

BEHANDLING AV PARKINSONISM

Synpunkter på Läkemedelsverkets rekommendationer

Det är nu snart 200 år sedan James Parkinson 1817 beskrev några patienter med »shaking palsy» (paralysis agitans). Under de senaste 30 åren, efter det att bl a Arvid Carlsson och hans medarbetare Bertler och Rosengren klarlagt sambandet mellan dopamin-(DA)-brist i det nigrostriatala systemet och Parkinsons sjukdom, har stora framsteg gjorts för att farmakologiskt och kirurgiskt lindra sjukdomen. Trots stora ansträngningar har man dock ännu inte funnit den primära sjukdomsorsaken, varför kurativ bot ännu saknas. Hypoteserna är många, men koncentreras till degenerativa och oxidativa processer. Dessa kan möjligen vara initierade av neurotoxiska substanser, såsom metyl-fenyl-tetrahydropyridin (MPTP), hos genetiskt särskilt vulnerabla personer, dock utan klassisk ärftlighetsgång.

Inom neuroforskningen har därför Parkinsons sjukdom rönt stor uppmärksamhet och har delvis framstått som ett modellsystem för störningar inom nervtransmissionen. Åtskilliga behandlingsmöjligheter finns idag beskrivna enbart inom det dopaminerga systemet.

Det är glädjande att Läkemedelsverket uppmärksammat denna tämligen vanliga neurologiska sjukdom, och den nu aktuella informationen »Behandling av parkinsonism» från Läkemedelsverket (nr 4/96) är, liksom Socialstyrelsens skrift från 1987 [1], utarbetad tillsammans med representanter för norska läkemedelsmyndigheter. I skriften från 1987 koncentreras mycket till dels en genomgång av de farmakologiska principerna för L-dopabehandling, dels omvandlingen till dopamin i centrala nervsystemet och dess påverkan på postsynaptiska receptorer i striatum. Man hade då drygt tio års praktisk erfarenhet av L-dopabehandlingen sedan Birkmayer och Hornykiewicz 1961 beskrev

de första kliniska behandlingsförsöken med L-dopa [2].

Den viktigaste effekten av L-dopa är att överlevnaden har förlängts för Parkinson-patienterna; den är nu i det närmaste likvärdig med den i åldersmatchade material [3].

Inkörsport till andra transmittorsystem

Samtidigt hade man dock börjat uppmärksamma symtom som inte fanns beskrivna i naturalförloppet vid Parkinsons sjukdom, nämligen motoriska fluktuationer – från svår stelhet till närmast koreoatetotisk överörlighet, vilket lite slangbetonat kom att kallas »on-off» [4]. Dessa symtom kom att förknippas med L-dopabehandlingen, och djurexperimentellt kunde man finna belägg för neurotoxisk effekt av L-dopa, dock i mycket höga och kliniskt osannolika doser. Kliniska belägg för eventuell neurotoxicitet av L-dopa på människa har dock inte kunnat bevisas [5]. Detta har dock kommit att dominera den farmakologiska debatten, och många av de medel som kommit under de senaste 20 åren har haft som utgångspunkt att stabilisera den kliniska situationen, balansera överörlighet mot stelhet samt att hålla L-dopadoserna låga.

Läkemedelsindustrin har därför visat stort intresse för sjukdomen, inte enbart från strikt Parkinson-synpunkt utan även som inkörsport dels till andra transmittorsystem, dels till nervcellernas åldrandeprocess, apoptosis. Vetenskapliga sällskap för befrämjande av forskning kring rörelserubbningar har bildats, bland annat nyligen i Sverige (Swedish movement disorder society, SWEMODIS), och patientföreningar har startats.

Krav på tidig och korrekt diagnos

Det som nu lyfts fram i den nya upplagan av »Behandling av parkinsonism» är kraven på tidig och rätt diagnos, eftersom flera andra neurodegenerativa sjukdomar har Parkinson-liknande symtom. Därigenom betonas vikten av korrekt, tidig behandling, dels

för att undvika onödig behandling av patienter som inte har den idiopatiska, genuina Parkinson-sjukdomen, dels för att säkerställa en korrekt behandling av dem som har den. Terapin skall hålla patienterna i gott skick under deras återstående livstid, vilket i många fall rör sig om 30–40 år.

