

Läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom

– Behandlingsrekommendation

Inledning

Dessa rekommendationer är baserade på ”Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom” utarbetade av SWEMODIS och publicerade i oktober 2007. SWEMODIS, Swedish Movement Disorder Society, är en yrkesorganisation för läkare intresserade av sjukdomar i basala ganglierna.

Definitioner, epidemiologi, prognos, patogenes, patologi, patofysiologi

Parkinsonism

Skador och sjukdomar som påverkar dopamin-nervcellernas funktion i de basala ganglierna ger upphov till karakteristiska symtom som bradykinesi (långsamma rörelser), muskulär rigiditet (stelhet), och tremor (skakningar). Varje lesion i dopaminsystemet, oavsett orsak eller mekanism, kan ge upphov till dessa symtom, vilka med ett samlingsnamn ofta kallas *parkinsonism* (något som liknar Parkinsons sjukdom, PS). Den vanligaste orsaken är PS, men parkinsonism förekommer också bland annat som neuroleptikabiverkan, vid cerebrovaskulär sjukdom eller atypisk parkinsonism (tidigare kallat parkinson plus-syndrom).

Parkinsons sjukdom (PS)

Parkinsons sjukdom är en progressiv neurodegenerativ sjukdom som ger upphov till en relativt typisk sjukdomsbild. Preliminär diagnos ställs kliniskt på sannolika grunder och förloppet måste följas innan klar diagnos kan fastställas. Felaktig diagnostik på 5–20 % förekommer.

Epidemiologi och prognos

Parkinsons sjukdom har en prevalens på 150–200 per 100 000 invånare. Prevalensen ökar med stigande ålder och är högst vid 75–80 år. Klinisk symtomdebut är vanligast mellan 50 och 70 års ålder och ovanlig före 30 års ålder. PS är något vanligare hos män än hos kvinnor. PS leder till en långsamt tilltagande funktionsnedsättning av varierande grad, men livslängden är bara något kortare än för genomsnittsbe-folkningen.

Patogenes, patologi och patofysiologi

Genetiskt orsakad PS kan misstänkas vid debut i yngre ålder eller vid familjär anhopning. I de flesta fall är dock orsaken till PS okänd. Man tror att det kan röra sig om en genetisk predisposition i kombination med olika miljöfaktorer. Bättre förståelse av patogenetiska mekanismer är viktig för att utveckla behandling som kan förebygga sjukdomen, bromsa sjukdomsutvecklingen eller reparera strukturella hjärnskador.

Sjukdomen karakteriseras av förlust av dopaminerga neuron i mitthjärnan – pars compacta av substantia nigra. Kvarvarande nervceller innehåller ofta Lewykroppar (inklusioner med alfasynuklein). Nervcellskroppar i substantia nigra bildar den nigrostriatala banan genom nervutskott till neostriatum (putamen och nucleus caudatus) och använder dopamin som transmittorsubstans. Sjukdomen orsakar sänkta halter av dopamin, speciellt i putamen. Andra neurotransmittorer och peptider är också påverkade i varierande grad.

Diagnostik och utredning

Initial diagnostik och utredning

Diagnostiken av PS är i huvudsak klinisk och ställs med hjälp av diagnoskriterier. Kardinalsymtomen är hypokinesi, tremor och rigiditet. Ett positivt svar på dopaminerg behandling är viktigt för diagnos. Diagnosen PS kan ställas först efter kunskap om förlopp och efter observation av behandlingseffekt och inte vid ett enda tillfälle. Diagnosen kan komma att behöva revideras vid avvikande förlopp. I tidigt sjukdomsskede är symtomen ofta intermittenta och svåra att tolka. De kan förvärras tillfälligt vid uttröttnings eller annan sjukdom. Därför kopplar ofta patienten symtomdebuten till sådan episod. Emellertid finns det goda grunder att tro att sjukdomen redan pågått flera år innan klinisk symtomdebut.

Specialistutredning

Varje patient bör komma till bedömning av neurolog/geriatriker väl förtrogen med PS. Inga enskilda undersökningar eller laboratorieprover kan entydigt

Tabell I.

Sammanfattning av typiska symtom/statusfynd
Unilateral symtomdebut
Hypokinesi/bradykinesi (förminskade och förlångsammade rörelser)
Vilotremor (tremor som finns när handen vilar i knäet eller hänger fritt vid gång och som försvinner då aktiva rörelser utförs med handen)
Rigiditet (otillräcklig muskulär agonist/antagonistrelaxation vid passiv rörelse, lika i hela rörelseomfånget)

fastställa PS. Flertalet undersökningar avser att utsluta andra tillstånd. Atypiska eller osäkra fall utreds med någon eller flera av följande undersökningar:

Följande tester kan användas för att styrka PS:

Två till tre månaders behandling med dopaminerga medel motsvarande 300–400 mg levodopa per dygn (högre doser kan krävas) bör ge en tydlig förbättring, mätt till exempel med Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Detta förfarande har högre prediktivt värde än ett akut endostest tidigt i förloppet, men ett akut levodopatest (150–250 mg fastande) eller apomorfintest (1,5–4,5 mg subkutan efter domperidon-premedicinering) kan påvisa medicineffekt. Testet kan vara falskt negativt tidigt i förloppet av PS. SPECT eller PET, med presynaptisk dopaminerg ligand, kan differentiera PS från essentiell tremor och neuroleptikainducerad parkinsonism, men kan inte skilja PS från atypisk parkinsonism.

Tabell II.

Kliniskt status	Statusfynd, till en början enstaka unilaterala och intermittenta, efterhand mer generella och konstanta
Allmän rörelseförmåga: mimik, blinkfrekvens, tal, hållning, alternerande rörelser (pronation/supination, fingertapping, fotstamp), skrivtest.	Generellt få och långsamma rörelser, hypomimi, nedsatt blinkfrekvens, hypofont tal, flekterad hållning, successivt tilltagande förlångsaming och upphakningar vid alternerande rörelser, mikrografi.
Uppresning från stol, gång: hastighet, medrörelser, steglängd, hållning.	Svårigheter att resa sig, igångsättningssvårigheter, långsam gång med korta hasande steg, nedsatta medrörelser, flexionshållning.
Tremoranalys i vila, med framsträckta armar och vid rörelse (finger-nästest).	Vilotremor frekvens 4–6 Hz (som minskar eller försvinner vid framsträckning av armar och vid finger-näs).
Muskeltonus.	Rigiditet med eller utan kugghjulsfenomen.
Balansfunktion: Romberg, ”pull-test” (balansprovokation).	Intakt Romberg och eventuellt nedsatta skyddsreflexer vid ”pull-test”.

Tabell III.

” Red flags”, faktorer som talar emot diagnos Parkinsons sjukdom
<ul style="list-style-type: none"> • Bristande svar på adekvat dopaminerg behandling • Snabb progress • Cerebellär påverkan • Tidig falltendens • Tidig ortostatism • Antecollis • Reflexstegring • Tidig inkontinens, impotens • Symmetrisk symtomdebut • Tidig demens • Kortikala bortfallssymtom: afasi, apraxi, neglekt, kortikal sensorisk defekt • Tidig hallucinos • Blandad dysartri (hypokinetisk, spastisk, cerebellär) • Dysfagi • Vertikal blickpares • Stridorös andning

nism. Defekt luktsinne är överrepresenterat vid PS.

