia).

Uppföljning i stabil fas

Vid stabil sjukdom (under sjukdomens första fas) är årliga kontroller hos primärvårdsläkaren eller neurolog tillräckligt. Vid terapivikt och fluktuation är det nödvändigt med tätare kontroller och neurologisk värdering. Doserna bestäms utifrån effekt och biverkningar. Det kan vara lämpligt att patienten för symtomdagbok, speciellt under tiden närmast före varje kontroll och vid ändringar i symtombilden.

Fluktuationer och terapivikt

Efter några år med stabil behandlingseffekt under dygnet ("levodopa honeymoon"), utvecklar mer än hälften av patienterna med Parkinsons sjukdom fluktuationer i den motoriska funktionen. Dels uppstår nya symtom, dels ökar de allmänna parkinsonismsymtomen i styrka. Några vanliga former av fluktuationer är:

- *Förutsägbara fluktuationer* som beror på att effekten av levodopados avtar markant efter mindre än fyra timmar (dosglapp, "end-of-dose-deterioration").
- *Hyperkinesier* kan betraktas som överdoseringsfenomen. Vanligen rör det sig om choreo-akinetiska rörelser, särskilt i extremiteterna, men även andra delar av kroppen. Till att börja med föreligger hyperkinesierna framför allt när läkemedelseffekten är maximal, och kan då avhjälpas genom dosreduktion.
- *Icke förutsägbara fluktuationer* (random on-off).
- *"Off-period"-dystonier*. Detta är fixerade, ofta smärtsamma spasmer, vanligtvis i en eller båda fötterna. De kan uppträda när patienten går upp på morgonen eller i slutet av ett dosintervall. Tillståndet betraktas som en följd av underdosering. Morgondystoni kan behandlas genom att patienten tar levodopadosen redan i sängen och väntar lite med att gå upp. Andra strategier kan vara att ge levodopa i depotberedning eller dopaminagonist under natten eller en apomorfininjektion på morgonen. Baklofen eller litium (specialistbehandling) kan också ha effekt.
- *"Freezing"* innebär att benen "fryser fast" vid start av gång eller under gång. Patienten kan ha hjälp av alternativa strategier för att initiera gång: Sidorörelse, skakning av kroppen, stampning med fötter och liknande. Verbal initiering med kommando-ord kan vara bra för några. Visuella stimuli, genom att foten lyftes över streck eller föremål på golvet kan ha effekt på andra. Freezing är ett generellt fenomen vid Parkinsons sjukdom och är således inte bara uttryck för fluktuationer. Freezing-episoder blir vanliga vid terapivikt.

Behandlingsstrategi vid fluktuationer och terapivikt

Behandlingen av den komplicerade parkinsonpatienten bör ske i samarbete mellan primärvårdsläkare, specialist och eventuellt sjukhus/institution.

Läkemedelsåtgärder vid terapivikt

Frekventare levodopadosering

När levodopa ges i flera doser per dag, bör den enskilda dosen anpassas individuellt efter noggrann observation av patienten.

Vattenlöslig beredning av levodopa

Tillägg av små doser (50-100 mg) vattenlöslig beredning av levodopa kan prövas vid dosglapp och morgonstelhet samt som tillägg till depotberedningar för snabbare initial effekt.

Depotberedningar av levodopa

Kan prövas vid fluktuation, men effekten är ofta otillräcklig. Kan eventuellt ges som kvällsdos om patienten kommer i off-fas under natten.

Kombination av levodopa med andra läkemedel

- *Bromokriptin*. Bör prövas. Mycket långsam dosökning upp till 7,5-30 mg/dag. Om möjligt bör man samtidigt försöka reducera levodopadosen.
- *Selegilin*. Bör prövas om inte kombinationsbehandlingen redan getts. Selegilin förlänger ofta on-perioderna.
- *Apomorfin parenteralt* (som subkutan injektion eller infusion). Förbehandling med domperidon är nödvändig, i varje fall initialt, då apomorfin är emetiskt. Apomorfin har bra och pålitlig effekt under off-fasen inom loppet av 5-10 minuter. Effekten av subkutan injektion varar från en halv till en timme. Subkutan infusion användes gärna om 8-10 injektioner per dag är nödvändigt. Psykotiska reaktioner kan ses vid kontinuerlig apomorfininfusion. Specialistbehandling.