Skriften domineras således av ämnen såsom tidig och korrekt diagnostik, tidig behandling för att förhindra svåra långsiktiga biverkningar, den bästa behandlingen i det senare komplikationsstadiet med hänsyn tagen till såväl förutsägbara som slumpvisa (random) motoriska fluktuationer. Därtill har avsnitt fogats om psykiska störningar i samband med parkinsonism, depression, demens, ångest och psykoser.

Ordentlig genomgång saknas

Den aktuella skriften tar ganska försiktigt upp problemen vid tidig diagnostik. Man redovisar kardinalsymtom på traditionellt sätt och nämner som differentialdiagnoser endast essentiell tremor, cerebral multiinfarktsjukdom och depression. Man saknar en ordentlig genomgång av de vanligaste neurodegenerativa sjukdomarna som ger parkinsonistiska symtom. Detta är viktigt, eftersom man bland annat vid United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank i London funnit att ca 20 procent av patienter som under livstiden fått diagnosen Parkinsons sjukdom vid neuropatologisk undersökning inte har de för sjukdomen typiska förändringarna i substantia nigra, dvs Lewyskroppar [6], medan man omvänt kan finna Lewyskroppar hos patienter som inte alltid passar vare sig i det traditionella symtommonstret eller åldersmässigt [7].

De vanligaste parkinsonistiska differentialdiagnoserna, som ibland går under benämningen Parkinson-plus-syndrom, finns idag väl beskrivna och utgörs framför allt av multipelsystematrofi (MSA) eller Shy-Dragers syndrom (där autonoma störningar av blodtryck och blåsfunktion dominerar), progressiv supranukleärpares (PSP) eller

Författare

JAN-EDVIN OLSSON

professor, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

Steele–Richardson–Olszewskis syndrom (där oftalmoplegi och kognitiva störningar tidigt uppträder), olivo-pontocerebellär atrofi (med ataxi och dysartri), kortikobasal degeneration (med pyramidbanesyntom och störd armfunktion, »alien hand», och gripreflex) samt tidiga fall av Alzheimers sjukdom [8].

Vid alla dessa tillstånd är differentialdiagnosen viktig, inte minst vid fall av Alzheimer, där L-dopabehandlingen oftast förvärrar sjukdomen men där tidigt insättande av kolinesterashämmare kan uppskjuta sjukdomsförloppet.

