

Parkinsons sjukdom

Håkan Widner, Neurologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
Caroline Marktorp, Medicinkliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad

Inledning

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Prevalensen uppskattas till ca 20 000 i Sverige, och ca 2 000 nya fall tillkommer årligen.

Varje lesion i dopaminsystemet i de basala ganglierna, oavsett orsak eller mekanism, kan ge upphov till bradykinesi (långsamma rörelser), muskulär rigiditet (stelhet), och tremor (skakningar), vilka med ett samlingsnamn kallas parkinsonism, dvs något som liknar Parkinsons sjukdom. Ett 50-tal olika sjukdomar kan i någon fas ge upphov till parkinsonism och antalet patienter med annan form av parkinsonism är uppskattningsvis upp till dubbelt så många som dem med Parkinsons sjukdom, vilket ställer krav på noggrann diagnostik.

Dopaminbrist i de basala ganglierna och degeneration av icke-dopaminerga bansystem påverkar också många andra funktioner utöver rörelsekontroll och ger upphov till icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom.

Detta kapitel avser endast behandling av Parkinsons sjukdom, men omfattar både de motoriska och de vanligaste icke-motoriska symtomen.

Faktaruta 1. Parkinsons sjukdom och parkinsonism – ICD-10

Parkinsons sjukdom (G 20.9)

Sekundär parkinsonism (G 21)

Sekundär parkinsonism är en benämning på symtom som ger upphov till parkinsonism med känd mekanism och som inte uppvisar den typiska sjukdomsbilden eller det typiska förloppet som vid Parkinsons sjukdom. Typexempel är

- neuroleptikaframkallad parkinsonism (G 21.1)
- vaskulär parkinsonism (G 21.8).

Atypisk parkinsonism

Atypisk parkinsonism (tidigare benämning Parkinson plus) är en samlingsbeteckning för distinkta sjukdomar med parkinsonism och ytterligare neurologiska symtom som

- demens med Lewy-inklusionskroppar, DLB (G 31.8)
- progressiv supranukleär pares, PSP (G 23.1)
- multipel systematrofi – parkinsonistisk form (tidigare beteckning striatonigral degeneration, (G 23.2))
- det ovanliga tillståndet kortikobasal degeneration, CBD (G 23.8).

Kvantitativt utgör de sekundära och atypiska formerna lika många eller fler än de genuina fallen av Parkinsons sjukdom.

Bakgrund

Parkinsons sjukdom är en benämning på en progressiv neurodegenerativ sjukdomsprocess som ger upphov till relativt typiska sjukdomsbilder och förlopp. Till en början påverkas ena kroppshalvans kontroll över rörelser med successivt utvecklade bilaterala rörelserelaterade symtom. Efter några års sjukdom tillkommer symtom från andra nervbanesystem med även icke-motoriska symtom. Se vidare Faktaruta 1, om Parkinsons sjukdom och parkinsonism.

Faktaruta 2. Typiska rörelserelaterade symtom vid tidig fas av Parkinsons sjukdom

Unilateral symtomdebut

Hypokinesi/bradykinesi

Färre, inskränkta och förlångsammade rörelser.

Vilotremor

Tremor som finns när handen vilar och som försvinner då aktiva rörelser utförs.

Rigiditet

Otillräcklig muskulär agonist-/antagonistrelaxation vid passiv rörelse.

Faktaruta 3. Faktorer som talar emot diagnosen Parkinsons sjukdom i tidig fas

- Symmetrisk symtomdebut
- Snabb progress
- Cerebellära symtom
- Falltendens
- Kortikala demenssymtom
- Otillräcklig effekt av adekvat dopaminerg mediciner

Diagnostik

För sjukdomsgrupperna finns det definierade diagnoskriterier med inklusions- och exklusionsfaktorer. Diagnosen Parkinsons sjukdom är fortfarande övervägande klinisk, men omfattar påvisande av typiska symtom och frånvaro av flertalet symtom och definierade omständigheter, se Faktaruta 2 och 3. Diagnosen förutsätter också information om progress av symtomen och kan således inte ställas vid ett tillfälle.

Feldiagnostik är vanlig och omvärdering av diagnosen kan behövas. Patienter bör förvarnas om att diagnosen kan komma att revideras om förloppet avviker från det förväntade. Tidigt i förloppet är symtomen ofta intermittenta och kan aggraveras tillfälligt vid uttröttnings eller infektioner.

Utredning

Påvisande av ensidiga symtom – *hypokinesi*, *rigiditet* eller *vitremor* – bör leda till vidare bedömning av läkare med erfarenhet av Parkinsons sjukdom för att så tidigt som möjligt skilja på de många olika möjliga tillstånden. Patienterna undersöks med fördel upprepade gånger med avseende på progress om inte uppenbart från anamnesen. Inga enskilda undersökningar eller laboratorieprover kan entydigt fastställa Parkinsons sjukdom och undersökningar avser delvis att utesluta andra tillstånd.

Tidigt debuterade, atypiska eller osäkra fall bör särskilt bedömas och utredas. Dominans av flera icke-motoriska symtom tidigt i förloppet talar emot Parkinsons sjukdom.

Datortomografi eller magnetresonanskameraundersökning kan påvisa strukturella lesioner som förklaring till lateraliserade symtom som talar emot genuin Parkinsons sjukdom. Special-MR-undersökningar kan ge underlag för fynd som har statistisk sannolikhet för olika former av parkinsonism men är inte enskilt avgörande diagnostiskt.

SPECT (single photon emission computerized tomography/enfotonstomografi)-undersökning av det presynaptiska dopaminsystemet kan påvisa brist på dopamin. Det kan vara av stort värde att kunna fastställa att tidiga symtom har ett samband med dopaminbrist, inte minst när det gäller yngre patienter, för att motivera dem till medicinering. SPECT-påvisad dopaminbrist kan också bidra till att skilja Parkinsons sjukdom från essentiell tremor respektive Alzheimers sjukdom och DLB (demens med Lewy-inklusionskroppar), vilket i vissa fall annars kan vara svårt. Depression, defekt luktsinne och sömnrubbningar är överrepresenterade vid parkinsonism men för närvarande är det inte av prediktivt värde för någon specifik sjukdom.

Två till tre månaders behandling med dopaminerga medel är mer prediktivt för Parkinsons sjukdom än ett akut endostest med levodopa och bör utvärderas genom jämförande bedömningar av symtom före och efter behandlingen.

Patofysiologi

Orsaken till Parkinsons sjukdom är okänd i de flesta fall. För 5–10% av patienter med Parkinsons sjukdom har dock 10-talet olika monogenetiska faktorer identifierats och familjära former med olika nedärvningsmönster av Parkinsons sjukdom förekommer. Uppskattningsvis 50% av dem som insjuknar < 50 års ålder kan ha en identifierbar ärftlig form ibland med specifika förlopp. För resterande är det sannolikt ett samspel mellan predisponerande respektive protektiva faktorer såväl av genetik som faktorer i omgivningen. I epidemiologiska studier har man funnit skyddande effekter av regelbundet bruk av NSAID-preparat och nikotin, medan pesticider och andra toxiska ämnen har ett sjukdomsrelaterat samband (1, 2). För individuella fall är dessa statistiska samband svårvärderade.

Cellulära patofysiologiska mekanismer innefattar successiv ansamling av strukturproteinerna alfa-synuklein och ubiquitin i dopaminerga nervceller med en långsamt utvecklande dysfunktion till celledöd.

Basala ganglifunktioner

De basala ganglierna har som övergripande funktion att planera, anpassa och genomföra alla former av rörelser. Detta inkluderar de ändamålsenliga rörelserna och de stödrörelser och funktioner som krävs för att kunna genomföra olika former av motorisk aktivitet. En planerad rörelse föregås under 200 ms av omfattande neuronala aktiviteter i flera kortikala regioner och basala ganglier med deltagande av ca 20-talet nervceller och 10-talet nervbanor. De basala ganglierna kan liknas vid en servomotor som faciliterar de samordnade funktionerna. Vid dopaminbrist uppstår först förlängsamningar av processerna, senare negativa kompensationsmekanismer som kan ge upphov till blockerad impulstrafik. Förutom dopamin medverkar GABA-, acetylkolin- och glutamatbildande nervceller.

Nervterminalerna i putamen drabbas först vid Parkinsons sjukdom. Putamen koordinerar de motoriska och visuella kontrollerna för rörelser och ger upphov till hypokinesi, rigiditet samt tremor. Senare i sjukdomsprocessen påverkas dopaminfunktionen också i caudatus, vilken koordinerar exekutiva och planeringsmässiga funktioner för rörelser. Dopaminbrist i caudatus leder till bristande koordination och nedsatt mental simultankapacitet samt förlängsammande anpassning av rörelserna till omgivningen.