Kontinuerlig duodenal levodopainfusion

Lovande, experimentell behandling som är under utprovning.

Dietbehandling

Vissa aminosyror konkurrerar med levodopa om samma transportmekanismer från tarm till blod och över blod-hjärnbarriären. Proteinrestriktion i samråd med klinisk näringsfysiolog kan hos enskilda patienter med fluktuationer ge längre on-tid och förbättring av de parkinsonistiska symtomen. Vanligast är en kostomläggning där 10% av dagens proteinintag sker på dagtid, resten på kvällstid när behovet av rörlighet är lägre. Dieten kan användas kontinuerligt men intermitterande behandling rekommenderas ofta. Patienterna bör ges tillskott av kalk, vitaminer och eventuellt järn. Inte alla patienterna med fluktuationer har nytta av denna typ av dietbehandling.

Neurokirurgi

Det utförs ett ökande antal neurokirurgiska ingrepp hos patienter med Parkinsons sjukdom. Indikationerna för neurokirurgi är allvarliga handikappande symtom och dålig läkemedelseffekt. Val av patienter för neurokirurgi bör ske i samarbete med neurolog och neurokirurg. Allmänläkare och institutionsläkare bör vara uppmärksamma på behandlingsmöjligheten och hjälpa aktuella patienter med nödvändiga hänvisningar.

Etablerade metoder

- *Thalamotomi*.
Unilateral termolesion i ventrolaterala thalamuskärnan, oftast ventrointermedius (Vim)-kärnan.
Indikation: L-doparesistent tremor.
Effekt: Etablerad behandlingsmetod med god effekt på tremor. Har också viss effekt på rigiditet och dyskinesier.
Biverkningar: Förvärrad hypokinesi, sällan talrubbingar och hemipares (2%). Man räknar med en mortalitet på mindre än 0,5%.
- *Thalamusstimulering*
Uni- eller bilateral högfrekvent elektrisk stimulering av Vim-kärnan i thalamus.

Indikation: Som för Thalamotomi

Effekt: Lovande behandlingsmetod, som är under etablering i Norden. God effekt på tremor. Kan göras bilateralt.

Biverkningar: Oftast reversibla om de inte beror på blödning. Parestesier är vanliga vid stimulering.

Ännu icke etablerade metoder

- *Pallidotomi*

Unilateral termolesion posteroventralt i mediala pallidum. Utprovat på ett stort antal patienter i stora delar av världen; behandlingen anses ännu inte helt etablerad. Har först och främst effekt vid hyperkinesier, men kan också minska tremor, rigiditet och akinesi/bradykinesi.

Biverkningar: Skotom (i tidigare material 15%, nu troligen mindre pga bättre teknik), hemipares (cirka 2%).

- *Pallidumstimulering*

Uni- eller bilateral högfrekvent elektrisk stimulering posteroventralt i mediala pallidum. Hitintills utprovat på ett fåtal patienter. Effekten motsvarande den man ser vid pallidotomi.

- *Stimulering av nucleus subthalamicus*

Uni- eller bilateral högfrekvent elektrisk stimulering. Hitintills utprovat på få patienter. Rapporter tyder på god effekt både på rigiditet, bradykinesi och tremor.

- *Transplantation*

Bilateral implantation av humana fetala dopaminneuron i putamen och nucleus caudatus. Om överlevnaden av transplantatet är god kan transplantation ha klar terapeutisk effekt på rigiditet, bradykinesi och on-off-fluktuationer. Denna behandlingsform är fortfarande i en tydlig utvecklingsfas och bör begränsas till få patienter inom väl designade forskningsprogram.

Behandling av vanliga psykiska problem vid Parkinsons sjukdom

Patienterna med Parkinsons sjukdom är särskilt utsatta för depression, ångest, kognitiva störningar (isolerade eller globala) och läkemedelsframkallade psykoser. Psykisk funktionsnedsättning kan uppträda som biverkan av parkinsonläkemedel. Särskilt gäller detta medel med antikolinerg effekt.

