

Medicinsk behandling af Parkinsons sygdom

Af Tove Henriksen*, Merete Karlsborg*, Lise Korbo*, Lisbeth Regeur* og Lene Werdelin*

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Parkinson's sygdom (PD) er en progresserende degenerativ sygdom karakteriseret ved tab af de dopaminproducerende celler, som medfører en kombination af symptomer (parkinsonisme). For at diagnosen kan stilles skal der være bradykinesi og mindst ét af følgende symptomer: rigiditet, hviletremor eller postural ustabilitet.

Hypigheden af PD varierer mellem 100 og 150 per 100.000 svarende til ca. 6.000 patienter i Danmark. Det gennemsnitlige debuttidspunkt er 62 år. Sygdommen skyldes hovedsageligt tab af dopaminerge neuroner i substantia nigra pars compacta. Der er endnu ikke nogen fuldstændig klar forståelse af, hvorledes dette tab indtræffer, men den fremherskende hypotese er, at PD formentlig skyldes interaktion mellem udefra kommende toksiske faktorer, en genetisk betinget følsomhed og alder.

Dopaminmanglen er progresserende og kan konstateres klinisk ved de symptomer, patienten frembyder, og ved SPECT-scanning med en dopamintransporter, hvorved der kan dokumenteres en sædvanligvis asymmetrisk mangel på dopamin i basalganglierne.

Behandlingen er symptomatisk, idet man forsøger at afhjælpe dopaminmanglen.

Behandling af de-novo patienten

Se tabel 1.

Behandling af den yngre og midaldrende patient

Når den yngre eller midaldrende de-novo patient har behov for medicinsk behandling anbefales

- MAO-B-hæmmerne selegilin eller rasagilin som monoterapi
- De non-ergolinderiverede dopaminagonister (DA) ropinirol, pramipexol eller rotigotinplaster som monoterapi
- De non-ergolinderiverede DA i kombination med en MAO-B-hæmmer.

Hvordan virker MAO-B-hæmmere?

Såvel selegilin som rasagilin er irreversible monoaminoxidase-B-hæmmere (MAO-B-hæmmere). Stofferne doseres kun en gang om dagen. Rasagilin har en moderat effekt ved tidlig PD i monoterapi sammenlignet med placebo.

In vivo studier har vist, at MAO-B-hæmningen er 3-15 gange større for rasagilin end for selegilin, hvilket afspejler sig i en noget bedre klinisk effekt. I dag kræves afprøvning af selegilin, før der kan opnås almindeligt medicintilskud til rasagilin.

Hvilke dopaminagonister anbefales det ikke at bruge?

Indtil de ergolinderiverede DA's betydning for udvikling af fibrose i lun-

ger og hjerteklapper er nøjere vurderet, anbefales det at undlade at indlede behandling med de ergolinderiverede DA bromocriptin, pergolid og cabergolin.

Fordele ved dopaminagonister frem for levodopa

De fleste DA har i forhold til levodopa en lang plasmahalveringstid, hvilket muliggør en længere virkningsvarighed på receptorerne og dermed en mindre risiko for senere udvikling af hyperkinesier og fluktuationer sammenlignet med levodopa. Der kan skiftes direkte fra den ene DA til den anden jvf. tabel med ækvipotente doser for DA i Medicin.dk 2008.

Behandling af den ældre patient

Til den ældre patient over 70 år anbefales levodopa kombineret med dekarboxylasehæmmer som førstevalgs præparat. Levodopa er det mest effektive symptomdæmpende præparat, og ældre patienter udvikler sjældnere end yngre patienter de motoriske senbehandlingskomplikationer.

Vanskeligheder ved behandlingen

Ældre patienter med kognitive forstyrrelser udvikler lettere bivirkninger til behandling med DA, især psykiske bivirkninger som synshallucinationer og konfusion, men også gastrointestinale gener. Til ældre patienter uden kognitive vanskeligheder kan kombination

* Neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

Tabel 1. Behandling af de-novo patienten

Levodopa + dekarboxylasehæmmer	Sinemet (med carbidopa) , Madopar (med benserazid)
Hæmmet nedbrydning af dopamin	
MAO-B hæmmer	Selegilin (Eldepryl), rasagilin (Azilect)
COMT-hæmmere	Tolcapon (Tasmar), entakapon (Comtan, Comtess)
Levodopa + dekarboxylasehæmmer + entakapon	Stalevo
Dopaminagonister	
Ergolinderivater	Bromokriptin (Parlodel), cabergolin (Cabaser), pergolid
Ikke-ergolinderivater	Apomorfin (APO-go), pramipexol (Mirapexin, Sifrol), ropinirol (Requip).
Plasterbehandling	Rotigotin (Neupro)
Antikolinergika	Biperiden (Akineton), procyklidin (Kemadrin), orfenadin (Lysantin) Amantadin (fremstilles magistrelt som 50 og 100 mg tabl.)

nen af levodopa og en lav dosis DA forsøges. Hvis kombinationen tåles, er den levodopabesparende.