Följande är exempel på tester som kan användas för att styrka differentialdiagnoser till PS:

Datortomografi för påvisande av strukturell lesion som hydrocefalus, infarkt eller tumör. MRI med riktad frågeställning för påvisande av småkärlssjukdom, atrofier och signalförändringar i basala ganglier, hjärnstam eller cerebellum som vid atypisk parkinsonism. PET med FDG kan vara till hjälp i differentialdiagnostiken mellan PS och atypisk parkinsonism. Likvordiagnostik används för att påvisa parenkymiska- och demensmarkörer (tau, fosfo-tau, neurofilament, beta-amyloid), som kan stödja misstanke på atypisk parkinsonism. Analys av alfa-synuklein i likvor är under utveckling. Test av kardiovaskulära autonoma reflexer (blodtrycksrespons vid tippstest, hjärtfrekvensvariabilitet vid djupandning) kan påvisa autonom dysfunktion, som brukar vara mest uttalad vid multipl systematrofi.

Associerade icke-motoriska symtom

Parkinsons sjukdom är i huvudsak en rörelsestörning, men sjukdomen medför många icke-motoriska symtom som på senare år uppmärksammats alltmer. De viktigaste av dessa beskrivs kort nedan.

Kognitiv svikt

Efter tio års sjukdom har kognitionen försämrats, ofta lindrigt, hos två tredjedelar av patienterna, medan demensutveckling ses hos cirka en tredjedel. Nedsatt kognition kan också orsakas av gravt rubbad sömnfunktion, samtidig depression eller dopaminerg underbehandling.

Konfusion

Vid PS och med stigande ålder reduceras ett flertal neurotransmittorer, inklusive acetylcholin. Kolinerg dysfunktion har sannolikt stor betydelse för uppkomsten av konfusion. Risken för konfusion ökar med sjukdomsprogress vid förekomst av annan somatisk sjukdom och föreligger med alla antiparkinsonmedel, särskilt antikolinergika.

Hallucination och psykos

Synhallucinationer är en vanlig biverkan vid behandling med samtliga antiparkinsonfarmaka och kan förekomma vid demens. Förekomsten av hallucinationer kan vara dosberoende och de är i princip reversibla. Vid behandlingsrefraktära eller spontana hallucinationer hos en patient med parkinsonism ska demens med Lewy-inklusionskroppar (DLB) misstänkas (se nedan). Psykos hos en patient med PS är nästan alltid läkemedelsorsakad.

Demens

Vid PS utvecklas demens inte under första året med sjukdomen. Kombinationen parkinsonism och demens leder till differentialdiagnostiska problem. Differentialdiagnoser vid parkinsonism och tidig demens är Alzheimers sjukdom (AD), progressiv supranukleär pares (PSP) och DLB. Den generella demensdefinitionen med varaktighet över sex månader och en nedsättning av den kognitiva funktionen, som leder till störning i den dagliga livsföringen, är viktigt att ha i åtanke i differentialdiagnostiskt hänseende. Symtomens debutordning är vägledande för diagnos. Prevalensen av demens vid PS varierar mycket i olika studier. Efter långvarig PS är cirka 30–40 % av patienterna dementa. En kumulativ prevalens på upp till 80 % har också rapporterats; variationen beror på bland annat vilka definitioner som använts. Orsaken till demens vid PS diskuteras. Amyloida plack och neurofibrillära nystan ses. Lewy-inklusionskroppar förekommer i riklig mängd vid PS, särskilt kortikalt, och frågan är om lokalisering och kvantitet av Lewy-inklusionskroppar är avgörande för utvecklingen mot PS med demens eller DLB. Om detta verkligen är två olika tillstånd är fortfarande oklart.

Depression

Depressiv symptomatologi förekommer under sjukdomsförloppet hos 70–90 % av patienter med PS och

minst 40–50 % kräver någon form av specifik behandlingsåtgärd. Depressiva besvär kan uppträda 2–3 år innan de motoriska störningarna vid PS noteras och missförstås sedan ofta av såväl patient som läkare med underbehandling som följd. Riskfaktorer är yngre ålder, akinetisk-rigid symtombild, tidiga fluktuationer och familjär förekomst av depression. Den depressiva symptomatologin kan förklaras av en reaktion på diagnos och konsekvens av sjukdom, men också vara ett led i parkinsonsjukdomen samt dess behandling. Fluktuationer inom motoriska, limbiska och frontotemporala nätverk kan ge återkommande korta (minuter–timmar) episoder av depressivt tankeinnehåll som korrelerar med ”off”-tillstånd, då patienten är både motoriskt och psykomotoriskt hämmad. Patienten kan uppleva ”fullständig hopplöshet” som sedan viker i ”on”-fas. Endast cirka 10 % har en klinisk bild som fyller DSM III–IV-kriterier för djup depression.

Ångest och panikattacker

Ångestsymtom uppträder hos 25–40 % av patienterna. Ångest kan vara alltifrån ångslan och oro till fruktan och panik. Vanligen ses tecken på autonom överaktivitet (till exempel andnöd, hjärtklappning, svettning, yrsel och illamående) och muskulär anspänning (till exempel tremor, rastlöshet, värk och trötthet). Mycket talar för att ångesten hos patienter med PS inte enbart är en psykologisk reaktion på sjukdomstillståndet utan mera en följd av den underliggande sjukdomen.

Sömnrubbingar

Sömnstörningar är vanligare vid PS än i jämförbara kontrollgrupper. Olika undersökningar talar för en prevalens på mellan 60 och 98 %. Sömnrubbingen kan vara direkt parkinsonrelaterad, åldersrelaterad, del av depression eller läkemedelsbiverkan. Till de vanligare sömnproblemen hör REM-sleep behaviour disorder, insomni, mardrömmar, snarkningar, restless legs. Trötthet under dagen är vanligare än i kontrollpopulationer och förstärks av flertalet antiparkinsonläkemedel. Plötsligt insomnande förekommer och förstärks av antiparkinsonläkemedel, framför allt dopaminagonister. Dessa fenomen bidrar till en ökad risk för att somna vid ratten under bilfärd.

Autonom dysfunktion

Ortostatisk hypotension

Ortostatiskt blodtrycksfall kan uppstå vid olika tidpunkter på dygnet och i olika situationer och fångas inte alltid med ett enstaka ortostatiskt prov. Ortostatism kan vara en del av grundsjukdomen men också förvärras av hypovolemi och läkemedel. Ett systoliskt blodtrycksfall > 30 mm Hg och ett diastoliskt blodtrycksfall > 15 mm Hg i samband med lägesändring, från liggande till stående och efter tre minuter i stående, tyder på en allvarlig autonom dysfunktion. Förekommer sådan tidigt i sjukdomen kan detta vara tecken på multipel systematrofi.

Urogenital autonom dysfunktion

Till följd av grundsjukdomen ses detrusorhyperreflexi och nedsatt bäckenbottenrelaxation i anslutning till miktions. Detta kan medföra inkontinens och risk för urinvägsinfektioner vid residualurin. Imperativa trängningar under dygnet kan vara normalt, men om långsam tömning eller ofullständig tömning förekommer är det patologiskt. Ökad urinproduktion nattetid är ett vanligt fenomen. Impotens är vanligt.

Värmereglering/Svettningar

Svettningar är ett vanligt symptom vid avancerad sjukdom och kan vara kopplat till motoriska fluktuationer.

Dysfagi, salivering

Svalgmuskulaturen är som alla andra muskler dopaminberoende för optimal koordination och funktion. Minskad sväljfrekvens kan leda till salivansamling. Påtagliga sväljningssvårigheter är i regel ett sent symptom vid PS.

Obstipation

Parkinsonpatienter har ökad frekvens av obstipation. Den är sannolikt uttryck för en kombination av faktorer som nedsatt allmän rörlighet och reducerat vätskeintag, som leder till uttorkning av tarminnehållet. Grundsjukdomen, med påverkan på det autonoma nervsystemet, medverkar också till nedsatt tarmmotilitet och längre intervall mellan avföringar. Antikolinergika och vissa andra läkemedel kan bidra.

Det dopaminerga dysregleringssyndromet

Det dopaminerga dysregleringssyndromet är ovanligt men medför socialt mycket avvikande symptom som kompulsivt beteende (köp- och spelberoende), hypomani, punding och hypersexualitet. Syndromet är relaterat till eskalerande intag av dopaminerga medel.