Andra bansystem

Parkinsons sjukdom drabbar först dopaminsystemet, och de första symtomen uppstår vid ca 50% sänkt halt i basala ganglierna. Sannolikt är det en långsam sjukdomsprocess med dysfunktion av nervcellerna före celledöd, varför förhoppningar finns om skyddande behandlingar – neuroprotektion – men någon sådan är ännu inte kliniskt bevisad.

Senare i sjukdomsförloppet drabbar sjukdomsprocesserna också andra nervbane- och signalsystem, med sänkning av halterna av acetylkolin, serotonin och noradrenalin. Problem som då kan uppstå är nedsatt vakenhet, nedsatt inpräglingsförmåga, oro, nedstämdhet, sömnrhythmrubbningar och demens vilka kan överlagras symtomen av dopaminbrist. Farmakologisk substitution av dessa andra nervsignalsubstanser kan ha stor terapeutisk effekt men skapar risk för farmakologiska interaktioner och multimedcinering.

Processerna vid Parkinsons sjukdom påverkar också nervceller i det perifera autonoma nervsystemet med en successiv utveckling av störda funktioner. De förefaller inte vara kopplade till durationen eller svårighetsgraden av Parkinsons sjukdom. De vanligaste dysfunktionerna är störd blodtrycksreglering med utveckling av ortostatisk hypotension, påverkad mag-tarmfunktion, miktionsrubbningar samt påverkad svettning och värmereglering.

Behandlingsrelaterad bakgrund

All behandling vid Parkinsons sjukdom är symtomlindrande. Det finns ännu ingen kausal behandling som övertygande visats upphäva eller dämpa nervcellsutfallet. En omsvängning när det är lämpligt att initiera behandling har skett. Den tidigare uppfattningen om att det var en fördel att avvakta så länge som möjligt med all form av behandling är inte biologiskt relevant. Detta pga de delvis negativa kompensatoriska mekanismer som utvecklas under den tidiga sjukdomsfasen. Tidig terapi, som ökar tillgängligheten av dopamin oavsett farmakologisk mekanism, minskar den negativa kompensationen och är gynnsam för sjukdomsförloppet.

Det är en mycket utbredd och vanlig missuppfattning bland patienter och vårdpersonal att antiparkinsonmedel endast har en effekt under några år. Detta är inte korrekt och patienterna har även efter många år en gynnsam antiparkinsonseffekt av levodopa. Den enskilda doseffekten avtar dock och marginalen till biverkningar minskar. Det terapeutiska fönstret blir smalare med tiden, men stängs inte vid Parkinsons sjukdom, till skillnad från vad som är fallet vid vissa atypiska parkinsontillstånd.

Faktaruta 4. Faser i sjukdomen

Två system finns för att beskriva i vilken fas en patient med Parkinsons sjukdom befinner sig.

System enligt Hoehn och Yahr

Detta är det mest vedertagna och använda systemet som beskriver motorisk försämring i 5 steg:

1. Endast unilaterala symtom.
2. Bilaterala symtom utan balanspåverkan.
3. Påverkad balans, med lindrig till moderat sjukdom. Fysiskt oberoende.
4. Grav sjukdom, men kan stå och gå utan hjälp.
5. Rullstols- eller sängbunden om inte hjälpt.

System enligt MacMahon och Thomas

Detta system bygger på ett funktionellt paradigm med 4 stadier:

1. diagnostiska stadiet
2. bibehållandestadiet
3. komplikationsstadiet
4. palliativa stadiet.

Faser i sjukdomen

System för att beskriva i vilken fas patienten befinner sig beskrivs i Faktaruta 4.

Enligt vissa studier kan ett förstadium med icke-motoriska symtom – bland dessa kan nämnas depression, REM-sömnsbeteendestörning, förlust av doftsinne, försämrat nattseende och ändrade känselphenomen – föreligga 5–6 år innan motoriska symtom blir uppenbara. Hastigheten i sjukdomsprogression varierar från individ till individ utifrån symtombild och vissa genetiska faktorer. Med modern behandling tycks livslängden för patienter med Parkinsons sjukdom under 60 år inte skilja sig från befolkningen i övrigt medan överlevnaden är något kortare än förväntat vid insjuknande i högre åldrar.

Faktaruta 5. Behandlingskomplikationer

Hyperkinesier och dyskinesier

Överörlighet (hyperkinesi) beror på en rad faktorer som grad av Parkinsons sjukdom, behandling och grad av plasticitet i hjärnan. Det kan också vara likt ett överdoseringssymtom och förekomma en stund efter läkemedelsintag. Yngre patienter utvecklar hyperkinesier lättare.

Har en gång överörlighet uppkommit genom en för kraftigt dopaminstimulering är patienten "primad" och ett instabilt tillstånd föreligger. Ofta utvecklas detta tillstånd till dagliga omväxlande perioder av överörlighet och perioder med akinesi, tremor, dystonibesvär, gångstörning och balansosäkerhet, det s k on-off-syndromet. Fluktuationerna kan anta många olika former och kan behöva analyseras noggrant med ett skattningsschema eller s k endostester. Remiss bör skickas till specialiserade motorikteam för bedömning och ställningstagande till justering/optimering av peroral terapi eller byte till mer avancerade behandlingar.

Dopaminerga dysregleringssyndromet

Dopaminerga dysregleringssyndromet karaktäriseras av snabbt ökat intag av dopaminerga medel, främst kortverkande medel. Det är främst yngre, med ett plastiskt nervsystem som drabbas. Symtomen varierar men innefattar "punding", dvs meningslösa stereotypa beteenden med upprepade rörelser och handlingar, hypomana beteenden, överdrivet köp- och spelberoende, samt hypersexualitet.

Vid misstanke om doseskalering bör skärpt behandlingskontroll och remiss till motorikteam på specialistklinik ske. Behandling med SNRI

(serotonin-noradrenalinupptagshämmare) eller SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) kan vara effektiv. Atypiska neuroleptika (quetiapin 12,5–100 mg/dag eller klozapin 12,5–100 mg/dag) kan också vara effektiva. I extrema fall är neurokirurgisk behandling (Deep Brain Stimulation; DBS) indicerad genom behandlingens läkemedelsreducerande effekt.

Hypersexualitet

En ökad dopaminerg stimulering i limbiska centra hos parkinsonpatienter, framför allt vid en samtidig degeneration i dessa områden, kan ge ökad libido som i vissa fall kan bli mycket besvärande för den drabbade och närstående. Vid mer avancerad sjukdom med demens kan symtomet också uppstå.

Behandlingen innebär justering av antiparkinsonmedicineringen eller byte av preparat med bibehållande av levodopa i fraktionerad låg dos och tillägg av ett SSRI-preparat. Vid psykioliktillstånd bör ett atypiskt neuroleptikum (quetiapin 12,5–100 mg/dag eller klozapin 12,5–100 mg/dag) prövas.

Behandlingsarsenal

Flertalet, men inte alla, läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom substituerar dopamin. Sjukdomsprocesserna börjar sannolikt i dopaminerga neuron. Neurokirurgisk behandling med DBS (Deep Brain Stimulation) eliminerar en del av de felsignaler som de kompensatoriska mekanismerna ger upphov till vilket förklarar dess effekter.

Symtom efter tillräcklig degeneration av de noradrenerga, acetylkolineriga och serotoninerga systemen kan också motivera substitution. Se Faktaruta 5 [länk], för behandlingskomplikationer.

Levodopa

Levodopa är den mest effektiva medicinen vid Parkinsons sjukdom. Levodopa ombildas i kvarvarande nervterminaler i de basala ganglierna till dopamin och frisätts på ett normalt sätt under den tidiga fasen av Parkinsons sjukdom.

Levodopa har ofördelaktiga farmakokinetiska egenskaper: den biologiska halveringstiden i plasma är kort, ca 90 minuter, med en motsvarande kort effekt i hjärnan vid avancerad sjukdom och upptaget kan påverkas av andra aminosyror i kosten hos ca 25% av patienterna med minskad eller utebliven effekt kring måltider. Patienter som har denna känslighet kan vinna på att skilja tablettintaget från proteinrika måltider med mer än 30 minuter, eller minska proteinmängden i kosten under delar av dygnet, vilket bör ske efter dietstrådgivning. Levodopapreparaten innehåller också hämmare av dekarboxylas, benserazid eller karbidopa, vilka inte passerar blod-hjärnbarriären. Detta betyder att större mängd levodopa finns tillgänglig för transport till hjärnan och för omvandling till dopamin. De perifera effekterna och biverkningarna minskar därmed. Olika beredningsformer finns av levodopa – ”vanliga” tabletter som är lämpliga under dagen, depåtabletter som ger längre effekt nattetid och lösliga tabletter som kan tas vid behov för en snabbt insättande effekt. Kombinationstabletten med COMT (katekol-O-metyltransferas)-hämmaren entakapon har fördelen med totalt färre antal tabletter och med det en förenkling av ofta komplexa medicineringsscheman.