Behandling af den stabile patient

- DA +/- MAO-B-hæmmer
- DA +/- levodopa +/- COMT-hæmmer
- Levodopa +/- MAO-B-hæmmer
- Levodopa +/- COMT-hæmmer

Hvilke problemer ses efter års behandling?

Efter års behandling med en DA ses en kortere effekt af hver dosis, og da bliver tillæg af initialt små doser levodopa oftest nødvendig for at bibeholde tilstrækkelig stabil symptomdæmpende behandlingseffekt.

Hvordan løses problemet?

Ved tillæg af en MAO-B-hæmmer til levodopa opnås en længevarende og dermed mindre svingende virkning af det normalt hurtigt nedbrudte dopamin og som regel behov for en lavere totaldosis af levodopa eller DA (typisk 20-40 %).

Catechol-O-metyltransferase (COMT)-hæmmerne entacapon og tolcapon øger biotilgængeligheden af levodopa. Tillæg af COMT-hæmmere til levodopa har vist, at virkningen af levodopa forlænges signifikant. Kombinationen betyder en bedre klinisk effekt af færre og mindre doser levodopa.

Effekten af tolcapon er kraftigere end for entacapon, men entacapon er førstevalgspræparat pga. beskrevne, men meget sjældne tilfælde af lever-svigt, som muligvis kan relateres til tolcaponbehandling. Brug af tolcapon kræver monitorering af leverenzymet. Kombinationen af levodopa, dekarboxylasehæmmer og COMT-hæmmer findes i præparatet Stalevo, men det diskuteres fortsat, hvor tidligt i sygdomsforløbet en sådan kombinationsbehandling bør iværksættes.

Hvis patienten har tremor

Hvis patienten har en behandlingsrefraktær tremor, eller der er mistanke om en medikamentelt fremkaldt parkinsonisme, kan tillæg af et antikolinergt præparat biperiden, procyklidin eller orfenadrin forsøges.

Hvordan virker amantadin?

Glutamatreceptor-antagonisten amantadin kan anvendes både tidligt og senere i sygdomsforløbet. Amantadin dæmper de levodopa-inducerede hyperkinesier og kan også bedre gangfunktionen. Amantadin fremstilles magistrelt.

Behandling af den fluktuerende patient

Efter års behandling udvikler en stor del af patienterne tiltagende motoriske komplikationer i form af svingninger mellem god effekt (on) og mang-

lende effekt (off) evt. ledsaget af dyskinesier. Kontinuerlig stimulation af dopaminreceptorerne er derfor målet for behandling af fluktuationerne. Behandlingen består primært i at forlænge effekten af levodopadoserne som ovenfor anført eller justering af dopaminagonister.

Depotbehandling

Rotigotin-plastret og Ropinirol Depot medfører en stabil plasmakoncentration over 24 timer og dermed også en mere stabil klinisk effekt. Generelt er virkningen af depotpræparater dog ikke så effektiv som den almindelige formulering.

Apomorfin (APO-go) er en opløselig DA, der som s.c. injektion har en meget hurtigt indsættende effekt og kan anvendes som »rescue« ved de svært invaliderende off-perioder.

Behandling af dyskinesier

Hvis dyskinesier viser sig som choreiforme »peak dose dyskinesier« behandles med mindre og hyppigere levodopadoser, evt. tillæg/justering af DA eller evt. glutamatantagonisten amantadin. »Difasiske dyskinesier« kan ses, når koncentrationen går op eller ned. De er ofte dystone og behandlingen er vanskelig. Primært anvendes tillæg/justering af DA.

»Off dyskinesier« ses hyppigst sidst på natten som smertefulde dystone kontraktioner af fødder og

tæer. De behandles med tillæg af COMT-hæmmer, tillæg/justering af dopaminagonister eller levodopadepot til natten.