Läkemedel och läkemedelsbehandling vid Parkinsons sjukdom**Levodopa**

Levodopa är fortfarande det mest effektiva läkemedlet mot PS (Evidensgrad 1a, Rekommendation A). Levodopa påverkar inte sjukdomsprogressen men bidrar till utveckling av terapikomplikationer, särskilt dyskinesier. Det anses klart att behandling med levodopa ökar den förväntade livslängden hos patienter, sannolikt genom att följdillstånd till PS kan undvikas. Förutom tabletter och kapslar med levodopa/dekarboxylashämmare finns det två depotvarianter

(Madopark Depot, Sinemet Depot samt generika Levodopa/Carbidopa Depot). Dessa används huvudsakligen för att åstadkomma längre effekt nattetid. Därutöver finns det löslig levodopa (Madopark Quick). De lösliga tabletterna har, när de intas upplösta i vätska, en kortare anslagstid men en snarlik verkningstid. De används som vid behovsterapi och för att åstadkomma en snabb effekt på morgonen eller under natten.

Levodopabehandlingen påbörjas vanligen med 50 mg per dos och dosen höjs sedan långsamt till lägsta effektiva dos. I tidiga sjukdomsstadier ligger denna vanligen mellan 300 och 400 mg per dag och fördelas på 3–4 dagsdoser. Längre tids terapi med levodopa i hög dos leder ofta till dyskinesier och fluktuationer. Levodopas vanligaste biverkningar är illamående och ortostatisk hypotension. Förutom dyskinesier och fluktuationer är psykiska biverkningar det största problemet vid behandling av avancerad sjukdom, framför allt hallucinationer, paranoia och andra psykotiska reaktioner.

Terapi med pump: levodopa/karbidopa-gel

Ett alternativ är att infundera levodopa i gelform duodenalt/jejunalt via PEG och med bärbar pump. Detta kan övervägas hos patienter i sjukdomens komplikationsfas, vilka har motoriska fluktuationer med dyskinesier trots optimerad peroral terapi (Evidensgrad 2a-c, Rekommendation B).

Dopaminagonister

Dopaminagonister stimulerar dopaminreceptorerna direkt. Dessa preparat har i allmänhet inte lika stark antiparkinsonseffekt som levodopa. Dopaminagonisterna har effekt i monoterapi. Risken för dyskinesier är mindre om man börjar behandlingen med en dopaminagonist än med levodopa (Evidensgrad 1a, Rekommendation A).

De olika dopaminagonisterna har likartad antiparkinsonseffekt. En viktig skillnad mellan preparaten är den biologiska halveringstiden. En annan skillnad gäller kemisk struktur – en del har ergotstruktur, andra non-ergotstruktur – och detta har betydelse för biverkningsbilden. Rotigotin tillförs med plåster som appliceras på huden. Apomorfin ges som subkutan injektion eller infusion. Övriga agonister ges peroralt.

Alla dopaminagonister har liknande biverkningsrisker: illamående, ortostatisk hypotension, yrsel,

Tabell IV.

Preparat	Försäljningsnamn	t _{1/2} (h)	Typ
apomorfin	Apo-go Pen	0,5	non-ergot
	Apomorfin ATL	Infusion	non-ergot
bromokriptin	Pravidel	6	ergot
kabergolin	Cabaser	68–112	ergot
pramipexol	Sifrol	8–12	non-ergot
ropinirol	Requip	6	non-ergot
rotigotin	Neupro	perkutan administration	non-ergot

psykotiska symtom och perifera ödem. Dessa biverkningar är vanligare än vid levodopabehandling, särskilt hos äldre. Om uttalade biverkningar uppträder kan det vara meningsfullt att pröva en agonist med annan struktur (non-ergot/ergot). Under de senaste åren har två särskilda säkerhetsaspekter vid terapi med dopaminagonist diskuterats: trötthet och fibros, framför allt hjärtklaffibros.

Fibros

Kabergolin kan orsaka hjärtklaffibros. Läkemedelsverket rekommenderar följande:

- Indikationen för behandling med kabergolin inskränks till att endast vara ett alternativ när behandling med andra parkinsonläkemedel inte har effekt eller när patienten inte tolererar dessa.
- Kabergolin ska inte användas om patienten har hjärt- eller lungproblem, inklusive skada på hjärtklaffarna.
- En hjärtutredning som innefattar ekokardiografi av hjärtat ska utföras före start av behandlingen och regelbundet därefter.
- Behandlingen ska avbrytas om skada på hjärtklaffarna upptäcks.

Terapi med penna/pump: Apomorfin

Apomorfin har en antiparkinsonseffekt som är jämförbar med levodopa (Evidensgrad 1b, Rekommendation A). Apomorfin ges som subkutana injektioner med penna (Apo-go Pen, 10 mg/mL) eller med pump. Effekten kommer inom 5–10 minuter efter subkutan injektion, som med fördel används för att överbrygga snabbt påkomna dosglapp. Apomorfininfusion används hos patienter med mer komplicerade fluktuationer, till exempel ”on-off”-symtomatologi eller bifasiska dyskinesier. De vanligaste biverkningarna är lokal irritation (noduli) i huden där apomorfin injiceras/infunderas och psykiska symtom (Evidensgrad 1c, Rekommendation A).

COMT-hämmare

Det finns två COMT-hämmare på marknaden, entakapon (som tas tillsammans med varje levodopa-dos) och tolkapon (som doseras tre gånger dagligen). Dessa bromsar metabolismen av levodopa och dopamin och förlänger därigenom effekten med 10–30 %. Fluktuationer minskar och tid i ”off” reduceras (evidensgrad 1a, rekommendation A). En fast kombination av levodopa, karbidopa och entakapon finns på marknaden och kan ge en praktisk fördel genom färre tabletter. Vid behandling med tolkapon måste transaminaser regelbundet kontrolleras (se FASS). Förskrivning av tolkapon och kontroller skall ske av läkare som har erfarenhet av behandling av avancerad PS.

Vanliga biverkningar av COMT-hämmare är diarré (något vanligare med tolkapon än entakapon), men även förstoppning förekommer, därtill illamående, trötthet, hallucinationer och ortostatisk hypotension. Entakapon och tolkapon färgar urin och svett gula.

MAO-B-hämmare

MAO-B-hämmare bromsar nedbrytningen av dopa-

min. De har en viss egen symtomlindrande effekt och kan därför användas i monoterapi. Hos patienter med fluktuationer uppnås en minskning av dessa vid kombination med levodopa (rasagilin: Evidensgrad 1a, Rekommendation A, i övrigt ej studerat).

Två läkemedel finns: rasagilin (1 mg/d) och selegilin (5–10 mg/d) som båda kan ges en gång dagligen. Vanliga biverkningar av MAO-B-hämning är oftast förstärkning av annan dopaminergibehandling med illamående, ortostatisk hypotension och konfusion/hallucinos. Under metabolismen av selegilin uppstår amfetaminprodukter som kan ge biverkningar, framför allt avseende blodtryck, puls och psykiska symtom. Rasagilin har inte dessa nedbrytningsprodukter och därför sannolikt inte dessa biverkningar.

NMDA-antagonister

Amantadin finns tillgängligt som apoteksberedning (amantadin hydroklorid ATL, kapslar 50 mg) och som licensförskrivning (Symmetrel, kapslar 100 mg). Amantadin har en viss antiparkinsonseffekt, både i monoterapi och i kombination med andra parkinsonläkemedel. Amantadin reducerar också levodopaassocierade dyskinesier och används idag framför allt som antidyskinetikum. Doseringen varierar mellan 100 och 300 mg/d. Amantadin elimineras till 90 % renalt, varför försiktighet bör iaktas vid nedsatt njurfunktion. Vanliga biverkningar är konfusion och psykos hos äldre, bensvullnad och livedo reticularis det vill säga vidgade, ibland ömmande ytliga kapillärer, framför allt på benen (Evidensgrad 2b, Rekommendation B).