Dosering

Levodopabehandlingen påbörjas vanligen med 50 mg på morgonen som sedan höjs långsamt till lägsta effektiva dos. I tidiga sjukdomsstadier ligger denna dos vanligen på mellan 300 och 400 mg/dag uppdelad på 3–4 dostillfällen. I senare sjukdomsstadier kan 500 till 1 000 mg levodopa/dag behövas.

Monoterapi med levodopa leder oftast till fluktuationer som dosglapp, dyskinesier och ofrivilliga rörelser som ökar vid aktivitet och psykisk anspänning. Monoterapi med höga enskilda doser levodopa (> 150–200 mg per tillfälle) bör undvikas under längre tid. Inom 5 år har 70–90% av yngre patienter terapibegränsande dyskinesier och 50% av äldre patienter har besvärande fluktuationer.

Biverkningar

Levodopas vanligaste biverkningar är minskad aptit, illamående och ortostatisk hypotension vid start av behandling, och vid längre tids behandling fluktuationer och dyskinesier. I avancerad sjukdomsfas kan hallucinationer och andra psykotiska reaktioner förekomma.

Levodopa/karbidopa- gel med pumptillförsel

Läkemedelssystemet levodopa/karbidopa-gel för intrajejunala infusion via PEG med bärbar pump har utvecklats för att förlänga effekterna och förbättra upptaget av levodopa. Behandlingen kan jämna ut svåra fluktuationer och ofrivilliga rörelser. Den är personellt resurskrävande och bör inledas på klinik med erfarenhet av behandlingen. Patienter som kan ha nytta av behandlingen är de i komplikationsfas och som har motoriska fluktuationer med dyskinesier, trots optimerad peroral terapi.

Patienter har utvecklat allvarlig polyneuropati, och i enstaka fall encefalopati möjligen relaterat till ökad omsättning av kobalaminer med åtföljande bristtillstånd.

Dopaminagonister

Dopaminagonister stimulerar direkt dopaminreceptorer. Antiparkinsonseffekten är något mindre än för levodopa. Dopaminagonisterna har effekt i monoterapi, och risken för dyskinesiuveckling är mindre än för levodopa i monoterapi.

Två kemiska typer av agonister finns. De icke-ergotbaserade agonisterna (pramipexol, ropinirol och rotigotin) har en bred antiparkinsonseffekt och sannolikt också en egen antidepressiv effekt. De ergotbaserade preparaten (bromokriptin och kabergolin) kan förorsaka pleurala, pulmonella och retroperitoneala fibroser. Dessa läkemedel är nu andrahandsmedel inom preparatgruppen agonister.

Alla dopaminagonister har liknande biverkningar i olika utsträckning: illamående, ortostatisk hypotension, yrsel, psykotiska symtom och perifera ödem. Vid insättning av dopaminagonister kan domperidon Nyhet från Läkemedelsverket: Ny rekommendation för användning av domperidon, www.lakemedelsverket.se (red. anmärkning), som har en perifer dopaminblockerande effekt, vara effektivt enligt doseringen 10–20 mg 3 gånger/dag för att lindra många av dessa besvär. Domperidon har begränsad subvention för bruk vid Parkinsons sjukdom, då alternativet, metoklopramid, ger upphov till betydande antidopaminerga effekter vanligen redan efter kort tids användning.

Det finns ett samband mellan dopaminagonisterterapi och dagtrötthet. Vid behandlingsstart bör patienterna informeras om risken för att ofrivilligt somna. Risken är störst om sömnrubbing redan föreligger. När behandling med en agonist övervägs, kan med fördel eventuell sömnrubbing korrigeras före behandlingsstart. Det är läkarens ansvar att informera om sambandet, men patienterna har ansvar att bedöma sin lämplighet att framföra fordon vid ett enskilt tillfälle.

Faktaruta 6. Terminologi vid behandling av Parkinsons sjukdom

”Off” = ”wearing off” = dosglapp

Orsakat av den korta halveringstiden för levodopa och nedsatt upplagringskapacitet – ”effekten avtar” mellan tablettintag. Även övriga läkemedelsgrupper uppvisar dosglapp.

”On” = motsats till dosglapp, dvs gynnsam medicineffekt.

Dyskinesier = onormala rörelser av två typer:

– ”överörlighet” – vanligen i ”on”-fas.

– ”dystoni” – samtidig kontraktion av muskler kring en led – vanligen i ”off”-fas

Tremor är ett symtom i sig, är ofrivilligt men kan undertryckas. Påverkas mycket av omständigheter. Förekommer såväl i ”off”-som i ”on”-fas.

Injektions- och infusionsagonistbehandling

Apomorfin är en agonist som har en anti-parkinsonseffekt som är jämförbar med levodopa. Apomorfin ges som subkutana injektioner med penna för tillfällig vid behovs-medicinering vid dosglapp. Effekten av en injektion kommer inom 5–10 minuter.

I avancerade faser av Parkinsons sjukdom med komplicerade fluktuationer, t ex snabb ”on-off”-symtomatologi (se Faktaruta 6) eller bifasiska dyskinesier, kan apomorfin infunderas subkutant med en pump. Behandlingen är effektiv men resurskrävande och bör inledas på klinik med erfarenhet. De vanligaste biverkningarna är lokal irritation (noduli) i huden där apomorfin injicerats/infunderats och psykiska symtom som oro och hallucinos.

COMT-hämmare

COMT-hämmarna entakapon och tolkapon har ingen egen effekt, utan verkar genom att bromsa metabolismen av levodopa och dopamin. Effekten av levodopa förlängs med 10–30% utan att högre koncentrationstoppar erhålls. Vidare minskar fluktuationerna och tiden i ”off” reduceras.

En vanlig biverkning av COMT-hämmare är diarré, men även förstoppning förekommer. Andra biverkningar är illamående, trötthet, hallucinationer och ortostatisk hypotension. Entakapon färgar urin och svett orangegul eller enbart orange.

Tolkapon är ett andrahandsmedel som kräver regelbunden provtagning av leverfunktionen pga risk för leverskada.

MAO-B-hämmare

MAO-B-hämmarna (selegilin, rasagilin) bromsar nedbrytningen av dopamin och har en viss egen symtomlindrande effekt. I monoterapi kan de användas som förstahandspreparat i tidig fas hos patienter med ringa symtom.

MAO-B-hämmarna potentierar effekten av levodopa och fungerar också som tillägg vid dosglapp. Hos patienter med fluktuationer uppnås en stabilisering av symtomatologin, med reducerad tid i ”off” och mindre uttalade fluktuationer. Denna reduktion är jämförbar med effekten av COMT-hämmare.

Långtidsstudier med selegilin som tillägg till levodopa har visat långsammare symtomutveckling, lägre behov av levodopa och minskad dyskinesi, jämfört med placebotillägg. Rasagilin och selegilin ges 1 gång/dag. Nedbrytningsprodukter av selegilin (1-metamfetamin och 1-amfetamin) kan ge upphov till ortostatiskt blodtryck, sömnrubbingar och psykiska biverkningar. Rasagilin har inte dessa nedbrytningsprodukter vilket talar för att rasagilin kan användas till patienter där behandling med selegilin inte är möjlig. De vanligaste biverkningarna för rasagilin är de som är relaterade till dess dopaminhöjande effekt (illamående, yrsel) och egen effekt (t ex muskelvärk). En direkt jämförelse av effekten av selegilin och rasagilin är inte genomförd och eventuella neuroprotektiva effekter är inte bevisade.

Kombination av levodopa med COMT- och MAO-B-hämning är möjlig, varvid additiva effekter erhålls.

NMDA-hämmare

Amantadin (t ex Amantadin Stada, tabletter 100 mg) finns tillgängligt för licensförskrivning och reducerar levodopaassocierade dyskinesier. Mekanismen för amantadins effekt är inte fullständigt klarlagd men antas vara en antagonism på den glutaminerga NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorn med särskild effekt i nucleus subthalamicus och har en snarlik och kompletterande effekt till DBS (Deep Brain Stimulation) i samma kärna. Doseringen varierar mellan 100 och 300 mg/dag.

På marknaden finns memantin som är en NMDA-hämmare som är registrerad för måttlig till svår demens av Alzheimertyp. Studier talar för gynnsam effekt på demenssymtom vid Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens, men behandling sker då utanför godkända indikationer (3).

Antikolinergika

Antikolinergika tillhör de äldsta parkinsonmedicinerna och det saknas moderna kontrollerade studier. På grund av risken för perifera och centrala biverkningar, inte minst hos äldre, bör dessa läkemedel användas sparsamt. Läkemedelsgruppen kan vara effektiv mot tremordominant Parkinsons sjukdom och svåra dystona tillstånd där annan terapi inte räcker till.