Når fluktuationerne ikke længere kan stabiliseres med oral medicin findes følgende muligheder:

1. Rotigotin plaster
2. Apomorfin-pumpe – dvs. kontinuerlig s.c. infusion af apomorfin
3. Duodopa-pumpe – dvs. kontinuerlig duodenalinfusion af flydende levodopa via PEG sonde til duodenum.
4. Kirurgisk behandling med implantation af stimulationselektroder bilateralt i nucleus subthalamus.

Disse behandlinger har alle en klart stabiliserende effekt, men de sidste tre er højtspecialiserede og foregår i centre med særinteresse for bevægelsesforstyrrelser.

Non-dopaminerge symptomer

Består parkinsons sygdom blot af motoriske symptomer?

Nej! Allerede i de tidligste stadier af sygdommen kan ses tegn på påvirkning af de serotonerge, noradrenerge og kolinerge neurotransmitter-systemer i form af de såkaldt non-motorsymptomer. Det drejer sig typisk om obstipation, depression, REM-søvnforstyrrelser og olfaktorisk dysfunktion. I senstadiet af PS kan andre ikke-motoriske gener dominere sygdomsbilledet og i højere grad end de dopaminerge symptomer bidrage til invaliditet og forringet livskvalitet.

De non-dopaminerge symptomer deles op i autonome forstyrrelser og neuropsykiatriske problemer.

Autonome forstyrrelser

Autonom dysfunktion ses hyppigt ved Parkinsons sygdom.

Ortostatisk hypotension: Generelle non-farmakologiske foranstaltninger er af stor betydning. Det er vigtigt at undgå forværende faktorer som store måltider, alkohol, varme og medicin, som kan give ortostatisk hypotension. Øget saltindtag og støttestrømper vil ofte være gavnlige.

Den farmakologiske behandling er

en specialisoppgave. Midodrine (Gutron) er en alfa₁-agonist der giver vaskokonstriktion i perifere arterielle og venøse kargebeter og derved modvirker blodtryksfald ved stillingsændring. Gutron er ikke markedsført i Danmark, men kan rekvireres efter ansøgning om udleveringstilladelse. Præparatet anvendes på specialafdelinger i Danmark.

Fludrocortisonacetat (Florinef), et syntetisk adrenokortikalt steroid, kan ligeledes øge det systoliske blodtryk.

Vandlandningsproblemer ses ikke sjældent i form af overaktiv blæresyndrom, urinretention eller natlig polyuri. Vanlige medicinske behandlingsregimer vil ofte være effektive. Desuden anbefales patienterne at undgå kaffe og større væskeindtag før sengetid.

Eretil dysfunktion kan ofte afhjælpes af sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) eller vardenafil (Levitra). En eventuel ortostatisk hypotension kan forværres af behandlingen.

Gastrointestinale problemer som obstipation og forsinket ventrikeltømning forekommer hyppigt og kan have betydning for effekten af den orale behandling. Domperidon, en perifer dopaminreceptorblokker, øger ventrikeltømningen og dæmper den kvalme, som parkinsonmedicinen til tider kan give.

Søvnforstyrrelser

Søvnforstyrrelser er meget hyppige og mangeartede. Træthed i dagtiden kan være forårsaget af parkinsonmedicinen. REM-søvnforstyrrelser giver anledning til en urolig søvn – ikke mindst til gene for partneren – men kan ofte afhjælpes af små doser klonazepam (Rivotril) før sengetid. Ved indsovningsbesvær eller opsplittet søvn er en god søvnanamnese til stor hjælp. Melatonin kan være gavnlige. Egentlig sovemedicin kan kun anbefales anvendt i kortere perioder.

Neuropsykiatriske symptomer

Beskeden **kognitiv påvirkning** kan ses tidligt i forløbet, men kan i senstadiet udvikles til egentlig demens.

Da en lang række farmaka, herun-

der antikolinergika, amantadin, tricykliske antidepressiva og benzodiazepiner kan påvirke kognitionen, anbefales en kritisk gennemgang af patientens medicinliste.

Kolinesterasehæmmere som rivastigmin (Exelon, Prometax), og formentlig også donepezil (Aricept, Memac) og galantamin (Reminyl) har effekt på såvel kognition som tendensen til hallucinationer.