Antikolinergika

Antikolinergika (Akineton, Pargitan, Pargitan Mite) tillhör de äldsta antiparkinsonmedicinerna. De kan ha värdefulla effekter, framför allt hos patienter med tremordominant symtomatologi eller dystoni. På grund av risken för perifera och centrala biverkningar är användbarheten begränsad till de tillstånd då annan terapi inte gett godtagbar effekt. På grund av den ökade risken för psykiska biverkningar (framför allt konfusion), men även muntorrhet, ackommodationsstörning och urinretention ska man vara försiktig med antikolinergika till äldre patienter (antikolinergika vid tremorbehandling Evidensgrad 2b, Rekommendation B).

Vanliga interaktioner

Olämpliga kombinationer och kombinationer som ofta kräver stora dosjusteringar vid samtidig behandling med levodopa/dopaminagonister:

Neuroleptika: Abilify, Buronil, Cisordinol, Escos, Fluanxol, Haldol, Hibernal, Nozinan, Risperdal, Squalone, Stemetil, Trilafon, Truxal, Zeldox, Zyprexa.

Leponex och Seroquel kan användas; de medför liten risk för försämring av parkinsonsymtomen.

Övriga medel med antidopaminerga effekter: Aldomet, Primperan, Propavan.

Medel som ger sämre upptag eller annan minskad levodopaeffekt:

Gäller framför allt vid regelbundet bruk. Information till patienten är viktig men det finns inga generella kontraindikationer.

Antacida: Gaviscon, Novaluzid taget under lång tid.

Pyridoxin: I hög dos men sannolikt av mindre betydelse vid levodopabehandling.

Järn: All peroral järnmedicinering ger sämre levodopaeffekt.

Kolinesterashämmare: Aricept, Exelon, Reminyl. Kan ge parkinsonism hos patienter som inte har pågående antiparkinsonmedicinering, men med pågående dopaminerg behandling är risken lägre.

Medel som ger förstärkta effekter i kombination med levodopa/dopaminagonister:

Benign prostatahyperplasi: Alfadil, Hytrinex, Sinalfa, Xatral. Ger kraftig blodtryckssänkning.

Speciella interaktioner:

Requip: Ger en något ökad blödningsbenägenhet som vid hög dos kan påverka exempelvis kirurgiska ingrepp och som bör beaktas vid samtidig medicinering med ASA eller andra trombocythämmare. Östrogen påverkar ropinirols metabolism och ger högre koncentration av ropinirol, vilket kan ses under menstruationscykeln respektive vid substitution. Ciprofloxacin och motsvarande kinoloner kan ge ökad effekt av ropinirol.

Pravidel, Cabaser: Erytromycin ökar effekten av Pravidel och eventuellt även av Cabaser.

Eldepryl, Selegilin, Azilect: Ska inte kombineras med opiater, till exempel Petidin, MAO-A-hämmare (Aurorix) och metyldopa (Aldomet).

Ciprofloxacin och motsvarande kinoloner kan ge ökad effekt av rasagilin. Försiktighet vid samtidig förskrivning av alla MAO-B-hämmare och antidepressiva av alla typer (tricykliska, SSRI, främst Fontex och Fevarin, samt SNRI), men selegilin och citalopram är studerat och ger inte interaktioner.

Medicinering i samband med elektiv kirurgi

Några helt generella råd kan inte ges och hänsyn behöver tas till såväl operationsindikation som typ av narkos och förväntat tillstånd efter operation. Diskussion med narkosläkare, operatör, respektive behandlande läkare rekommenderas.

Löslig levodopa kan ges via sond till patienter som inte kan svälja eller löst Madopark Quick under tungan i små portioner.

De flesta inhalationsnarkosmedel potentierar antiparkinsonmedel med risk för kraftigare effekter postoperativt. Neuroleptanalgesi kan framkalla akinesi samt konfusion eller hallucinos i samverkan med dopaminerga medel.

Var uppmärksam på interaktioner (se ovan).

Behandling av motoriska symtom

Terapi i tidig fas

Bakgrund

All behandling vid PS är symtomlindrande. Kausal terapi eller bromsande behandling saknas men tidigt insatt terapi, oavsett farmakologisk klass, är sannolikt gynnsam för symtomutveckling och livslängd.

Levodopa är det läkemedel som är mest effektivt mot de motoriska symtomen, men alternativ behandling med dopaminagonist kan fördröja utvecklingen av hyperkinesier (överörlighet). Tre till fyra doser reguljär beredning av levodopa är oftast lämpligt dagtid, eventuellt med ett depotpreparat till natten i syfte att undvika underdosering nattetid. Man brukar rekommendera en viss försiktighet med levodopadoserna, särskilt som en alltför snabb upptrappning av dosen och höga dosnivåer kan inducera överörlighet. Har en gång överörlighet uppkommit genom för kraftig dopaminstimulering, brukar patientens behandlingseffekt inte längre förbli stabil, parkinsonism uppträder allt oftare under dagen med varierande svar på de successiva läkemedelsdoserna, så kallade fluktuationer. Efter några år minskar det terapeutiska fönstret mellan över- och underdos och symtomen kan under dagen komma att svänga mellan perioder av överörlighet och perioder med akinesi, tremor, dystonibesvär, gångstörning och balansosäkerhet, det så kallade ”on-off”-syndromet. Behandlingen bör inriktas mot att åstadkomma besvärsfrihet och samtidigt förhindra eller fördröja utvecklingen av överörlighet och ”on-off”-syndrom.

Terapiråd – ung patient

Diagnostik och terapistart av mycket unga patienter med misstänkt PS bör ske av läkare med speciell förtrogenhet med denna grupp av patienter. Det har visats att den diagnostiska säkerheten är väsentligt högre för en specialist jämfört med en allmänpraktiker. Detta gäller alla former av parkinsonism, men skillnaden är viktigast att beakta för unga. Felaktig diagnos ger upphov till felaktig medicinering och fördröjd handläggning med möjligt ogynnsamt förlopp. Är symtomen lindriga kan förstahandsmedlet vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller levodopa i låg dos. Det finns inte några jämförande studier som entydigt talar för ett visst förstahandsmedel. Valet av behandling styrs av att åstadkomma god symtomlindring, dagens föreställning om eventuella ogynnsamma neuronala komensationer i presymtomatisk fas, eventuell fördröjd uppkomst av hyperkinesier (genom val av dopaminagonister eller MAO-B-hämmare), biverkningspanorama, tolerans och grad av symtomlindrande effekt. Därutöver spelar förskrivningsmöjligheterna, det vill säga subventioneringen, roll.

Hypokinesi är vanligen det mest funktionsnedsättande symtomet. När funktionsstörning som förorsakas av hypokinesi (till exempel nedsatt finmotorik i handen, bristande medrörelser av armen, korta steg)

går i regress, indikerar detta en lämplig första medicineringsnivå. Tremor kan då fortfarande kvarstå i viss mån, men dessa besvär minskar erfarenhetsmässigt med tiden även om behandlingen inte ändras. Är tremor mycket besvärande kan ökning eller tillägg av dopaminagonist eller någon gång antikolinerga preparat (till exempel T. Pargitan Mite 1–2 × 3) prövas.

Dopaminagonist kan vara att föredra vid kvarstående dystoni.

Var uppmärksam på förekomst av kognitiva problem (depression, oföretagsamhet) som kan kräva annan behandling.