Demens

Mer eller mindre allvarlig demens förekommer hos ungefär 25% av patienterna med Parkinsons sjukdom. Lätt nedsatt minne, planeringssvårigheter och nedsatt psykomotorisk funktion är vanligt.

Diagnostik

- Förekomsten av minnesreduktion, svårigheter med visuell orientering i rummet, språksvårigheter och apraxi värderas utifrån anamnes och klinisk undersökning.
- Tidigare sjukdomar kartlägges med speciell hänsyn till stroke, TIA, CNS-infektion och traumata.
- Patientens läkemedelsbruk bör värderas, speciellt med tanke på läkemedel med antidopaminerg och antikolinerg effekt (neuroleptika, antihistaminer, antiemetika och tricykliska antidepressiva) samt bensodiazepiner.

- Allmänmedicinskt status, neurologiskt status och laboratorieundersökning (bl a B₁₂, folat och tyreoidstatus) bör göras för att uppdaga eventuella behandlingsbara tillstånd.
- CT bör utföras på vida indikationer för att utesluta subduralt hematoma, normaltryckshydrocefalus och expansiva processer.
- Vid misstanke om allvarlig kognitiv svikt (demens) är närmare utredning nödvändig, Mini mental status (MMSE) (Information från LäkeMedelsverket 1995;2:156) kan användas för klinisk bedömning.
- Vid arbetsmässiga problem eller andra skäl till närmare kartläggning bör man remittera till neuropsykolog.
- Om det föreligger sömnsvårigheter skall orsaken till dessa utredas närmare. Bl a är det viktigt att utreda förekomsten av konfusion och psykotiska genombrott (se avsnittet Psykotiska symtom).
- Plötslig försämring av mentalt status kan vara uttryck för en interkurrent sjukdom.

Icke-medikamentella åtgärder

Patientens omvårdnadsbehov kartläggs. Konfusionstendensen kan minska genom att patienten bor i en trygg och stimulerande miljö med fasta rutiner.

Läkemedelsbehandling

- Parkinsonpatienter med demens är känsliga för läkemedel och kräver ofta lägre doser och eventuellt färre preparat.
- Levodopa är det läkemedel som har bäst effekt på motoriska symtom och som därmed relativt sett ger minst psykiska biverkningar.
- Sömnmedel kan vara nödvändiga under en övergångsperiod.

Depression

Den genomsnittliga prevalensen av depression vid Parkinsons sjukdom anges till 43% (25-70%). Hälften av patienterna led av allvarlig depression (major depressive episode) och hälften av dystymi (tidigare kallad neurotisk depression). Anamnes och status vid diagnostik av depression hos parkinsonpatienter upptas på vanligt sätt. MADRS (Information från LäkeMedelsverket 1995;5:318-20) kan användas som ett hjälpmedel.

Många äldre patienter har obehandlad depression som ter sig atypisk. Äldre patienter somatiserar ofta och uttrycker pessimism över sin situation. Detta kan - felaktigt - tolkas som en adekvat reaktion. Agiterad depression förekommer.

Patienter som har djup depression med suicidaltankar eller psykotiska drag bör hänvisas till psykiater. Deprimerade patienter kan ha behov av stödsamtal hos läkare, kurator eller socialarbetare.

Behandling

- Parkinsonpatienterna är känsliga för antidepressiva medel och behöver oftast lägre doser.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) har en fördelaktig biverkningsprofil och är oftast effektiva. De kan kombineras med selegilin. MAO-A-hämmaren moklobemid bör inte kombineras med selegilin.

- Tricykliska antidepressiva (TCA) har av och till effekt på tremor. Den antikolinergika effekten kan utnyttjas för att inducera sömn och minska nattligt miktionsbehov. Detta gör att små doser av dessa preparat fortfarande är ett behandlingsalternativ. Dessa rekommendationer baseras på klinisk erfarenhet; systematiska undersökningar föreligger icke.
- Elektrokonvulsiv terapi (ECT) har prövats på parkinsonpatienter med depression. I vissa fall har man haft effekt på både de depressiva symtomen och de övergående motoriska symtomen.