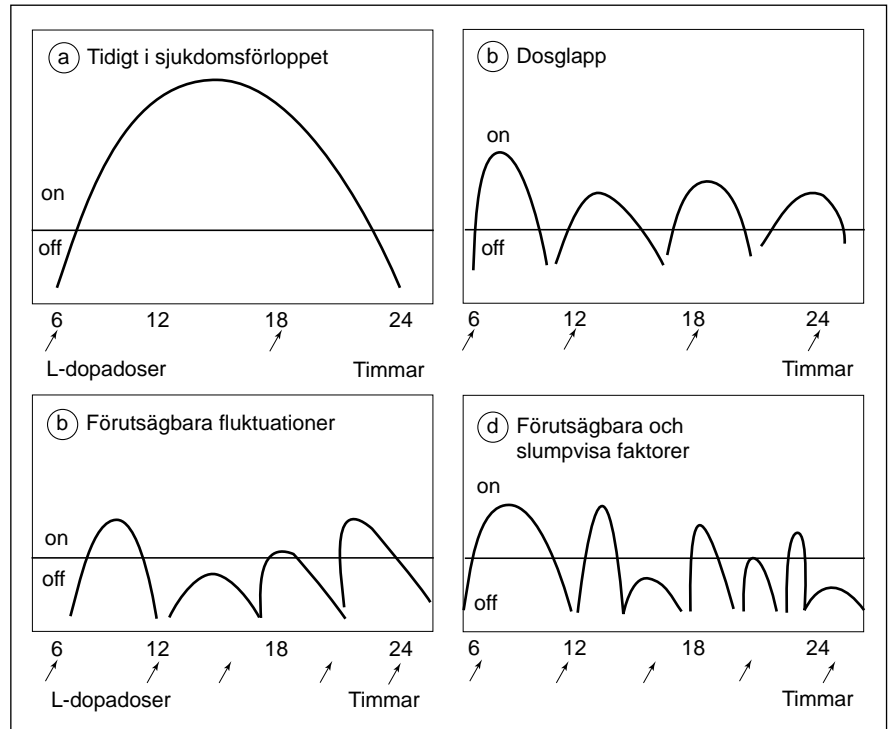
Blygsamma laborieundersökningar

De i informationsskriften föreslagna laborieundersökningarna är i blygsammaste laget och bör kompletteras med serumbestämningar av kobalamin och folat; helst också av metylmalonsyra och/eller homocystein för att säkert utesluta en brist på vitamin B₁₂. Anmärkningsvärt nog har man inte alls tagit med värdet av spinalvätskeundersökningar, där man hos Parkinson-patienter kan finna dels förhöjda värden av vasopressin, dels mer specifika ämnen såsom metylsalsolinol, medan förhöjd halt av neurofilamentprotein mer talar för Parkinson-plus-syndrom [9-11].

Man har idag möjlighet att rutinmässigt bestämma de vanligaste monoaminmetaboliterna homovanillinsyra (HVA) och 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA), där låga halter både tyder på en störning i dopaminsystemet och indikerar behov av L-dopasubstitution [12]. Med upprepade lumbalpunktioner har man också möjlighet att följa L-dopabehandlingen och korrelera SP/HVA med det kliniska förloppet. Detta bör, åtminstone i en del fall, kunna vara till hjälp vid den individualiserade behandling som krävs framför allt i det sena komplikationsskedet. Däremot torde man under överskådlig tid inte kunna använda sig av isotopundersökningar, särskilt inte den dyrbara positronemissionstomografin (PET).

Effekter av farmaka

De flesta farmaka som används vid Parkinsons sjukdom är utformade så att de påverkar dopaminmetabolismen, bl a genom att tillföra L-dopa som efter dekarboxylering ökar dopamininnehållet presynaptiskt för att sedan transmittera nervimpulsen vidare till de postsynaptiska dopaminreceptorerna. Vid övermättnings eller brist på postsynaptiska receptorer kan dopamin påverka även den presynaptiska autoreceptorn.



Figur 1. Schematisk förenkling (efter Pearce [4]) av L-dopainducerade motoriska fluktuationer i den tidsordning de vanligen uppstår:

- God effekt av L-dopa under det vakna dygnet under de första åren och utan relation till L-dopaintag;
- Dosglapp (wearing off) med tydlig försämring i slutet av ett tidigare tillfredsställande dosintervall;
- Förutsägbara (predictable) fluktuationer som kan korreleras till L-dopaintaget;
- Kombination av förutsägbara och slumpvisa (random eller unpredictable) fluktuationer, de sistnämnda oftast vanligare senare på dagen.

Dopamin bryts ned antingen via MAO (monoaminoxidas) B- eller COMT (catechol-o-metyltransferas)-systemen, och nedbrytningen kan därför förhindras genom enzymhämmare.

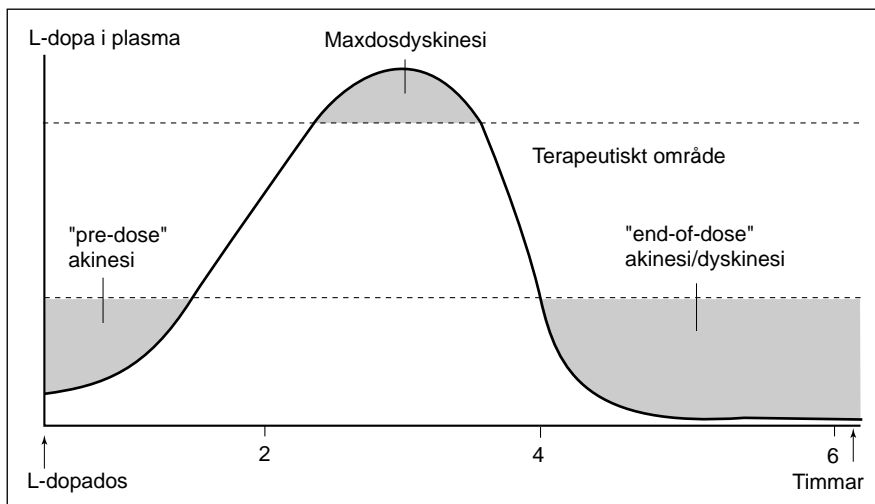
MAO-B-hämmare, bl a selegilin, har funnits länge på marknaden, medan COMT-hämmarna entacapone och tolcapone har genomgått flera kliniska prövningar och sannolikt kommer att finnas tillgängliga inom ett år. L-dopabehandlingen bör reduceras då dessa medel ges, vilket kanske inte alltid beaktas. Då det gäller COMT-hämmare måste detta bli mer regel än undantag [13].