Förekommer symtomfluktuationer bör dygnsdosen levodopa fördelas på fler doseringstillfällen. Tillägg av COMT- eller MAO-B-hämmare, entakapon (Comtess, Stalevo), tolkapon (Tasmar), selegilin (Eldepryl, Selegelin), rasagilin (Azilect) eller dopaminagonist i låg dos pramipexol (Sifrol 1–2 mg/dag) eller ropinirol (Requip 3–12 mg/d) kan prövas. Upp-

muntra till fysisk träning och till antistressteknik.

Vid dosglapp/fluktuationer under levodopabehandling kan tillägg av COMT-I och MAO-B-hämmare (rasagilin) eller tillägg av dopaminagonist prövas (Evidensgrad 1a, Rekommendationsgrad A). Vid otillräcklig effekt av behandling med endast dopaminagonist kan tillägg med levodopa prövas. Tillägg av MAO-B till dopaminagonist är inte studerat.

Om otillräcklig symtomlindring vad avser parkinsonismen, pröva högre levodopa-/dopaminagonist-dos. Tillägg av NMDA-antagonisten amantadin kan minska behovet av dopaminerg medicinering och minskar redan etablerade fluktuationer (Evidensgrad 1c, Rekommendationsgrad A); dock är långtidseffekterna ej dokumenterade.

Terapiråd – medelålders patient

Redan lindriga symtom är motiverade att behandla. Upprepade studier har gjort sannolikt att dröjsmål med behandling ger sämre prognos. Förstahands-

Tabell V.

Förslag till behandlingsstart ung patient		
Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	
Alternativ	Alternativ	Alternativ
Start med MAO-B-hämmare:	Start med dopaminagonist:	Start med levodopa:
Selegilin, 5–10 mg/dag, med tillägg av levodopa eller dopaminagonist när så krävs för mer effektiv symtomlindring. Rasagilin 1 mg/dag.	Pramipexol, 1–2 mg/dag eller ropinirol 3–12 mg/dag, upptrappning enligt FASS. Kan fördröja uppkomsten av hyperkinesier men har lägre symtomlindrande effekt och större risk för biverkningar (illamående, trötthet, benödem, psykisk påverkan) än levodopa. Flera preparat kan behöva prövas. Dostitrera försiktigt. Utvärdera effekten – tillräcklig symtomlindring för patienten?	Starta med 50 mg på morgonen och öka var tredje dag med tillägg av 50 mg tills dosen 100 mg × 3–4 har uppnåtts. Utvärdera effekten efter 2–3 månader. Fortsatt upptitrering av doserna bör ske med försiktighet pga. risk för dyskinesier.

Tabell VI.

Förslag till behandlingsstart – medelålders patient		
Vid föga funktionshämmande symtom	Vid funktionshämmande symtom	
Alternativ	Alternativ	Alternativ
Start med MAO-B-hämmare:	Start med levodopa:	Start med dopaminagonist:
Selegilin 5–10 mg/dag, Rasagilin 1 mg/dag.	Fördela dygnsdosen levodopa över 3–5 tillfällen. Undvik doser högre än 500 mg levodopa/dag; risk för hyperkinesier och psykisk påverkan. Vid intolerans (illamående, ortostatism), sänk takten i dosupptrappningen.	Pramipexol 1–2 mg/dag, eller ropinirol 3–12 mg/dag, upptrappning enligt FASS. Vid intolerans (illamående, ortostatism), sänk takten i dosupptrappningen eller byt preparat.
	Tillägg av dopaminagonist prövas om man inte uppnår tillräcklig symtomreduktion med levodopa. Levodopadosen kan då ofta sänkas något.	Tillägg av levodopa prövas vid otillräcklig symtomreduktion med dopaminagonist.

medlet kan vara en MAO-B-hämmare, levodopa i låg dos med 3–4 doser per dygn, eller alternativt en dopaminagonist. Hypokinesi är vanligen det mest handikappande symtomet.

Vid samtliga tillstånd gäller att uppmuntra till fysisk träning, till användning av antistressteknik samt att undersöka eventuellt hjälpmedelsbehov.

Terapiråd – geriatrisk patient

Problem vid diagnostik och behandling kan uppstå hos en äldre person med stela leder, senil tremor, avtagande minnesfunktioner med mera. Även hos äldre patienter har läkemedel mot PS god effekt under förutsättning att man beaktar de ökade riskerna för biverkningar.

Hypokinesirelaterade symtom är de mest funktionshindrande även om tremor kan vara iögonfallande. God rörelseförmåga kan vara helt avgörande för möjligheten till en oberoende livsföring, särskilt påtagligt för den äldre patienten. Av alla tillgängliga läkemedel mot PS har levodopa störst möjlighet att reducera hypokinesi, med mindre risk för biverkningar än övriga farmaka. Behandlingen i tidig fas hos en

Tabell VII.

Behandlingsförslag: Begynnande dosglapp			
Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
Vid dosering kring 500 mg eller mer, fördela dygnsdosen levodopa över flera medicineringstillfällen. Om under 500 mg vid behov ökas dygnsdosen upp till cirka 500 mg.	Lägg till COMT-hämmare och/eller MAO-B-hämmare. Risk för ortostatism och psykisk påverkan. Vid cirka 400 mg levodopa/dygn sällan behov för dosreduktion, men vid 600–800 mg/dygn ofta behov av sänkning för att undvika hyperkinesier/överdoseringssymtom.	Tillägg eller dosökning av dopaminagonist kan prövas. Levodopadosen bör då samtidigt sänkas för att undvika hyperkinesier och andra överdoseringssymtom. Intermittent apomorfininjektion vid behov.	Vid återkomst av parkinsonism (underdoseringssymtom) nattetid. Pröva tillägg av depot levodopapreparat till natten, 100–200 mg, eller lägg till COMT-hämmare. En långverkande enskild dos av dopaminagonist kan också vara effektivt.

Tabell VIII.

Behandlingsförslag: ”On-off”-syndrom			
Alternativ	Alternativ	Alternativ	Alternativ
		<i>Vid uttalade motoriska ”on-off”-problem</i>	<i>Vid mer betydande förekomst av hyperkinesier</i>
Fördela levodopadoserna till varannan timme under dagen. Ge stödmedicinering till eller under natten vid behov.	Ge tillägg av nedbrytningshämmare (entakapon, tolkapon, rasagilin). Selegilin har ökad biverkningsrisk vid avancerad sjukdom och är svårt att använda/tolerera.	Pröva vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som ”räddningsmedicinering”.	Uteslut överdosering. Tillägg av amantadin kan övervägas om ordinarie medicinering inte kan sänkas. Amantadin ökar dock risken för hallucinos.
<i>Vid frånvaro av kognitiva problem:</i>		<i>Vid kognitiva problem:</i>	
Pröva att minska levodopadosen och öka dopaminagonistdosen. Agonistdoserna kan behöva fördelas över dygnet.		Minska medicineringen (agonister, nedbrytningshämmare). Sätt ut preparat med antikolinerg effekt.	

äldre patient med hypokinesi bör därför vara monoterapi med levodopa. Man kan starta med en låg dos levodopa, 50 mg × 1, som sedan successivt ökas till 3–4 gånger dagligen, varefter de enskilda doserna ökas till cirka 100 mg. Dosökningen får inte vara vare sig för snabb eller för långsam. Är den för snabb ökar risken för biverkningar och är den för långsam kan det vara svårt att se en eventuell positiv effekt. På en dygnsdos av cirka 300 mg efter cirka två månaders upptrappning ses ofta en god effekt på parkinsonsymtomen. Vid otillräcklig effekt på hypokinesisyntom utan besvärande biverkningar kan levodopadosen ökas, hos den äldre patienten dock sällan över 600 mg/dygn. I ett senare stadium med fluktuationer får ställning tas till kombination med andra antiparkinsonmedel.