Avancerade behandlingar

Efter några års behandling uppstår ofta symtom från olika organsystem. Det kan innebära svårbehandlade symtom och/eller medföra komplexa och omfattande medicineringar. Avancerade behandlingar, som pumpbehandling med levodopa, dopaminagonister eller neurokirurgiska ingrepp, kan ge behandlingsvinster. Det finns inga jämförande studier mellan de olika behandlingarna. En remiss till de multidisciplinära rörelseteamen vid universitetssjukhusen kan övervägas. Det är viktigt att patienten remitteras i tid innan alltför stora inskränkningar i arbete, sociala funktioner och familjesituation har uppstått.

Neurokirurgi

Högfrekvent elektrostimulering i hjärnan (Deep Brain Stimulation, DBS) innebär en fokal elektrobehandling. DBS modulerar de elektriska komponenterna lokalt i hjärnan och innebär en unik behandlingsmodalitet skilt från läkemedelsbehandling.

DBS är justerbar i relation till individuell symtomatologi och symtomutveckling.

Permanent elektroder (1,27 mm i diameter) implanteras i olika skål punkter som utgörs av endera basalgangliekärnorna subthalamus, globus pallidus eller VIM-kärnan i talamus. En programmerbar impulsgever (pacemaker) styr det elektriska fältets konfiguration i hjärnan. I huvudsak ger DBS en depolarisationsblockad.

Batteriet varar som regel i 3–5 år beroende på inställningarna och byts i lokalbedövning.

Indikationer – kontraindikationer

Neurokirurgisk behandling vid Parkinsons sjukdom är indicerad när medicinsk behandling inte längre ger tillfredsställande resultat. Terapiresistent tremor är en viktig indikation, liksom svårbehandlade svängningar med dystonier och behov av mycket höga doser antiparkinsonmediciner. Preoperativ utredning och val av optimal målpunkt är viktiga steg för att behandlingen ska vara effektiv.

Kognitiv svikt är den vanligaste kontraindikationen och för vissa målpunkter är måttlig till svår talrubbing, uttalade autonoma symtom och psykosymtom kontraindikationer.

Biverkningar

Kirurgisk komplikationsrisk vid DBS-kirurgi är låg: symtomgivande blödning < 1% och infektion < 3%.

Behandlingsrelaterade biverkningar av olika typer förekommer. Direkta stimulerings effekter som parestesier, fokal dystoni, muskelsvaghet och dysartri och dysfagi, karaktäriseras av att de försvinner om DBS stängs av och återkommer vid reaktivering, men med god programmering kan dessa symtom vanligen elimineras.

Andra behandlingsrelaterade biverkningar är de som härrör från medicinreduktionen. Generellt är biverkningsrisken störst vid DBS i den subthalamiska kärnan och hos äldre patienter, men noggrann bedömning före operation kan vanligen förutse effekterna av ingreppet.

Postoperativ medicinering och elektrostimulering

Den fortsatta behandlingen innebär en kombinationsbehandling där medicinering måste balanseras mot elektrostimuleringen. Båda behandlingarna påverkar varandra. Huvudansvar för behandlingskontroller och adekvat uppföljning ligger på teamen vid universitetsklinikerna och individuella arrangemang upprättas efterhand med andra kliniker.

Terapiråd

Behandlingsstrategier

All behandling vid Parkinsons sjukdom måste individualiseras och anpassas till den enskildes förutsättningar. Evidens i form av strikt kontrollerade studier för olika strategier saknas. Behandlingsstrategier i detta sammanhang avser inte ett enskilt medel som jämförs med ett annat, utan avser samverkan av flera olika långsiktiga behandlingar.

Tidigt insatt behandling

Det finns ett flertal studier som talar för att tidigt insatt behandling – oavsett typ av medel – kan motverka de negativa kompensationer som ett dopaminbristtillstånd medför. Den tidigare föreställningen om att avvakta så länge som möjligt med all form av behandling är inte biologiskt relevant.

Tidig kombinationsbehandling

För att undvika höga doser av enskilda medel, för att uppnå tillräckliga effekter, bör kombinationsbehandling med olika klasser av läkemedel ske i stället. Syftet är att undvika ogynnsamma effekter som kan kopplas till enskilda preparat.

Exempel på detta är att undvika att öka reguljära levodopadoser > 150 mg/enskild dos eller att undvika att öka en dopaminagonist till höga doser innan tillägg av andra medel sker.

Rimlighetsprövning

När höga doser krävs för att få effekt bör man överväga rimligheten i behandlingen. En orsak kan vara dålig följsamhet och bristande kommunikation mellan patient och förskrivande läkare, dopadysregleringssyndrom, atypiskt förlopp som indikerar annan diagnos, eller behandling av mindre funktionshinderande symtom som ren vilotremor.

Långverkande dopaminerg stimulering

Med långverkande dopaminerg stimulering försöker man undvika fluktuationer i läkemedelskoncentrationen och symtom genom förlängning av halveringstider eller byte till annan galenisk beredningsform.

Tidsperspektiv

Symtomlindring är viktig men ett långtidsperspektiv för yngre patienter är också viktigt. En patient med Parkinsons sjukdom har i stort sett en normal förväntad livslängd och behandlingarna som ges ska för yngre patienter kunna ge god symtomkontroll i 30–40 år. En äldre patient med mindre plastisk hjärna kan under år ha en god behandlingseffekt utan utveckling av fluktuationer och andra komplikationer med enbart levodopa.

Med rätt strategi och kombinationsbehandling kan den parkinsondrabbade få flera goda år. Vid längre tids sjukdom försämras behandlingssvaret. Symtomen fluktuerar i anslutning till medicineringen, troligen till följd av avtagande neural funktion och varierande koncentration av dopamin neuralt. Med rätt kombination av antiparkinsonmedel kan ändå effektiv och långsiktig symtomlindring ges.

Yngre patienter

Diagnostik och terapistart av mycket unga patienter med misstänkt Parkinsons sjukdom bör ske av specialistläkare med erfarenhet av denna relativt sällsynta grupp av patienter. Tidigt insatt behandling bör komma till stånd, men med ett perspektiv att undvika behandlingskomplikationer – ett långtidsperspektiv är viktigt. Se vidare Terapirekommendationerna – Behandling av Parkinsons sjukdom [länk].

Terapirekommendation 1. Behandling av Parkinsons sjukdom (4, 5, 6, 7)

Yngre patient

- Vid relativt lindriga symtom kan förstahandsmedlet vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller dopaminagonist och levodopa i låg dos, eventuellt i kombination med COMT-hämmare.
- Vid mer funktionshämmande symtom är en dopaminagonist lämplig med levodopa som antingen alternativ eller tillägg för att få tillräcklig effekt.
- Om behandlingseffekten är otillräcklig och ökad medicineringsbehov, bör behandlingsstrategin vara att kombinera låga doser av olika typer av antiparkinsonmedicinering för att undvika utvecklingen av fluktuationer, och för att undvika höga doser av levodopa eller dopaminagonister.
- Motoriska symtom kan ibland kontrolleras väl, men en kvarvarande mental påverkan i form av stresskänslighet genom en nedsatt simultankapacitet och mental uttrötbarhet kan vara svår att medicinera. Anpassning av arbetsuppgifter och arbetstidsförkortning kan ha större gynnsam effekt än ökad medicineringsmen måste individualiseras.
- Hypokinesi är vanligen det mest handikappande symtomet och när effekt uppnåtts är detta en lämplig första medicineringsnivå medan tremorn kan kvarstå.

Medelålders patient

- Lindriga symtom är motiverade att behandla. Förstahandsmedlet kan vara en dopaminagonist, MAO-B-hämmare eller levodopa fördelat på 3–4 doser dagligen. Hypokinesi är vanligen det mest handikappande symtomet, medan patienter och anhöriga ofta störs mer av viltremorn. Uppmuntra till fysisk träning och anti-stressteknik.
- Vid funktionshämmande symtom finns flera alternativ. Om man väljer att starta med levodopa bör dosen fördelas på 3–5 tillfällen. Undvik doser högre än 500 mg levodopa/dag. Tillägg av dopaminagonist kan prövas om man inte uppnår tillräcklig symtomreduktion. Levodopadosen kan då ofta sänkas något.
- Om man väljer att starta med en dopaminagonist kan pramipexol 1–2 mg/dag, ropinirol 3–12 mg/dag, eller depåberedning av pramipexol/ropinirol, ges med långsam upptrappning. Vid biverkningar som illamående eller ortostatism, sänker man takten i dosupptrappningen eller byter preparat. Vid illamående trots försiktig dosering, kan tillägg av domperidon^a 10–20 mg 3 gånger/dag under någon tid prövas. Tillägg av MAO-B-hämmare eller levodopa bör prövas vid otillräcklig symtomreduktion med dopaminagonist.