Ångest

Lätta ångestsymtom är vanliga hos patienter med depression. Allvarliga ångestsymtom är inte vanligare vid Parkinsons sjukdom än hos andra patienter. Ångest kombinerad med depression behandlas med antidepressiva. Medan man väntar på den antidepressiva effekten kan bensodiazepiner under en begränsad period användas som symtomlindring.

Psykotiska symtom

Vanföreställningar, hallucinationer och delirium är exempel på läkemedelsutlösta psykotiska symtom vid Parkinsons sjukdom. Derealisering och depersonalisering förekommer också relativt ofta.

Behandling

- Reduktion av doserna av parkinsonmedel om möjligt. Speciellt bör man försöka minska kvälldosen.
- Dopaminagonister och selegilin bör utsättas om möjligt. Levodopa ger bäst lindring av parkinsonsymtomen och minst psykiska biverkningar.
- Några parkinsonpatienter har insikt avseende sina hallucinationer och upplever dem som icke skrämmande. I sådana fall är antipsykotiska läkemedel inte indicerade.
- Alla antipsykotiska medel med undantag av klozapin kan förstärka parkinsonsymtom. Klozapin har ofta god antipsykotisk effekt. Behandlingen med klozapin bör insättas av psykiatriker eller neurolog och kräver noggrann hematologisk kontroll pga risk för agranulocytos (cirka 1 av 200 behandlade).

Parkinsonismsymtom hos patienter som behandlas med neuroleptika

Neuroleptikainducerad parkinsonism kan kliniskt inte skiljas från Parkinsons sjukdom. Även små doser neuroleptika (t ex haloperidol 0,5-1,0 mg/dygn) kan ge uttalad parkinsonism särskilt hos äldre. Risken för tardiv dyskinesi är också större hos äldre. Neuroleptika bör därför ges med stor försiktighet till gamla personer. Depression skall helst behandlas med antidepressiva. Antipsykotiska medel bör inte användas som sömnmedel.

När parkinsonismbiverkningar uppträder hos psykiatriska patienter, bör dosreduktion vara den första åtgärden. Om detta inte är möjligt bör man byta till annat läkemedel, framför allt ett högdosneuroleptikum. Om detta inte har den önskade effekten kan man lägga till ett antikolinergt läkemedel (t ex orfenadrin, benzatropin eller biperiden). Dessa läkemedel bör bara förskrivas under en begränsad period. Seponeringsförsök bör alltid ske inom loppet av tre månader. Antikolinergika skall aldrig ges profylaktiskt. Eventuellt kan man pröva atypiska antipsykotika, t ex klozapin.

Icke-medikamentell stödbehandling vid parkinsonism

- Fysioterapi är viktig. Gruppträning leder till att koordination och kondition förbättras samtidigt som patienten får social stimulans. Musik och rytm förbättrar ofta motoriken. Individuell fysioterapi kan vara aktuellt bl a vid smärttillstånd sekundära till dystonier.
- Patienterna kan ha nytta av arbetsterapeut för bostadsanpassning och lämpliga hjälpmedel.
- Patienter med talsvårigheter och sväljningsbesvär bör hänvisas till logoped.
- Anhöriga bör ges information för att få större förståelse för patientens symtom och behov av hjälp.
- Patientföreningar kan ge patienten ett kontaktnät, bryta social isolering samt ge information om sjukdomen och olika behandlingsmöjligheter.

Behandling av andra somatiska symtom vid Parkinsons sjukdom

- *Obstipation* är vanlig vid Parkinsons sjukdom. Detta kan ha en negativ effekt på gastrointestinal motilitet och därmed på läkemedelsabsorption. Obstipation förebyggs med fysisk aktivitet och goda kostvanor. Volymexpanderande avföringsmedel är första val av läkemedelsbehandling. Om effekten av dessa inte är tillräckliga kan motorikstimulerande medel vara nödvändiga.
- *Dräglighet*, som är starkt socialt störande, kan med bra resultat behandlas med antikolinerga medel t ex skopolaminplåster. Man bör då vara uppmärksam på centralnervösa antikolinerga biverkningar.
- *Ortostatisk hypotension* kan förorsakas både av sjukdomen i sig och av behandlingen. Klinisk erfarenhet tyder på att bromokriptin har en mer uttalad ortostatisk effekt än andra antiparkinsonmedel och bör seponeras. Salttillskott kan prövas, eventuellt ventonusökande medel som dihydroergotamin, etilefrin och fludrokortison. Behandlingseffekten är oftast otillräcklig. Patienten bör rekommenderas fysisk aktivitet. Dekliva ödem och varicer bör behandlas.
- *Miktionsproblem* - frekvent miktionsbesvär ses ofta vid Parkinsons sjukdom. Inte sällan misstolkas symtomen hos män som prostatism. I oklara fall kan patienter med svåra symtom remitteras till urolog för utredning. Vätskerestriktion om kvällen kan hjälpa. 25-50 mg amitriptylin till natten kan reducera miktionssträngningar samtidigt som det ger en viss sedation. Antikolinerga biverkningar kan medföra problem.