Den största risken för biverkningar hos äldre är konfusion, även om risken är mindre för levodopa än för andra antiparkinsonmedel. Hos en vulnerabel patient kan konfusion uppträda redan vid en låg dos. En patient med avtagande minnesfunktioner är i riskzonen. Hallucinationer kan vara biverkan av levodopa och kan vara reversibla efter dosjusteringar. Levodopa kan orsaka, eller accentuera en befintlig benägenhet

för, blodtrycksfall i stående som kan komma genast eller efter flera minuter.

Terapi vid begynnande symtomfluktuation ("dosglapp")

Symtomfluktuationer innebär att parkinsonsymtomen återkommer periodvis under dygnet, så kallade dosglapp (engelsk terminologi "wearing off"). Tillfälliga extradoser av snabbblösligt levodopapreparat (T. Madopark Quick Mite 25–50 mg) kan prövas för att motverka underdoseringssymtomen när dessa uppträder. Patienten bör dock uppmanas vara restriktiv med extradoser för att undvika motoriska eller psykiska överdoseringssymtom.

Insatser av sjukgymnastik eller arbetsterapi bör ske vid ergonomiska problem på arbetsplatsen eller i hemmet.

Terapi vid snabb motorisk fluktuation ("On-off"-syndrom)

Vid mer uttalad parkinsonism krävs vanligen behandling med levodopa. Vissa patienter utvecklar efter ett antal år snabba symtomfluktuationer till följd av levodopas ogynnsamma farmakokinetik och försenad tömning av magsäcken. Samtidigt ökar risken för överdoseringsproblem, till exempel kraftiga hyperkinesier, psykisk påverkan, sömnstörning och problem från autonoma nervsystemet (ortostatism, överaktiv blåsa). Följande åtgärder kan motverka problemen (se Tabell VIII).

Terapi vid kvarvarande symtom

Behandlingen bör inrikta sig på funktionshinder som stör arbete, ADL-funktioner eller sömn. Man bör diskutera med patient och anhöriga vad som utgör problemet.

Dystoni

Med dystoni menas en ihållande kontraktion av en eller flera muskelgrupper. Dystonin är ofta smärtsamt och kan vara ett tidigt symtom vid PS eller förekomma under medicinvilan nattetid. Den svarar oftast väl på dopaminerg behandling. I senare faser av sjuk-

domen kan dystoni provoceras av levodopabehandling. Fenomenet "on-dystoni" är mer ovanligt vid behandling med dopaminagonist. Om smärtsamma dystonier förekommer kan injektion av botulinumtoxin i de dystona musklerna vara effektivt (Evidensgrad 4, Rekommendation C). Apomorfinbehandling eller DBS kan övervägas (för apomorfin Evidensgrad 2c och rekommendation B; för DBS GPI Evidensgrad 1b, Rekommendation A).

Gångsvårigheter, "freezing of gait" och balansosäkerhet
Fenomenet är vanligt i senare fas av sjukdomen och då oftast som "off"-fenomen under dosglapp, inte sällan strax efter intagen medicindos. Symtomet är ofta kopplat till vissa situationer, till exempel passage genom dörröppningar. Här kan fraktionering eller övergång till mer snabbverkande, vattenlöslig levodopa eller tillägg av apomorfinpenna övervägas. Sjukgymnaster kan ofta identifiera visuella och ibland auditiva "trick" som kan vara effektiva för att komma ur "freezing" och som kan reducera medicinbehovet (Evidensgrad 1b, Rekommendation A). Arbetsterapeuter kan i hemmet och på arbetet också identifiera situationer som ibland ger upphov till "freezing" och som kan åtgärdas med enkla medel, till exempel handtag och markering med linjer på golvet.

Terapi vid komplicerade motoriska fluktuationer
Fluktuationer kan anta många olika former och kan behöva analyseras noggrant med skattningsschema som ifylls varje timme för att mönster skall kunna identifieras. Ett flertal ovanliga symtom kan förekomma och är ibland uttryck för andra sjukdomar, och i vissa fall konsekvens av en kombination av olika faktorer och olämplig medicinering. Remiss bör avgå till specialiserade enheter för rörelsesjukdomar, vanligen på universitetssjukhusen, för bedömning och ställningstagande till justering/optimering av peroral terapi, omläggning till mer avancerade behandlingar med duodenal levodopabehandling alternativt subkutan infusion av apomorfin, eller DBS.

Tabell IX. Tremor.

Intermittent tremor	Permanent tremor men intermittent funktionsstörning	Svår funktionsstörning
Betablockad (propranolol/atenolol), bensodiazepin (Evidensgrad 2b, Rekommendation B).	Dopaminagonist, ev. intermittent apomorfininjektion, antikolinergika (Evidensgrad 2b, Rekommendation B).	Intermittent apomorfininjektion, DBS (Evidensgrad 1a, Rekommendation A).

Tabell X. Hypokinesi/rigiditet.

Intermittenta symtom	Frekventa symtom med intermittent funktionsstörning	Svår intermittent funktionsstörning
Pröva vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicin".	Pröva vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som "räddningsmedicin". Ge tillägg av nedbrytningshämmare (entakapon, tolkapon, rasagilin). Lägg till dopaminagonist.	Öka doseringen. Remiss till specialistklinik för ställningstagande till apomorfininfusion, DBS eller duodenalt levodopa.

OBS Viktigt att remittering sker innan patienten förlorat arbetsförmåga/ADL-förmåga.

Behandlingssvikt och palliativ vård

Vid avancerad sjukdom kan en del patienter förefalla att inte längre ha någon effekt av antiparkinsonbehandlingen, utan är gravt hypokinetiska, med en viss fluktuation i symtomatologin och med psykiska symtom som oro och konfusion. För denna grupp patienter kan det trots allt finnas ett visst utrymme att fortsätta med levodopa och i stället sätta ut eller minska dosen av andra antiparkinsonläkemedel och andra läkemedel, vilka kan bidra till de psykiska symtomen. Inte minst för denna grupp patienter är det viktigt att beakta att tillstötande annan sjukdom, inte sällan en infektion, temporärt kan accentuera parkinsonsymtomen. En gravt sjuk parkinsonpatient har begränsad möjlighet att själv påverka sitt tillstånd och är därför i det närmaste helt beroende av den vård och den stimulans omgivningen ger.

Framtida behandlingar vid Parkinsons sjukdom

Det finns idag ingen evidens för att någon farmakologisk behandling kan skydda kvarvarande nervceller (begreppet neuroprotektion) eller evidens för att ett ingrepp kan återskapa degenererade strukturer (begreppet neurorestoration) vid PS, men bägge begreppen har påvisats i experimentella studier. Försök pågår att ta framgångsrika experimentella metoder till kliniska prövningar med syfte att etablera klinisk evidens. En viktig begränsade faktor är att de metoder som påvisat effekt i djurförsök baseras på cellanalyser, vilket inte är möjligt i den levande mänskliga hjärnan.

Neurokirurgi

Neurokirurgisk behandling kan komma i fråga när medicinsk behandling inte ger tillfredsställande funktionellt resultat. Sedan mitten av 1990-talet har tidigare lesionella neurokirurgiska tekniker i stort sett helt ersatts av högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (Deep Brain Stimulation, DBS).

DBS-tekniken innebär att permanenta elektroder (1,27 mm i diameter) implanteras stereotaktiskt med hög precision i basalganglieområdet och ansluts till programmerbar impulsgivare (neuropacemaker). De anatomiska målpunkterna i hjärnan är ventrolaterala thalamus (VIM), nucl. subthalamicus (STN) och globus pallidus (GPi). I likhet med farmakologisk behandling är den neurokirurgiska behandlingen symtomatisk och målet är att förbättra patientens funktionstillstånd till en högre grad av oberoende.

Indikationer

Tremor (svårbehandlad med funktionsinskränkning)
Tremordominans med tillfredsställande medicinsk behandling mot övriga symtom.

1. Målpunkt: VIM (Evidensgrad 2b, Rekommendation B).

Ingen generell övre åldersgräns.