Psykose er et af de mest invaliderende ikke-motoriske symptomer ved Parkinsons sygdom. Visuelle hallucinationer ses hos op til 40 % af patienterne. Hovedårsagen er den dopaminerge stimulation, og behandlingen består derfor hovedsageligt i dosisreduktion eller seponering af parkinsonmedicinen. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, kan tillægges et atypisk anti-psykotikum som quetiapin (Seroquel, Alzen) eller clozapin (Leponex, Clozapin). Disse farmaka giver ikke forværing af de motoriske symptomer. Forinden medicinsk behandling påbegyndes, skal eventuelle udløsende årsager dog behandles. Det kan dreje sig om infektion, metaboliske forstyrrelser, elektrolytderangement, dehydrering eller søvnforstyrrelser.

Depression opleves af knap halvdelen af parkinsonpatienterne. Optimering af den dopaminerge behandling kan mindske risikoen for off-relateret depression. SSRI præparater er ofte effektive ligesom tricykliske antidepressiva. Brugen af sidstnævnte begrænses dog ofte af bivirkningsprofilen.

En overraskende bivirkning til medicinen

De senere år er begrebet Impulse Control Disorder beskrevet. Tilstanden omfatter ludomani, hypersexualitet, indkøbsmani og bulimi. Det er beskrevet hos få procent af alle parkinsonpatienter, men er trods dette vigtig på grund af de vidtrækkende konsekvenser, det kan få for patienten og dennes pårørende. Det udløses af behandling med dopaminergt stimulerende medikamenter, nok dopaminagonister i højere grad end levodopa. Det forekommer specielt hos yngre mandlige patienter. Man må

derfor anbefale, at denne undergruppe af patienter informeres specifikt om tilstanden.

Non farmakologisk behandling

De fleste studier vedrørende fysisk træning, taletræning og rehabilitering, der er ved PD, angiver en umiddelbar effekt af behandlingen, men langtids-effekten af træning er usikker.

Flere studier konkluderer, at fysisk træning medfører en bedring af de

motoriske symptomer ved PD. Flere artikler beskriver den positive effekt af træning hos fysioterapeut, hvorimod andre ikke har fundet tilstrækkelig evidens for dette.

Praktiske og specifikke træningsstrategier er vist at bedre den motoriske formåen. Vandrestave og auditoriske kommandoer bedre gangen og reducerer tendens til fastfrysningstilfælde hos nogle patienter.

Flere studier har vist effekt af træ-

ning på gang og balance samt på frygten for at falde.

Desuden har flere studier vist effekt af taletræning på dysartri ved Parkinsons sygdom især på stemmestyrken, derimod er der ikke fundet dokumentation for effekt af synketræning ved dysfagi.

Dine patienter kan læse om
Parkinsons sygdoms på
www.medicinmedfornuft.dk

Receptregler

En apoteker har gjort opmærksom på, at receptreglerne trænger til opfriskning.

Her er eksempler på almindelige receptfejl:

- Nogle sygehuse sætter klistermærker på recepterne. Det er ulovligt. Der er eksempler på, at en patient har fået påklistret en forkert label, ligesom der kan files med klistermærker.
- Recepter, der skal udleveres flere gange, skal have påført interval. Hvis det mangler, får patienten kun 1 gang på recepten.
- Recepten skal være påført ydernummer. På recepter fra sygehuse anvendes afdelingskoder. De er ofte mangelfuldt udfyldt, så apoteket ikke kan komme i kontakt med den læge, der har udstedt recepten.
- Generelt er det vanskeligt at læse,

hvem det er, der har underskrevet recepten på sygehuset.

- Recepter på kopieringspligtig medicin behøver ikke at være udskrevet på narkochecks. Almindelige receptblanketter kan anvendes, men kun hvis lægen påfører sit cpr-nummer. Det glemmes af og til.
- Det giver til tider anledning til irritation, at læger på sygehusafdelinger skriver recept på tabletstørrelser, som ikke findes fx prednisolon 10 mg. Apoteket må så udlevere prednisolon 5 mg og anføre 2 tabletter.
- Recepter på ernæringspræparater skal være udfyldt på de grønne blanketter, hvis patienterne skal have tilskud.
- Hvis man udskriver recepter på præparater, der kræver udleveringstilladelse, kan recepten ikke udleveres flere gange.

*Rationel Farmakoterapi
ønsker alle en rigtig glædelig jul
– vi ses i det nye år!*