Äldre patient

- Lämplig startdos av levodopa är 50 mg på morgonen och sedan ökning med 50 mg/vecka till 300 mg fördelat på 3 tillfällen ca klockan 08, 12 och 17. Det är viktigt att inte ge levodopa för sent på kvällen för att undvika nattlig konfusion. Uppföljande utvärdering av sjuksköterska bör ske inom ca 3 veckor och återbesök till läkare inom 3 månader. Tydlig effekt av insatt behandling styrker diagnosen Parkinsons sjukdom. Demenser och cerebrovaskulära tillstånd kan ge upphov till sekundära parkinsonliknande symtom men svarar vanligen inte så uttalat på levodopa. Vid utebliven effekt kan dosen ökas till maximalt 600 mg/dag. Om ingen effekt uppnås bör diagnosen omprövas och behandlingen successivt trappas ut.
- Patienternas behov av levodopa ökar med sjukdomens progress. Vid otillräcklig effekt övervägs tilläggsbehandling med låga doser av en dopaminagonist eller COMT-hämmare för att få en jämnare dopaminerg stimulering.
- Den vanligaste biverkningen hos äldre är konfusion. Hos en patient med avtagande minnesfunktion kan konfusion uppträda redan vid en låg dos av dopaminerga medel. Andra läkemedel som ofta är förenade med biverkningar hos äldre är antikolinergika, tricykliska antidepressiva och läkemedel mot inkontinens. Vid känd kardiovaskulär sjukdom bör behandlingen ske med varsamhet. Utveckling av postural hypotension förstärks av pågående levodopabehandling med fall som följd. Blodtryck i liggande samt stående ska alltid mätas före och regelbundet under behandlingen.

a. Nyhet från Läkemedelsverket: Ny rekommendation för användning av domperidon, www.lakemedelsverket.se (red. anmärkning)

Medelålders patienter

Terapistart av medelålders (avses upp till ca 65 år) patienter bör också ske tidigt. Liksom vid behandling av yngre patienter bör man ha i åtanke att en förväntad behandlingstid är upp till 20 år. Se vidare Terapirekommendationerna – Behandling av Parkinsons sjukdom [länk].

Äldre patienter

Det vanligen mest funktionshindrande symtomet för äldre patienter är hypokinesi och levodopa ger oftast en god symtomlindring utan större risk för biverkningar. Psykiska biverkningar och ortostatisk hypotension är mindre uttalade än vid behandling med andra antiparkinsonläkemedel. Se Terapirekommendationerna – Behandling av Parkinsons sjukdom, [länk].

Terapirekommendation 2. Behandling av ortostatisk hypotension^a

Vid blodtrycksfall systoliskt > 20 mm Hg, och/eller diastoliskt > 10 mm Hg OCH subjektiva symtom vid lägesändring rekommenderas handläggning enligt följande:

1. utsättning av antihypertensiva medel
 2. + icke-farmakologiska behandlingar
 3. + etilefrin eller dihydroergotamin
 4. + tillägg av midodrin (licenspreparat, t ex Gutron Takeda Pharma, tablett 2,5 mg och 5 mg)
 5. + tillägg av fludrokortison (för vissa patienter)
- a. Dosering enligt produktresumé/Fass för varje enskilt läkemedel.
-
-

Bibehållande-/komplikeringsstadiet

Medicinering och behov av stödjande åtgärder varierar under sjukdomens olika faser. Läkemedelsbehandlingen är symtomatisk och redan efter några år kan det uppstå problem med otillräcklig effekt. Associerade symtom och andra sjukdomar kräver ofta annan läkemedelsbehandling vilket kan medföra risk för multimedicinering. Patienten, ofta med hjälp av närstående, måste fortlöpande informeras och motiveras att ta läkemedlen på rätt sätt. Uppdelning i dosett eller utnyttjande av ApoDos kan underlätta och förbättra följsamheten liksom klocka som påminner om medicintiderna.

En parkinsonspatient som är underbehandlad kan felaktigt ge intryck av att ha sänkt kognitiv förmåga, särskilt i ”off”-tillstånd, varför behandlingen då bör optimeras.

Behandling i palliativ fas

Så småningom blir behandlingen inriktad på palliation. NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, har tagit fram rekommendationer för palliativ vård vid Parkinsons sjukdom (www.nice.org.uk). Några hörnstenar är symtomlindring, anhörigstöd, god kommunikation och lagarbete i teamet. Det är viktigt med realistiska mål överenskomna med patienten, de närstående och teamet. Patienten kan ha bättre respektive sämre timmar/dagar/veckor. Att stötta och utnyttja patientens ”on”-tid så långt det är möjligt är värdefullt.

Vid avancerad sjukdom kan en del patienter vara gravt hypokinetiska, och ha psykiska symtom som oro och konfusion. Det finns vanligen ett visst utrymme för levodopa att reducera symtomen. Vanligtvis bör levodopa inte utsättas helt då komplett akinesi kan bli följden. Andra antiparkinsonläkemedel bör sättas ut liksom andra läkemedel som kan bidra till de psykiska symtomen. Tillstötande annan sjukdom, t ex infektioner, förvärrar vanligen temporärt parkinsonsymtomen, och vanligen kan dosökning av antiparkinsonmedel inte kompensera försämringen.

Kvarvarande rörelserelaterade symtom

Olika kvarvarande rörelserelaterade symtom inklusive behandling beskrivs i Terapirekommendationerna – Kvarvarande rörelserelaterade symtom [[länk](#)].

Terapirekommendation 3. Kvarvarande rörelserelaterade symtom (4, 5, 6, 7)

<p>Fluktuationer, dosglapp och "on-off"-fenomen</p>	<p>Dosglapp (eng "wearing off" eller "off"), förklaras delvis av otillräcklig lagringsförmåga (buffring) av levodopa och dopamin i nervsystemet. Förlust av normal synaptisk frisättning av dopamin med störningar av dopaminreceptorernas stimulering spelar också roll.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tillfälliga extradoser av snabblösligt levodopapreparat 25–50 mg kan provas för att motverka dosglappen. Om det behövs mer än ca 3 extradoser/dygn eller ca 10 extradoser/vecka är det lämpligt att grundmedicineringen kompletteras. • En nedbrytningshämmare, COMT-hämmare (entakapon, tolkapon) eller MAO-B-hämmare (rasagilin eller möjligen selegilin), kan minska dosglappen om levodopa redan tas. Ökning av agonist eller levodopa om fortsatt otillräcklig effekt. • Vid ytterligare utveckling av fluktuationer kan sk on-off-fluktuationer uppstå med hyperkinesier. Dosjustering av levodopa bör provas genom att doser minskas och tas tätare, eller genom att på annat sätt jämna ut läkemedelseffekterna med enzymhämmare eller dopaminagonist. Tillägg av amantadin (licenspreparat, t ex Amantadin Stada, tabletter 100 mg) kan vara effektivt om medicineringen inte kan justeras, men amantadin ökar risken för hallucinos.
<p>Dystoni</p>	<p>Dystoni är en variant av rigiditet med defekt relaxation av ett muskelpar, vilket leder till ihållande kontraktion av en eller flera muskelgrupper. Dystoni är ofta, men behöver inte vara, smärtsam och kan vara ett tidigt symtom vid Parkinsons sjukdom eller komma senare som ett "off"-relaterat symtom. Det är vanligt som ett symtom på lång medicinkarens, på morgonen, eller efter ansträngning.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dystoni behandlas med ökad dopaminerg behandling. Apomorfininjektioner är en möjlig behandling. • Vid smärtsamma dystonier kan 1–4 injektioner/år av botulinumtoxin fokalt i de dystona musklerna vara effektivt.
<p>Smärta</p>	<p>Smärta är ett vanligt problem och förekommer oftast mest i den drabbade kroppshalvan till följd av ökad muskelspänning och kroppshållning. Smärtan ökar ofta under "off"-perioder. Viktigt att utesluta annan bakomliggande orsak och att smärtanalys görs. Behandlingen är följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimering av antiparkinsonläkemedlen. • Analgetikatrappan kan användas inklusive låga doser av morfinpreparat. • Gabapentin eller en låg dos av antidepressiva kan ge god effekt på neurogen smärtkomponent. Se också kapitlet Smärta och smärtbehandling, avsnittet Neuropatisk smärta [länk]. • Botulinumtoxin kan provas vid dystonier. • Träningsprogram kan tas fram av sjukgymnast för att förebygga sekundära skador och muskelförkortningar. • TENS (transkutan elektrisk nervstimulering) stimulerar kroppens egna smärtledningssystem. Beröringsmassage har en lugnande och avslappnande effekt samt höjer smärtröskeln. Värme-kuddar kan lindra. Kognitiv beteendeterapi kan vara värdefull.
<p>Gångsvårigheter – "freezing of gait" och balansosäkerhet</p>	<p>Symtomet är vanligt förekommande i en mellanfas av sjukdomen och sannolikt spelar visuella stimuli stor roll och påverkan på det perifera seendet och dess funktion i basala ganglierna. Problemen förekommer vanligen som ett "off"-fenomen och yttrar sig t ex vid passage genom dörröppningar, eller vid gång på golv utan strukturer eller synstöd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Övningar som en sjukgymnast kan pröva ut, kan vara mycket effektiva. • Extra doser levodopa eller injektion med apomorfin kan vara framgångsrikt. • Grundmedicineringen kompletteras med MAO-B-hämmare och/eller NMDA-hämmare som kan ha egen effekt på symtomen.
<p>Tremor</p>	<p>Vilotremor är ett av kardinalsymtomen vid Parkinsons sjukdom, men är inte nödvändigt för diagnos. Endast 75% av alla patienter har tremor i någon fas under sin sjukdom. Rigiditet motverkar delvis tremor, och när rigiditeten minskar kan tremor uppträda. Tremor är ett dynamiskt symtom som inte avspeglar graden av dopaminbrist eller sjukdomsfas. Tremorn påverkas mycket av psykisk och fysisk anspänning samt muskulär trötthet förutom att vara ett symtom som förekommer i "off"-perioder. Tremorn genereras i talamus och i nervbanor som inte är dopaminerga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopaminersättning i alla former kan minska tremorn. Det kan behövas relativt höga levodopadoser för effekt. Det är viktigt att bedöma om tremorn ger upphov till funktionshinder. Det är stor risk att höga doser antiparkinsonmedel ges för att kontrollera tremorn och att detta leder till snabbare utveckling av svårbehandlade komplikationer som hyperkinesier. • Betablockare, som kan passera in i CNS, liksom anti epileptika och bensodiazepiner kan ha effekt på samma sätt som vid essentiell tremor. Exempel på preparat är propranolol tabletter 10–40 mg/dag, gabapentin kapslar 100–300 mg/dag och klonazepam tabletter 0,5–2 mg/dag. • Neurokirurgi med DBS i talamus är ett viktigt alternativ vid svårbehandlad tremor, och är så gott som utan åldersgräns eller medicinska restriktioner.