Slutligen finns dopaminagonister, som verkar direkt på de postsynaptiska receptorerna. Dopamin är den naturliga agonisten och krävs därför i allmänhet för att de syntetiska medlen skall verka. Egeneffekten av dessa – exempelvis bromokriptin, lisurid, pergolid och cabergolid – är vanligtvis svag och kortvarig.

Apomorfin, som framhävs i Läke-medelsverkets information, kan vara ett värdefullt behandlingstillägg vid plötslig stelhet, »freezing». Det kräver dock autoinjektioner, som ju kan vara mycket svåra för patienten att själv administrera, vilket starkt begränsar apomorfinets användning. Lösliga L-dopaberedningar är vanligtvis enklare och nästan lika snabba och effektiva.

Samtliga ovannämnda farmaka har

effekt på de tidiga Parkinson-symtomen. Den symtomatiska effekten av alla utom L-dopa är dock i allmänhet övergående och kortvarig. Att man inte som rutin ger L-dopa till alla patienter i samband med att symtomen blir uppenbara beror på att man teoretiskt vid djurexperiment funnit visst belägg för L-dopas neurotoxicitet. Det finns dock inga säkra kliniska belägg för vare sig att L-dopa är neurotoxiskt eller förvärrar Parkinson-sjukdomen [5]. Det är dessutom det billigaste och mest beprövade preparatet, varför i allmänhet de äldsta patienterna, som är känsliga för psykiska biverkningar, nästan utan undantag bibehåller endast L-dopaterapi mot slutet av sjukdomstiden. Man vet också att L-dopaeffekten vid den genuina, idiopatiska formen av Parkinsons sjukdom hela tiden kvarstår, även om det s k te-



Figur 2. Bifasiska fluktuationer oftast av dystonisk-dyskinetisk karaktär vid in- och utträde ur det »terapeutiska» området. Ibland uppträder även maxdosdyskinesier, oftast i form av hyperkinesier. Efter Pearce [4].

rapeutiska intervallet kan minska med åren [14].

Ett bra sätt att minska risken för framtida neurotoxicitet är att inleda behandlingen med låga doser L-dopa och sedan försöka hålla patienten på en något suboptimal nivå [15].

Omvänt har en del medel mot Parkinsons sjukdom ansetts ha en neuroprotektiv effekt. Framför allt selegilin har tillskrivits dessa egenskaper, vilket också har visats i djurmodeller och cellodlingar som förbehandlats med MPTP. Kliniskt har man inte fått belägg för detta, även om de första resultaten av den stora »Deprenyl And Tocopherol Antioxidant Therapy Of Parkinsonism» (DATATOP)-studien antyder att så skulle vara fallet. De senaste genomgångarna har dock klart visat att tidig behandling med selegilin varken minskar fluktuationsrisken eller ger sänkta L-dopadoser [16].

På liknande sätt har både en del dopaminagonister och amantadin tillskrivits neuroprotektiva egenskaper [17]. Därtill har man i den nu pågående Parkinson's Disease Research Group of the UK funnit belägg för en ökad mortalitet hos patienter som behandlas med en kombination av selegilin och L-dopa, en mortalitet som möjligen kan bero på autonoma störningar och kardiovaskulär toxicitet [18].

Det är således mycket svårt att ge några säkra riktlinjer rörande både tidig behandling och den fortsatta behandling som utan alltför svåra bieffekter

skall ges livet ut, i vissa fall under 30–40 år. L-dopa är här det mest beprövade preparatet och det mest logiska valet, då man funnit belägg för att det föreligger en dopaminbrist i hjärnan hos Parkinson-patienter. Läkeemedelsverkets skrift ger en ganska klar anvisning om att man är inne på samma linje, eftersom man skriver att »den vanligaste initialbehandlingen är levodopa med dekarboxylashämmare».

Det är också viktigt att man man ger den lägsta effektiva dosen – en princip som åtminstone i början av L-dopaeran förbisågs, eftersom såväl patient som läkare ville ha ett så gott resultat som möjligt och därför gärna överdoserade. Man brukar säga att under de första fem åren nästan vilken behandling som helst kan ges med gott resultat. Det visar sig också från DATATOP-studien att inte mindre än 121 av 800 patienter stod kvar på placebo när man bröt studien efter i medeltal 21 månaders observation [19]. Detta något svårförklarade faktum manar till eftertanke!