Namnnyckel
Medel vid parkinsonism

Substansnamn	Preparatnamn
<i>Dopaminerga medel</i>	
Amantadin	Virofral
Bromokriptin	Pravidel
Kabergolin	Cabaser
Dopa + dekarboxylashämmare	Madopark Madopark Depot Madopark Quick Madopark Quick mite Sinemet 25/250 Sinemet 12,5/50 Sinemet 25/100 Sinemet 10/100 Sinemet Depot Sinemet Depot mite
Selegilin	Eldepryl Selegilin NM Pharma
<i>Antikolinerga medel</i>	
Bensatropin	Cogentin
Biperiden	Akineton
Metixen	Tremoquil
Orfenadrin	Disipal
Procyklidin	Kemadrin
Trihexyfenidyl	Pargitan Pargitan mite

Deltagarförteckning

Behandling av parkinsonism

Professor Jan Aasly

Nevrologisk avdelning Regionsykehuset i Trondheim, Trondheim

Docent Sten-Magnus Aquilonius

Neurokliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala

Professor Björn Beermann

Läkemedelsverket, Uppsala

Info sekr Christina Brandt

Läkemedelsverket, Uppsala

Kommunelege Karin Breckan

Rønvik Legesenter, Bodø

Avdelningsdirektør Kari Bremer

Statens legemiddelkontroll, Oslo

Overlege Espen Dietrichs

Nevrologisk avdeling Ullevål Sykehus, Oslo

Prosjektleder Jens Eskerud

Den norske lægeforening, Lysaker

Overlege Gaut Gadeholt

Statens legemiddelkontroll, Oslo

Professor Nils Erik Gilhus

Nevrologisk avdeling Haukeland sykehus, Bergen

Overlege Synnøve Grønn

Fyllingsdalen sykehjem, Fyllingsdalen

Chefsläkare Tomas Havland

Vårdcentralen, Strängnäs

Overlege Arnulf Hestnes

Nevrologisk avdeling Vestfold Sentralsykehus, Tønsberg

Overlege Henry Hirschberg

Nevrokirurgisk avdeling Rikshospitalet, Oslo

Docent Jan Hägglund

Medicinkliniken Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Docent Bo Johnels

Neurologdivisionen Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Overlege Jan Petter Larsen

Nevrologisk avdeling Sentralsykehuset i Rogaland, Stavanger

Professor Olle Lindvall

Neurologkliniken Universitetssjukhuset i Lund, Lund

Overlege Steinar Madsen

Statens legemiddelkontroll, Oslo

Professor Rolf Nyberg-Hansen

Nevrologisk avdeling Rikshospitalet, Oslo

Avdelningsoverlege Stein Opjordsmoen

Psykiatrisk avdeling A Ullevål sykehus, Oslo

Informationskonsulent Heidi Reinnel

Statens legemiddelkontroll, Oslo

Professor Ivar Reinvang

Psykosomatisk avdeling Rikshospitalet, Oslo

Dr Ingrid Trolin

Läkemedelsverket, Uppsala

Överläkare Görel Wachtmeister

Rehabiliteringskliniken Nyköpings lasarett, Nyköping

Bitr överläkare Elisabeth Waldenlind

Neurologiska kliniken Södersjukhuset, Stockholm

Seksjonsoverlege Steinar Vilming

Nevrologisk avdeling Ullevål sykehus, Oslo

Rådgiver Atle Wærsted

Statens legemiddelkontroll, Oslo