Icke-motoriska symtom

Icke-motoriska symtom såsom ortostatisk hypotension, sömnstörningar, urininkontinens, erektionsproblem, viktnedgång, depression, förstoppning, ökad salivering och svettningar är vanliga problem hos personer med Parkinsons sjukdom. Dessa problem förekommer under alla stadier av sjukdomen.

Blodtryck – ortostatisk hypotension

Den ortostatiska hypotensionen ses till följd av Parkinsons sjukdoms påverkan på hjärt-och kärlinnervationen. Bidragande orsaker kan vara hypovolemi och läkemedel. En utredning med avseende på vätskeintag, diabetes, anemi och saltbalans bör ske före behandling. Utsättning av blodtryckssänkande medel tillhör det basala. Dosminskning av antiparkinsonläkemedel, framför allt selegilin och dopaminagonister, bör övervägas.

Lättare ortostatism med ostadighet och trötthetssymtom kan behandlas med fysisk aktivitet och inlärld långsam uppstigning. Fysiologiska (isotona) drycker med salter och kolhydrater är effektivt. Stödstrumpor kan användas men har ingen bevisad effekt. Höjd huvudända av sängen med hjärtat beläget i ett högre plan än njurarna ger på sikt en förbättrad blodtrycksreglering.

Mer uttalad ortostatism ger upphov till koncentrationsproblem och kognitiva svårigheter och vanligen behövs farmakologisk behandling. De svåraste fallen med nära svimningar kan vara svårbehandlade och kan behöva utredas kardiellt.

Farmakologisk behandling innefattar sympatikomimetikum (t ex etilefrin), dihydroergotamin, mineralkortikoid fludrokortison, eller alfa-2-agonisten midodrin. Det senare är ett licensmedel (t ex Gutron Takeda Pharma, tabletter 2,5 mg och 5 mg) med god effekt som kan kombineras med andra medel. Se vidare Terapirekommendationerna – Behandling av ortostatisk hypotension.

Värmereglering/svettningar

Hos patienter med Parkinsons sjukdom förekommer ”utbrott” av uttalad svettning som kräver flera klädbyten per dag.

Besvärerna är ofta relaterade till ”off”-fas, och minskade fluktuationer genom medicinjusteringar kan vara effektivt. Antikolinergika, propranolol och mirtazapin kan ibland reducera och lindra besvärerna.

Dregling och salivering

Svalgmuskulaturen är dopaminberoende och upprepade sväljningsrörelser kan leda till uttröttning.

Påverkan på den autonoma innervationen till spottkörtlarna leder till salivansamling, som inte sväljs undan och som ger en ökad mängd saliv i munhålan.

Behandlingen bör ske med analys av när besvärerna kommer, och om i ”off”-fas är optimerad antiparkinsonmedicinering mest effektivt. Logopedbedömning och rådgivning är viktigt. Lokalt antikolinergikum i munhålan (ögondroppar atropin 1%, 1–3 droppar under tungan) kan vara effektivt för att minska salivproduktionen (8). Om otillräcklig effekt kan lokal injektion av botulinumtoxin i parotiskörtlarna vara effektiv men kräver regelbunden behandling.

Mag-tarmkanalen

Förlångsammad esofagusmotorik ses redan tidigt vilket kan bidra till risk för aspiration och pneumoni i senare fas av Parkinsons sjukdom. Nedsatt ventrikel- och tarmmotorik samt förstoppning och illamående är vanligt förekommande och kan bidra till ojämnt upptag av framför allt levodopa. Måltidens storlek och kostinnehåll, i synnerhet fett, kan fördröja ventrikeltömningen.

Behandlingen innefattar råd om rikligt med dryck, fiberrik kost, fysisk aktivitet samt dietistkontakt med kostråd som att minska fettinnehåll och äta mindre måltider. För dem med konstaterad påverkan på upptaget av levodopa, pga interaktion på molekylär nivå med konkurrens med andra aminosyror, rekommenderas patienten att ta levodopatabletterna 30 minuter före måltid. Bulk laxantia bör prövas innan motorikstimulerande laxantia används.

Domperidon² med perifert dopaminblockerande verkan kan ha effekt på illamående och tarmmotilitet, vanligen i relativt låga doser om 10 mg inför måltid (3–4 gånger/dag). Maxdosen bör var 90 mg då högre dos ger antidopaminerg effekt i hjärnan.

Nyhet från Läkemedelsverket: Ny rekommendation för användning av domperidon, www.lakemedelsverket.se (red. anmärkning)

Täta trängningar och nykturi

Parkinsons sjukdom ger upphov till detrusorhyperreflexi och nedsatt bäckenbottenrelaxation i anslutning till miktionsmiktionsstörningar som följd. Imperativa trängningar, förenade med långsam eller ofullständig blåstömning, är vanliga.

Icke-farmakologisk behandling omfattar minskat vätskeintag efter klockan 18 och höjning av sängens huvudända > 10 grader så att hjärtat kommer i ett högre plan än njurarna, vilket kan minska urinproduktionen med upp till 500 ml/natt.

Den farmakologiska behandlingen innefattar en optimerad dopaminerg stimulering med levodopa eller dopaminagonister, eftersom urinblåsan är delvis dopaminergt innerverad. Antikolinergika med viss selektivitet för urinblåsan, t ex oxybutynin, solifenacin och darifenacin, kan ha effekt. Tolterodin kan provas men i komplikationsfas kan biverkningar som kognitiv dysfunktion överväga. Lågdos ADH (antidiuretiskt hormon)-preparat som desmopressin kan ges för att minska urinproduktionen under natten, men elektrolyttrubbningar kan ofta bli följden vid regelbundet bruk. Bedömning av uroterapeut är värdefull.

Viktnedgång

Patienter med Parkinsons sjukdom har ofta nedsatt aptit i kombination med sväljningssvårigheter och inadekvat kostintag vilket påverkar livskvaliteten och effekten av andra vårdinsatser. Ofta är viktnedgången associerad med anhedoni och dystymi. Även viktnedgång trots adekvat kostintag är vanligt, och kan börja redan tidigt i sjukdomsutvecklingen.

Behandlingen innefattar dietistkontakt, intag av näringsdryck och optimering av antiparkinsonläkemedlen.

Fatigue

Fatigue (onormal mental trötthet) avser symtom med uttalad mental energibrist där vila inte hjälper och som skiljer sig från en depression samt förutsätter en normal nattsömn.

Behandlingen innefattar regelbunden, lustfylld fysisk och mental aktivitet. Läkemedel som kan ge trötthet sätts ut. Det är också viktigt att utesluta depression och behandlingsbar sömnrubbing. Man bör också utesluta att tröttheten betingas av organisk sjukdom, exempelvis anemi, kardiovaskulär sjukdom eller endokrina tillstånd som hypotyroidism och kortisolbrist. Eventuellt kan SSRI eller SNRI provas.