Fluktuationer

Informationsskriften tar upp fluktuationer och terapivikt på ett traditionellt och ofta alltför kortfattat sätt. Det hade sannolikt varit bättre att begränsa innehållet till mer centrala frågor, som då hade kunnat penetreras djupare. Erfarenhetsmässigt finns betydande olikheter i bedömningen av fluktuationer, där »dosglapp» eller »wearing off» är den L-dopainducerade effekt som vanligen kommer först (Figur 1 b). Morgonstelhet, eller »early morning akinesia», är egentligen ingen fluktuation utan ingår i naturalförloppet. När ett avancerat »on-off-tillstånd» uppstår anger många patienter i själva verket en

god rörlighet tidigt på morgonen, vilken dock avtar framåt förmiddagen. När detta stadium efter fem till tio år nåtts är det mycket viktigt att noggrant med dygnskurvor över såväl symtom som plasmabestämningar av L-dopa, möjligen också dopamin, analysera förloppet.

Enstaka mottagningsbesök kan ge en helt felaktig bild av verkligheten, eftersom patienten ofta överdoserar och tar några tabletter extra inför läkarbesöket. Trots den kärva sjukvårdssituationen bör dessa patienter observeras i slutenvård, helst under lugna förhållanden. Inläggning på en akutavdelning i flerbäddsrum stressar ofta dessa patienter så att bedömningarna blir otillförlitliga. Tillgång på personal som är tränade att bedöma svängningar i motorik är en tillgång, framför allt då man har att bedöma huruvida fluktuationerna är förutsägbara (predictable) eller slumpmässiga (random) eller, inte sällan, en kombination av de två (Figur 1 d). I Läkeemedelsverkets skrift rekommenderas kontinuerlig duodenal levodopainfusion, där dock intravenös L-dopainfusion under korta perioder tycks kunna vara ett fullgott alternativ motsvarande ungefär den tidigare använda metoden att göra ett behandlingsuppehåll, »drug holiday» [20].

Huvudalternativet för terapi vid avancerade fluktuationer, i synnerhet då patienten har både bifasiska fluktuationer och maxdosdyskinesi, blir dygnsbestämningar av L-dopa i plasma i kombination med noggrann klinisk bedömning (Figur 2). Det är ännu inte fastställt vilken farmakologisk kombination – L-dopa plus selegilin eller L-dopa plus dopaminagonist – som kan vara lämpligast i denna situation, ej heller vilka patienter som lämpar sig för en kombination av tre farmaka. Slutligen är COMT-hämmarnas plats i terapin inte helt klarlagd. Dessa centrala frågeställningar i Parkinson-behandlingen behandlas möjligen något kortfattat, medan riktlinjerna för behandling av psykiska problem som demens, depression och ångest är mer koncisa och lättare att följa.

Dietbehandling utan proteinreduktion

Slutligen finns i den sk bakgrundsdokumentationen ett tämligen stort kapitel om dietbehandling vid Parkinsons sjukdom. Detta avsnitt får inte missförstås så att patienterna rekommenderas att minska sitt proteinintag, eftersom flertalet befinner sig i ett katabolt till-

stånd och behöver näringstillförsel. Däremot är det riktigt att kraftigt proteinhaltiga måltider kan konkurrera med L-dopaupptaget, varför många patienter har lärt sig att äta lite och ofta och tar sin L-dopamedicinering en halvtimme före måltid. Ett lite större och kraftigare mål kan intas på kvällen; det är viktigt att proteinintaget inte reduceras.

Framtidsperspektiv

Det neurokirurgiska behandlingsavsnittet är också väl framfört och behöver inte ytterligare kompletteras. Däremot pågår utvärderingar framför allt av pallidotomier för att se vilken plats denna behandling kan få i terapin. Den nya serien av fetala transplantationer emotses med stort intresse, likaså de försök med neurotrofa faktorer som också pågår i Sverige.

Nästa skrift, om kanske tio år, har säkert större möjligheter att räta ut en del av de frågetecken som här har berörts.