2. Målpunkt: STN (Evidensgrad 5, Rekommendation D).

Yngre patienter (med förutsättning för sjukdomsprogress till komplikationsfas).

Komplikationsfas

Patienter med uttalad fluktuationsproblematik, svårbehandlade motoriska parkinsonsymtom, inkluderande terapiresistent tremor.

Målpunkt: STN bilat (Evidensgrad 1b, Rekommendation A).

Patienter med uttalad fluktuationsproblematik, otillfredsställande medicineffekt, speciellt uttalade dystonier, bifasiska dyskinesier.

Målpunkt: GPi (Evidensgrad 1b, Rekommendation A).

För ställningstagande till kirurgisk behandling ska patienten remitteras till de multidisciplinära parkinsonsteamerna vid universitetssjukhusen.

Den postoperativa vården inkluderar optimering av medicinering och stimulatorparametrar. För patienter med VIM-stimulator gäller de aktuella medicinska terapiråden i denna skrift. Omhändertagandet kan ske på ordinarie vårdnivå med årlig kontroll av stimulatorn vid specialistkliniken. För patienter med GPi och STN-stimulator kan den kombinerade medicinska och kirurgiska behandlingen ge upphov till oväntade effekter, varför dessa patienter kontrolleras vid universitetssjukhuset. Vid akut försämring av parkinsonsymtomen bör patienten remitteras akut till specialistklinik.

Observera: Rutinundersökning med MRT är kontraindicerad vid DBS. Kirurgisk monopolär diatermi skall användas med eftertanke. Det finns ingen kontraindikation mot bipolär diatermi.

Behandling av autonom dysfunktion

Ortostatisk hypotension

Behandling: Fysisk aktivitet är viktig, liksom långsam uppstigning. Ökat saltintag. Små och mindre kolhydrathaltiga måltider. Höjd huvudända på sängen. Drycker med isotona salter och långsamma kolhydrater. Stödstrumpor har ingen bevisad effekt men kan prövas. Undvik blodtryckssänkande medicin och stora/kraftiga måltider. Farmakologisk behandling med sympatikomimetikum (dihydroergotamin, etilefrin), mineralkortikoider (fludrokortison), alfa-2-agonist (midodrin, licensmedel, 5 mg upp till 45 mg/dag) kan prövas (Evidensgrad 4, Rekommendation C).

Värmereglering/svettningar

Behandling: Reducera dyskinesier. Då besvären ofta är relaterade till "off"-fas kan en justering av levodopados eller dopaminagonist, med minskade fluktuationer som följd, även lindra besvären med svettningar.

Dregling, salivering

Behandling: Förekommer oftast i "off" och optimerad antiparkinsonmedicinering är därför vanligen den

mest effektiva behandlingen. Genom att tugga tuggummi ökar sväljningsprocessen och det kan ibland minska obehaget. När det inte räcker att justera medicineringen kan man pröva antikolinergika (eventuellt som lokal behandling i munhåla med ögondroppar atropin). Observera dock den höga risken för konfusion vid användning av antikolinerga läkemedel vid PS. Botulinumtoxininjektion i parotiskörtlarna reducerar salivproduktionen och kan ha god effekt på dreglingsproblematik (Evidensgrad 2b, Rekommendation B).

Dysfagi

Behandling: Optimering av antiparkinsonmedicinering är en första åtgärd. Kostomläggning och passerad kost, eventuellt mjukgörande och gelltillsats, för bättre konsistens kan underlätta (Evidensgrad 4, Rekommendation D). Tidig kontakt med logoped/dysfagiteam rekommenderas.

Förlängsammad ventrikeltömning

Behandling: I första hand kostråd, minska fettinnehållet, skilj tablett- och måltidsintag. Ta medicinen minst 30 minuter före måltid. Sätt ut eventuella antikolinergika. Minska enskilda levodopadoser. Domperidon, 10–20 mg inför måltid kan prövas. Minska hyperaciditeten. Eradikeringsbehandling av *Helicobacter pylori* har visat sig minska tömningssvårigheter med betydelse för upptaget av levodopa och fluktuationer. Sådan behandling kan således övervägas (Evidensgrad 4, Rekommendation D).

Obstipation

Behandling: Fysisk aktivitet. Rikligt med dryck. Fiberrik kost. Osmotiskt verkande medel som polyetylen glykol alternativt bulk laxantia. Lavemang kan behövas. Eliminera/minska antikolinergika.

Täta trängningar, ofullständig blåstömning, nykturi

Behandling: Uteslut prostataproblem hos män. Minska vätskeintaget efter klockan 18. Höjning av sängens huvudända 10 grader (hela sängen skall luta så att hjärtat är i ett plan högre än njurarna) kan minska urinproduktionen med upp till 500 mL/natt. Läkemedel: Välinställd dopaminerg stimulering med levodopa/dopaminagonister kan reducera nattliga symptom av täta trängningar, eftersom urinblåsan är delvis dopaminergt innerverad. Ett flertal antikolinergika finns som minskar detrusorhyperaktivitet, men specifika studier på PS-patienter saknas.

Sexuell dysfunktion är vanlig och behandlas på sedvanligt sätt med utsättande av SSRI och tillägg av medel mot erektil dysfunktion, men specifika studier på PS-patienter saknas.

Behandling av andra associerade icke-motoriska symptom

Kognitiv svikt

Uteslut tillstånd som kan leda till kognitiv nedsättning, såsom gravt rubbad sömnfunktion, samtidig

depression eller dopaminerg underbehandling.

Konfusion

Antikolinergika skall inte ges till äldre med PS. Konfusion är i princip ett reversibelt tillstånd om behandlingen riktas mot den orsakande faktorn. En lugn miljö är viktig vid behandling av konfusion.

Hallucinationer

Behandlingen består i att avlägsna den utlösande faktorn, det vill säga reducera dosen eller avbryta behandlingen med det misstänkta läkemedlet. Om patienten står på flera olika preparat, vilket är vanligt i det stadiet, sätter man ut de minst viktiga i tur och ordning – antikolinergika, selegilin och dopaminagonister. Man behåller levodopa. Om de motoriska symptomen förvärras måste man ofta sätta in ett atypiskt neuroleptikum (se nedan under psykos) och därefter öka/lägga till antiparkinsonfarmaka. Patienter med DLB ska inte behandlas med klassiska neuroleptika, då de har en särskild risk att utlösa livshotande hypokinesirelaterade symptom.

Demens

Den viktigaste behandlingen av demenssymtom vid PS är justering av antiparkinsonsterapin, så att konfusion undviks, men med bibehållande av åtminstone någon effekt på parkinsonsymtomen. Viss förbättring av minnesfunktioner och hallucinationer har rapporterats med tillägg av kolinesterashämmaren rivastigmin (Exelon), som har indikationen demens vid PS. Hos en del patienter kan de motoriska symptomen öka och en avvägning mellan de olika effekterna får göras. Studier med memantin pågår.

Psykos

Psykos hos en patient med PS är nästan alltid läkemedelsframkallad. Den rationella behandlingen är därför utsättning av det misstänkta läkemedlet. Nästa steg är insättning av ett atypiskt neuroleptikum (klozapin, quetiapin) (Evidensgrad 2b, Rekommendation B). Endast i undantagsfall (vid fulminant utagerande psykos) ska lågdosneuroleptika ges (olanzapin, risperidon) och då med vetskapen att de oundvikligen försämrar de motoriska symptomen (Evidensgrad 2b, Rekommendation B).