Sömnstörningar

Sömnstörningar är vanligt vid Parkinsons sjukdom och förekommer hos 90% av patienterna varav 50% har svårt att somna och 75% har en fragmenterad sömn med minskad djupsömn, vilket i sin tur leder till dagtrötthet. Sömnrubbingen kan vara sjukdoms-, ålders-, depressions-, demens- eller läkemedelsbiverkningsrelaterad och orsakerna behöver klargöras för att effektivt åtgärdas. Se även kapitlet Sömnstörningar, avsnittet Sömnfysiologi och diagnos [länk]. Diagnostiken är övervägande anamnestic och sömnlaboratorieutredning är sällan nödvändig.

Sömnstörande faktorer är bl a rörelsesymtom (rigiditet, tremor eller hyperkinesier), RLS (restless legs)-problem, dysuri, oro, mardrömmar och hallucinos. Sömnrytmrelaterade tillstånd är REM sleep behaviour disorder (RBD), som innebär våldsamma utagerande drömmar, andningsuppehåll, PLM (periodic limb movements in sleep) eller parasomnier med apnéer och andra andningsuppehåll.

Dagtid kan plötsligt insomnande förekomma. Behandling med antiparkinsonmedicinering kan förstärka dagtrötthetsproblemen. Om sömnstörningen korrigeras före behandling kan sömnhet relaterad till insättning av medel lindras.

Behandling

Alla patienter har nytta av sömnhygieniska åtgärder, se kapitlet Sömnstörningar, Faktaruta 4 [länk]. Tillgång till närliggande toalett och svag kontinuerlig nattbelysning kan vara av värde för att minska risken för konfusion.

Nattlig dopaminbrist kan förbättras med långverkande levodopapreparat och/eller dopaminagonister till natten. RLS vid Parkinsons sjukdom förekommer mest som ett ”off”-fenomen kvällstid och vid nattlig undermedicinering, och är en sekundär form av RLS. Det finns inga belägg för att RLS-patienter utvecklar Parkinsons sjukdom. Behandlingen är vanligen dopaminagonister till kvällen, eventuellt i kombination med levodopa.

Vid mardrömmar och överrörlighet nattetid kan minskning av antiparkinsonmedicineringen hjälpa. Ett första steg är att sätta ut eventuellt använt selegilin. Ett andra steg är att reducera agonistdosen. Sederande antidepressiva, t ex mirtazapin 15–45 mg eller mianserin 10–30 mg, på kvällen kan förbättra fragmenterad sömn och sömnrubbingar relaterade till depressioner.

Vid RBD är den normala inhibitionen av rörelser under REM-sömnen defekt, och intensiv motorisk aktivitet sker under aktivt drömarbete. RBD är vanligt vid Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och Lewy bodydemens. Behandlingen är dels att patienten får kännedom om tillståndet, dels läkemedel och då antingen klonazepam 0,25–1 mg eller mirtazapin 15–30 mg respektive mianserin 10–20 mg till natten. Sedativa med kort halveringstid som zopiklon 5 mg eller oxazepam 5–10 mg till natten kan provas.

Vid hallucinos rekommenderas ett atypiskt neuroleptikum, i första hand quetiapin med dosen 6,25–25 mg som saknar allvarliga biverkningar och klozapin 6,25–50 mg i andra hand som dock kan ge allvarlig blodbildspåverkan och kräver regelbundna kontroller av vita blodkroppar med differentialräkning.

Affektiva symtom

Depression – ångest – oro

Omkring 40% av personer med Parkinsons sjukdom upplever ångest, depression eller en kombination av båda. Fluktuationer i behandlingseffekten av antiparkinsonmedicinering, s k on-off variationer, ger ofta upphov till ångestliknade tillstånd i samband med fluktuationerna. En jämn behandlingseffekt kan minska eller eliminera denna oro och ångest. Faktorer associerade med oro vid Parkinsons sjukdom har inkluderat hallucinationer, kognitiv svikt, avancerat sjukdomsstadium och funktionellt handikapp. Depression föregår i ca 30% ett senare insjuknande i Parkinsons sjukdom. Depressionssymtom innefattar bl a en generell förlängsamning, koncentrationssvårigheter, nedsatt arbetsminne, sömnproblem, men även en minskad aptit och viktnedgång.

Anhedoni, oförmåga att känna glädje, är ett tillstånd som finns hos personer med Parkinsons sjukdom och som är relaterat till såväl apati som depression.

Apati förekommer hos upp till ca 40% av personer med Parkinsons sjukdom. Apatin visar sig som minskat intresse för och deltagande i sociala aktiviteter, initiativlöshet och nedslagenhet.

Behandling

Oro som inte kan kopplas till ojämn effekt av antiparkinsonmedicineringen, och ”off”-tillstånd, lindras ofta av SNRI-preparat, venlafaxin 37,5–150 mg, eller med bensodiazepinpreparat som oxazepam 5 mg vid behov, max 3 tabletter per dygn. Vid samtidig depression har stödsamtal ytterligare effekt. Vissa depressionssymtom överlappar med låg dopaminhalt och då kan båda sjukdomarna förbättras med en ökad dopaminerg dosering. Bäst evidens för behandlingseffekt av depressiva symtom vid Parkinsons sjukdom har SNRI (venlafaxin). Vid fragmenterad sömn kan mirtazapin i låg dos läggas till. Tredjehandsmedel är SSRI, och i enstaka fall kan ECT-behandling vara effektiv.

Kognitiv dysfunktion

I ett tidigt skede av Parkinsons sjukdom ses oftast en normal kognitiv förmåga. Det är dock vanligt att man ser indirekta tecken till kognitiv svikt i form av begynnande förlångsamning i informationsbehandlingen. Det är också mycket vanligt med fatigue. Under flera år kan den parkinsondrabbade ha en ”lindrig kognitiv påverkan”, dvs en subtil påverkan på planeringsförmågan, initiering, arbetsminne och beslutsfattande. Hos yngre personer med Parkinsons sjukdom utgör detta en vanlig orsak till upplevd mental stress.

Demens

Definition av demens enligt DSM-IV ges i kapitlet Demens [länk].

Kriterier för demens vid Parkinsons sjukdom kom först 2007 och definieras med minst 3 kognitiva domäner som påverkas inom ramen av en Parkinsons sjukdoms diagnos. Mellan 20 och 40% av patienterna med Parkinsons sjukdom utvecklar demens. Riskfaktorer som angivits är bl a hög ålder,

uttalad bradykinesi och PIGD (postural instability and gait disorder), tidig levodopaassocierad konfusion samt depression. Symtom vid demens vid Parkinsons sjukdom är en markant kognitiv förlångsamning och mental rigiditet. Försämring av exekutiva funktioner kan uppstå generellt. Tydliga svårigheter med simultankapacitet och responsinhibition är vanligt förekommande och också visuospatiala och visuokonstruktiva svårigheter. Se även kapitlet Demens, avsnittet Lewy body-demens och demens vid Parkinsons sjukdom [länk].

Behandling

Levodopa kan ha god effekt på exekutiva funktioner samt även på verbalt flöde och arbetsminne. I senare fas av Parkinsons sjukdom kan levodopa också ge upphov till negativa effekter som hallucinationer, förvirring och konfusion.

Behandling med antikolinesterashämmare (rivastigmin), med godkänd indikation för demens vid Parkinsons sjukdom, höjer de kolinerga nivåerna och kan ha viss effekt. Även memantin som är en NMDA-receptorantagonist kan provas vid demens för att förbättra ADL (aktiviteter i det dagliga livet). Behandling sker då utanför godkända indikationer. Antikolinergika ska undvikas då de kan ha en negativ effekt på kognitionen.

Organisatoriska aspekter – multidisciplinära team

Multidisciplinära team med tydliga rollfördelningar mellan olika yrkesgrupper har under senare år bildats på universitetskliniker och andra större sjukhuskliniker och beskrivs närmare i Tabell 1 [länk] (9).