Referenser

1. Presthus J, Horn J, Eriksson E, Eriksson T. Behandling av parkinsonism. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation 1987: 2.
2. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinesie. *Wien Klin Wochenschr* 1961; 73: 787-8.
3. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol* 1996; 637-41.
4. Pearce JMS. Levodopa drugs. In: Pearce JMS. Parkinson's disease and its management. Oxford: Oxford University Press, 1992: 102-16.
5. Blin J, Bonnet AM, Agid Y. Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology* 1988; 38: 1410-6.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. The accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
7. Olsson JE, Brunk U, Lindvall B, Eeg-Olofsson O. Dopa-responsive dystonia with depigmentation of the substantia nigra and formation of Lewy bodies. *J Neurol Sci* 1992; 112: 90-5.
8. Jankovic J. Parkinson-plus syndromes. *Mov Disord* 1989; 4(suppl 1): 95-119.
9. Maruyama W, Abe T, Toghi H, Dostert P, Naoi M. A dopaminergic neurotoxin, (R)-N-methylsalsolinol, increases in parkinsonian cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1996; 40: 119-22.
10. Sundquist J, Forsling M, Olsson JE, Åkerlund M. Cerebrospinal fluid arginine vasopressin in degenerative disorders and other neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 14-7.
11. Holmberg B, Rosengren L, Johnels B. CSF neurofilament protein in Parkinson's dis-

ease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1996; 11(suppl 1): 155.

12. Lindvall B, Olsson JE. Monoamine metabolites and neuropeptides in patients with Parkinson's disease, Huntington's chorea, Shy-Drager syndrome, and torsion dystonia. *Adv Neurol* 1990; 53: 117-22.
13. Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, Dorflinger E. Tolcapone added to levodopa in stable parkinsonian patients: a double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. Under publ.
14. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 672-81.
15. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986; 36: 1528-30.
16. Parkinson Study Group: Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 37-45.
17. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1551-6.
18. Lees AJ and the Parkinson's Disease Research Group of the UK. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 311: 1602-7.
19. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 29-36.
20. Dizdar N, Kågedal B, Lindvall B, Olsson JE. Clinical and biochemical studies of intravenous L-dopa in treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; 94(suppl 167): 17.



Läkemedelsbiverkningar dyra men möjliga undvika?

Två fallkontrollstudier på sjukhus i USA visar att biverkningar av läkemedel förlänger och fördyrar sjukhusvården och dessutom medför ökad dödsrisk.

I en fyra år lång studie på ett undervisningssjukhus med drygt 500 vårdplatser komplicerades 2,43 per 100 intagningar av läkemedelsbiverkningar. Jämfört med kontrollerna förlängdes vårdtiden med i genomsnitt cirka tre dygn för dem som fick biverkningar under sjukhusvistelsen, och kostnaderna liksom risken att dö på sjukhuset nästan fördubblades.

Den andra studien utgick från drygt 4 000 intagningar under ett halvår vid medicin- och kirurgkliniker på två undervisningssjukhus.

Analysen, som baseras på 190 fall av läkemedelsbiverkningar, gav liknande resultat som den förstnämnda studien i fråga om vårdtid och kostnader. 60 av dessa fall borde ha kunnat förebyggas, ansåg forskarna. I dessa fall förlängdes vårdtiden mest!

I en tredje studie registrerade apotekare under ett år alla förskrivningsfel de upptäckte vid ett undervisningssjukhus. Nästan fyra av 1 000 förskrivningar innehöll fel. 696 av de 2 103 fel som ansågs vara av potentiell klinisk betydelse bedömdes ha kunnat skada patienterna.

Bland dessa viktigare fel gällde 13,9 procent patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, 12,1 procent patienter som tidigare visat sig vara allergiska mot liknande medel, 11,4 procent läkemedelsnamn, doseringsform eller förkortning, 11,1 procent beräknad dos och 10,8 procent doseringsfrekvens.

JAMA 1997; 277: 301-17, 341-2.

Förhöjd risk för depression hos kvinnor efter missfall

Läkare bör följa upp kvinnor som drabbats av missfall, eftersom deras risk för depression under första halvåret är mer än dubbelt så hög som normalt. Särskilt barnlösa kvinnor och de som tidigare haft en depression är i riskzonen. Det visar en studie av 229 amerikanska kvinnor drabbade av missfall, jämförda med 230 kontroller.

Över huvud taget är individer med depression allvarligt underbehandlade, och det krävs insatser på bred front, inkluderar ett amerikanskt konsensusdokument.

JAMA 1997; 277: 333-40, 383-8.