Depression

Initialt kan tillståndet behandlas med optimering av dopaminerga läkemedel. Hänsyn måste tas till äldre patienters eventuella polyfarmaci. Starta med låg dos antidepressiva och öka gradvis. I hög ålder ökar risken för återinsjuknande. Behandlingen bör pågå minst sex månader, ofta livslångt. Vid livshotande depression med suicidbenägenhet kan ECT-behandling övervägas, vilket också har gynnsam effekt på parkinsonsymtomen. Tricykliska antidepressiva farmaka är begränsade av sina antikolinerga effekter. SSRI är bättre tolererade av patienter med PS men behandlingseffekten kommer senare, oftast först efter 4–6 veckor med övergående försämring initialt. Ökad tremor ses ibland. I dubbelblinda studier har osä-

ker behandlingseffekt erhållits (Evidensgrad 2b, Rekommendation B). Exempel: citalopram 10–30 mg, sertralin 50–100 mg dagligen. SNRI, selektiva såväl serotonin- som noradrenalinåterupptagshämmare, har kliniskt visat sig vara mer verksamma hos parkinsonsjuka patienter (Evidensgrad 4, Rekommendation D). Exempel: venlafaxin med långsam upptitrering till 75 mg × 2 eller mirtazapin 15–30 mg som även har god effekt mot sömnstörningar.

Ångest och panikattacker

SNRI, eventuellt SSRI, sedativa tricykliska antidepressiva medel, låga doser av bensodiazepiner.

Nyligen har pregabalin (Lyrica) 150–600 mg/dag registrerats för indikation generell ångest, men litteraturen på detta medel vid ångest, i samband med PS, är mycket begränsad. Interaktionerna är dock få och ur farmakologisk synpunkt kan medlet kombineras med de flesta medel vid PS.

Sömnrubbingar

Vid nattliga parkinsonsymtom kan långverkande levodopapreparat och/eller dopaminagonister ges till natten och vid uppvaknande nattetid snabbverkande levodopapreparat. Vid depression kan ett antidepressivum med sedativ effekt med fördel användas (mirtazapin 15–45 mg eller mianserin 10–30 mg på kvällen). Vid mardrömmar eller andra misstänkta biverkningar kan det vara indicerat att i första hand minska antiparkinsonmedicineringen kvällstid. Hos de patienter där man inte finner några uppenbara orsaker kan sömnhygienisk rådgivning och ett sömnmedel (zolpidem, zopiklon) eller mirtazapin alternativt mianserin i lågdos användas. Det preparat som är bäst dokumenterat för behandling av RBD-symtom vid PS är klonazepam (0,25–1 mg till natten).

Restless Legs-Syndrom (RLS)

RLS vid PS behandlas som RLS i övrigt.

Hypersexualitet

I första hand information. Lätta former kan behandlas med sänkt dos av antiparkinsonmedicinering eller byte av preparat. Utsättning av läkemedel, till exempel MAO-B-I, COMT-I, antikolinerga medel och dopaminagonister kan prövas. I svåra fall prövas SSRI-preparat, som kan ha en bromsande effekt på libidon. Om otillräckligt, lägg till lugnande/sedativa, till exempel Heminevrin (klometiazol) till natten eller atypiska neuroleptika (klozapin, quetiapin).

Dopaminerga dysregleringssyndromet

Behandlingen består i att reducera dopaminerg stimulation och insättande av SSRI.

Kostrådgivning

Många patienter med PS går ned i vikt, också tidigt i sjukdomsförloppet, och är underviktiga. Oavsett orsaken är det viktigt att bibehålla ett tillfredsställande nutritionsstatus. Vid avancerad sjukdom förekommer inte sällan sväljningssvårigheter och matens konsistens är av betydelse för att underlätta födointaget.

I svåra fall kan PEG bli nödvändig. Det är av stor vikt att inte utesluta protein ur kosten och att tillse att mängden protein per dygn är adekvat. Kontakt med en dietist är av värde. Ett antal studier har visat en interaktion mellan protein och levodopa. Effekten av levodopa reduceras om det intas samtidigt med föda innehållande stora neutrala aminosyror, vilka ingår i större delen av det protein födan innehåller. En första åtgärd vid fluktuationsproblematik kan vara att inta levodopa ½–1 timme före måltid. I svårare fall kan man prova att förskjuta det huvudsakliga proteinintaget till kvällsmålet (Evidensgrad 4, Rekommendation C).

Sjukgymnastik

Sjukgymnastik för PS är ofta rekommenderat och efterfrågat. Kontrollerade studier har genomförts och underlag för evidens för effekter finns för närvarande vad avser specifik sjukgymnastisk träning och instruktioner för cueing-strategier, det vill säga användande av visuella, ljud- eller rytmstimulus för att förbättra gång och rörelser, kognitiv träning för att förbättra förflyttningar, balansträning och träning av ledrörlighet och muskelstryka. Regelbunden sjukgymnastik och sjukgymnastiska instruktioner bör ingå i behandlingen av PS (Evidensgrad 1b, Rekommendation A).

Arbetsterapi

Arbetsterapeutisk bedömning och träning är vanliga inslag i en helhetsbehandling vid PS. Tyvärr är de vetenskapliga studierna som undersökt effektiviteten av sådana insatser för få för att rekommendationer om viss behandling eller utvärdering skall kunna göras. Det är dock en omfattande klinisk erfarenhet att sådana insatser kan underlätta patienternas anpassning till sjukdomens inverkan på det dagliga livet. Patienterna kan ha nytta av arbetsterapeut för bostadsanpassning och lämpliga hjälpmedel (Evidensgrad 5, Rekommendation D).

Logopedi

Upp till 75 % av patienter med PS har någon gång under sjukdomsfasen tal- eller sväljningssvårigheter. Typiska symtom är hypofoni (svag stämma), nedsatt intonation, artikulation och påverkad talhastighet. Tal och sväljning kan påverkas av medicinering och fluktuationer kan förekomma på samma sätt som i andra muskelgrupper. Då kraven på koordination och precision i kontrollen av dessa relativt små muskler är höga är det dock ofta svårt att få samklang mellan behandlingseffekter vad avser tal/sväljning och annan motorik.

Vetenskaplig utvärdering av metoder vad avser tal- och sväljningsbehandlingar och interventioner av logopeder är få och räcker inte till för att kunna etablera evidensgrad. Tidig kontakt med logoped uppmuntras. Olika tekniker finns och utvärderingar pågår. Vanligt kliniskt handläggande förordas och beträffande sväljning är riskbedömning för aspiration av vikt (Evidensgrad 4, Rekommendation C).

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.

Överläkare, Adj Professor Håkan Askmark
Neurologiska kliniken
Uppsala Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Överläkare Björn Holmberg
Neurokliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Docent Björn Arvidson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Ann Marie Janson Lang
Institutet för Biovetenskaper och Näringslära
Karolinska Institutet
Novum
141 86 Stockholm

Professor Björn Beermann
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Bo Johnels
Neurologi
Sahlgrenska Akademin
413 45 Göteborg

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Avdelningsläkare Anders Johansson
Neurocentrum
Uppsala Akademiska sjukhus
751 85 Uppsala

Apotekare Pia Bylund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Jan Linder
Neurocentrum
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Överläkare, Bitr verksamhetschef Nil Dizdar
Neurologiska kliniken
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping

Docent, Överläkare Johan Lökk
Geriatriska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Gruppchef, Med dr Lennart Forslund
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Neurolog Dag Nilsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Neurolog Edith Popok
Neurokliniken
Universitetssjukhuset, Örebro
701 85 Örebro

Överläkare, Docent Stig Rehncrona
Neurokirurgiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

Överläkare, Docent Olof Sydow
Neurologiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm

Överläkare Görel Wachtmeister
Geriatriska Rehab kliniken
Nyköpings lasarett
611 85 Nyköping

Överläkare, Docent Elisabet Waldenlind
Neurologiska kliniken
Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Håkan Widner
Neurologiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

**Farmakologisk behandling av nedre luftvägsinfektion –
ny behandlingsrekommendation i nästa nummer av
Information från Läkemedelsverket.**