Tabell 1. Multidisciplinära team med tydliga rollfördelningar

Roll	Uppgifter
Läkare	Läkaren ställer diagnos och ansvarar för medicineringen. Korrekt diagnos är en förutsättning för ett optimalt behandlingsresultat. Diagnosen bör ifrågasättas regelbundet. Patienten undersöks neurologiskt. Till sin hjälp att ställa diagnos och följa symtom kan den motoriska skalan "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS), del III, (www.mdvu.org) och den icke-motoriska skalan "Non-Motor Symptom Scale" (NMSS), (www.pdnmg.com), med fördel användas.
Sjuksköterska	Sjuksköterskan fungerar som samordnare i teamet och har kontakt regelbundet samt vid behov med patient, närstående, andra vårdgivare och särskilda boenden. Hon bedömer behovet av omvårdnad och är behjälplig i kontakten med biståndshandläggare inom kommunen. Hon föreslår och utvärderar inom givna ramar viss läkemedelsjustering samt ger råd om planering och utnyttjande av "on"-tid och ger tips för att undvika stress. Vidare följer hon upp utvecklingen av icke-motoriska symtom.
Sjukgymnast	Sjukgymnasten bedömer fysisk förmåga som allmän kondition, muskelfunktion, balans och koordination samt gång- och förflyttningsförmåga. Hon skapar träningsprogram för patienten individuellt eller i grupp. Hon förmedlar strategier för att bemästra rörelsesvårigheter och genomföra en aktivitet samt försöker identifiera visuella eller auditiva ledtrådar för att överbygga frysta rörelser.
Arbets-terapeut	Arbets-terapeuten ger stöd och råd som gör det möjligt för den parkinsondrabbade att delta i olika vardagliga aktiviteter i och utanför hemmet. Arbets-terapeuten ser över hjälpmedelsbehovet och visar vilka hjälpmedel som kan underlätta i olika situationer. Arbets-terapeuten kan göra hembesök hos patienten och utifrån bedömningen föreslå hur man kan anpassa bostaden och prova ut tekniska hjälpmedel. Arbets-terapeuten kan också göra en inledande kognitiv bedömning med hjälp av olika kognitiva bedömningsinstrument.
Kurator	Kuratorn står för den sociala/psykosociala kompetensen, vilket innebär att se individen i hans/hennes sociala sammanhang – hur de fysiska, psykiska och sociala faktorerna påverkar hela människan och hennes situation. Kuratorn ger råd och stöd i kontakten med olika myndigheter samt informerar om samhällets olika resurser och olika former av stöd. Hon kan vid behov ge stöd-samtal enskilt eller i par. Hon kan för både den parkinsondrabbade och de närstående ge stöd med krisbearbetning av förändrad livssituation och roller i relationerna.
Neuro-psykolog	Neuropsykologen kan med en målinriktad utredning med evidensbaserade metoder kartlägga och kvantitativt dokumentera den kognitiva förmågan. Tillsammans utgör neuropsykologens och arbets-terapeutens bedömningar en bra bas för att läkaren ska kunna utarbeta individuella strategier för kognitiv träning och föreslå kompensatoriska strategier.
Logoped	Logopeden bedömer och ger råd vid röst-, tal-, språk- och sväljningssvårigheter. Bedömning sker genom samtal och formella testuppgifter för andning, röst, oralmotorik och artikulation. Träningen inriktas på röstteknik eller intensitetsträning för starkare röst eller övning i att tillämpa strategier för tydligare tal. Logopeden kan också informera om och ordinera kommunikationshjälpmedel som röstförstärkare eller skrivhjälpmedel där även anhöriga erbjuds att vara med.
Dietist	Dietisten ger råd om kostens sammansättning, konsistens och proteinfördelning över dagen i förhållande till medicineringsstillfällena. Dietisten ger också råd om hur man kan förebygga förstopning och förhindra viktnedgång.
Tandhygienist	Tandhygienisten visar och provar ut hjälpmedel – för att patienten ska kunna sköta den dagliga munhygien på ett så optimalt sätt som möjligt – och ger vid muntorrhet information om saliv-ersättningsmedel/salivstimulerande medel och natriumfluorid.
Uroterapeut	Uroterapeuten gör en bedömning av inkontinens- och blåstömningsproblem hos den parkinsondrabbade.
Sekreterare	Sekreteraren är den person som patient och närstående möter först i receptionen och som dokumenterar läkarbesök samt samordnar kontakter mellan olika teammedlemmar.

Information till patient och närstående

De flesta patienter tycks vilja bli informerade om sjukdomsförlopp och en allmän prognos om hur sjukdomen fortskrider (10). Anhöriga behöver få information om kognitiv svikt för att bättre förstå patientens beteende i vardagliga situationer. Det är viktigt att redan tidigt etablera en god kontakt med den parkin-

sondrabbade och de närstående för att under det att sjukdomen fortskrider höra med anhöriga hur de tänker om patientens tillstånd, sin egen roll och om de orkar. Korttidsplatser, växelvård och kommunal avlastning kan bli aktuellt för att underlätta de anhörigas situation. Kontakt med lokal patientförening kan också bli aktuell.

I teamets arbete kan patientundervisning hjälpa de parkinsondrabbade och deras närstående (9). I en parkinsonskola ger teamet information om hur sjukdomen kan komma att utveckla sig och om hur man på olika sätt kan underlätta och hantera de problem som dyker upp. Förutom föreläsningar med olika teman kan praktiska övningar läggas in som t ex stavgång, Qigong och röstträning.

Tillgång till dagvård och rehabilitering kan vara ett viktigt tillägg vid behandlingssvikt och vid komplikationer av behandlingarna. Individuellt utplagda rehabiliteringsplaner efter behov och förutsättningar som följs upp och utvärderas är viktiga komplement (10).

Rehabilitering och fysisk aktivitet

Regelbunden fysisk aktivitet förbättrar kognition och motverkar nedstämdhet. Evidens finns för att riktad träning förbättrar balans och koordination (11, 12, 13), och gemensamma riktlinjer för sjukgymnastik vid Parkinsons sjukdom publiceras under året.

Så kallade cues (ledtrådar) kan framgångsrikt användas för att överbrygga ”freezing” (”frysta rörelser”) i vissa situationer. De innefattar att följa takter och rytmer vid gång, eller visuella stimulus som rutnönster i golv eller liknande.

Flertalet hjälpmedel finns och många är i utveckling för att underlätta medicinering, men också uppmuntra och underlätta fysisk aktivitet och rehabilitering.

Mental coaching för att minska mental stress och öka ”coping”-förmågan kan höja livskvaliteten.

Fysisk rehabilitering är en viktig del i behandlingen av patienter med Parkinsons sjukdom och bör ses som en integrerad del i helhetsbehandlingen.

Användning av antiparkinsonmedel inom barnmedicinen

Pediatriskt bruk av antiparkinsonmedicinering är ovanligt och bör endast initieras av erfarna barnneurologer, men kan komma att användas vid definierade tillstånd som primär dystoni och DRD (doparesponsiv dystoni), som är en recessivt ärftlig defekt i enzymet tyrosinhydroxylas. Tidig och vanligen livslång behandling med levodopa i doserna 1–5 mg/kg kroppsvikt per dag är ofta mycket effektiv.

Tidigt debuterande restless legs syndrom (RLS), vanligen som del i en autosomalt dominant ärftlig form, kan behandlas med dopaminagonister.

Vid svår dystoni är antikolinergika (trihexyfenidyl) att betrakta som ett förstahandsmedel. I pediatriskt bruk kan mycket höga doser komma att behövas, efter långsam upptitrering.

Sammanfattning

Modern behandling av Parkinsons sjukdom är komplex och innefattar motoriska och icke-motoriska symtom. Behandlingsmöjligheterna är stora men vaksamheten måste vara stor för alltför komplex polyfarmaci och den stora risken för interaktioner. Ett multidisciplinärt behandlingsteam bidrar till optimal behandlingseffekt inte minst genom att optimera alla de icke-

farmakologiska behandlingarna, och den mångfacetterade utvärderingen bidrar till att hitta såväl sjukdoms- som behandlingsrelaterade problem. Genom ett professionellt förhållningssätt kan patientens och närståendes ändrade livsbetingelser underlättas.

Referenser

- Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology*. 2010;74:995–1002.
- Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:990–7.
- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613–8.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006;13:1186–202.
- Behandling av parkinsonism. Behandlingsrekommendationer. Läkemedelsverket 2008:(19)2.
- NICE Clinical Guidelines, No. 35. Parkinson's Disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. www.nice.org.uk
- SweModis – Svenska riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom, version 6 2013. www.swemodis.se
- Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhoea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord*. 2002;17:1318–20.
- Hagell P, Hagstadius S, Lindskov S, Marktorp C, Westergren A. Tema Parkinsons sjukdom. I vården. 2010;4:17–33.
- Den äldre parkinsonpatienten. Löck J, Granérus AK, red. Sandvikens Tryckeri. Svensk geriatrisk förening; 2008. ISBN 9789163336929.
- Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45:215–29.
- Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic

review and meta-analysis.

Mov Disord. 2008;23:631–40.

13. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? Neurology. 2011;77:288–94.

För vidare läsning:

1. MacMahon DG, Thomas S. Practical approach to quality of life in Parkinson's disease. J Neurol. 1998;245:19–22.
2. SweModis - Behandlingsriktlinjer:
Konsensus kring behandling med Apomorfin 2013,
Konsensus kring behandling med Duodopa 2013 ,
Konsensus kring behandling med DBS 2013 ,
Terapimöjligheter för Parkinsons sjukdom i avan cerad fas.
3. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol. 2011;26 Suppl 1:1–58.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2015-07-09 01:02