

Rationel FARMAKOTERAPI

Klinisk rationel parkinsonbehandling



Diagnosen *idiopatisk Parkinsons sygdom* stilles klinisk og kræver tilstedeværelse af mindst 2 af kardinalsymptomerne: Bradykinesi/akinesi, rigiditet eller hviletremor.

Klassifikation

Idiopatisk Parkinsons sygdom skyldes degeneration af dopaminerge neuroner i substantia nigra og deraf følgende denervation af postsynaptiske striatale GABAerge projektiionsneuroner. Der er god respons på levodopabehandling. I tvivlstilfælde kan gøres levodopa- eller apomorfintest.

Parkinsonisme plus skyldes også degeneration af dopaminerge neuroner i substantia nigra, men tillige tab af postsynaptiske neuroner i striatum samt tab af neuroner i andre områder i CNS. Parkinsonisme plus responderer ofte dårligt på levodopabehandling – måske på grund af tab af postsynaptiske neuroner.

Symptomatiske former af parkinsonisme. Antipsykotika og andre dopamin (D_2) antagonist kan fremkalde parkinsonlignende symptomer. Disse behandles ved seponering af det pågældende præparat, men der kan gå måneder til halve år, før de ekstrapyramidale bivirkninger forsvinder. Hvis det ikke er muligt at seponere antipsykotika, behandles de ekstrapyramidale bivirkninger med antikolinergika, eller der gives i stedet et atypisk antipsykotikum som fx klopazin eller olanzapin. Parkinsonisme fremkaldt af toksiner eller anoksi er sjældent forekommende, hvilket

også gælder postencefalitisk parkinsonisme og parkinsonisme pga. tumor og traume. De vaskulære former omtales ofte som »lower body parkinsonism« grundet få/ingen symptomer fra overekstremiteter og en parkinsonlignende gangforstyrrelse. Vaskulære former responderer dårligt på levodopabehandling.

Klinisk billede

Idiopatisk Parkinsons sygdom debuterer næsten altid med asymmetriske symptomer, og en forudgående depression er ikke sjælden. To tredjedele har hvilerysten, som modsat essentiel tremor typisk mindskes ved bevægelse. Diagnosen stilles ligeledes sjældent, uden rigiditet er til stede. Hypokinesi kan afsløres ved tempoundersøgelser af finger-tapping og diadokokinese. Balance- og gangforstyrrelser udvikles senere i forløbet.

Medikamentel behandling

Behandling med levodopa + perifer decarboxylasehæmmer (karbidopa eller benserazid) er fortsat den mest effektive behandling af Parkinsons sygdom, og den forventede levetid er længere med levodopabehandling. Virkningsvarigheden af en enkelt standarddosis er meget varierende, men i takt med sygdommens progression aftager virkningsvarigheden. I sygdommens begyndelse er det tilstrækkeligt at administrere levodopa hver 4.-6. time, men efterhånden må intervallerne kortes ned til hver tredje og senere ofte til hver anden time.

SEPTEMBER 2000

**Klinisk rationel
parkinsonbehandling 1**
Nye præparater 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktionsgruppe:
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)
Hanne Dalsgaard
Steffen Thistrup
Karin Friis Bach

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Depotpræparaterne har længere virkningsvarighed, men mindre biotilgængelighed end standardpræparater, dvs. der skal anvendes en tilsvarende større dosis (Tabel 1). Ved fremkomsten af depotpræparaterne håbede man, at den længere virkningsvarighed og dermed mindre udtalt svingende receptorstimulering ville føre til udskydelse af debuttidspunktet for motoriske fluktuationer og dyskinesier. Men depotpræparaterne har skuffet i så henseende. Efter fem års behandling er standard- og depotpræparater fundet lige effektive i ækvipotente doser og fører til samme niveau af motoriske fluktuationer og dyskinesier. Senere i sygdomsforløbet

indsnævres det terapeutiske vindue, og det levodopaplasmaniveau, som fremkalder dyskinesier, ligger meget tæt på det niveau, som har antiparkinsonistisk effekt. Foruden standard- og depotformuleringer af levodopa findes også en *opløselig form* (Madopar Quick), som har en hurtigere indsettende virkning, men i øvrigt virkningsvarighed og effektivitet som standardpræparaterne.

Selegilin er en selektiv MAO-B-hæmmer, som hæmmer nedbrydningen af dopamin i CNS. Nydiagnosticerede patienter kan behandles med præparatet i monoterapi, og en stor undersøgelse har vist, at tidspunktet for behandling med

levodopa herved kan udskydes 9-14 måneder. Selegilin bør undgås i kombination med selektive serotonin reuptake hæmmere (SSRI), tri-cykliske antidepressiva, petidin og sumatriptan, idet der er rapporteret om enkelte patienter, som har udviklet et serotonin syndrom. Bivirkningerne kan forstærkes, hvis selegilin gives sammen med tramadol.

Inden for de senere år er der udover traditionelle dopaminreceptor agonister (fx bromokriptin) tilkommet fire nye nemlig pergolid, cabergolin, ropinirol og pramipexol. De er alle D₂-dopaminreceptor agonister, medens pergolid også er D₁-dopaminreceptor agonist, og ropinirol samt pramipexol tillige D₃-dopaminreceptor agonister. Det er i dag ikke klart, hvilken betydning – om nogen – denne varierende receptorprofil har. Agonisterne har en længere virkningsvarighed end levodopapræparaterne, men er generelt mindre effektive og har flere bivirkninger.

Resultaterne af nyere undersøgelser antyder, at forekomsten af motoriske fluktuationer og dyskinesier kan udskydes ved behandlingsstart med dopamin agonister.

Disse anvendes fortrinsvis til yngre patienter. Som monoterapi er præparaterne som regel kun tilstrækkeligt effektive i måneder til maksimalt 1-2 år. Herefter må ofte gives et tillæg af levodopa.

Det er væsentligt for alle disse præparater at trappe langsomt op i dosis for at undgå bivirkninger. De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale gener, hypotension herunder ortostatisk hypotension (BT bør altid tages både siddende og stående hos parkinsonpatienter) og især hos ældre konfusion og hallucinationer. Præparaterne bør ikke

Tabel 1.

Billigste præparatvalg	Ækvipotente doser*	Pris per ækvipotent dosis
Levodopa med decarboxylasehæmmer		
Standardpræparat	100 mg	
Sinemet 25/250 mg		1,40 kr.
Madopar kapsler 250 mg		1,70 kr.
Madopar Quick 125 mg		2,65 kr.
Depotpræparat	140 mg	
Madopar Depot parallelimport		2,60 kr.
Sinemet Depot		2,50 kr.
Bromokriptin	10 mg	
Bromergon 2,5 mg		13,00 kr.
Bromopar 2,5 mg		13,10 kr.
Parlodel 2,5 mg parallelimport		13,10 kr.
Cabergolin	2 mg**	
Cabaser 4 mg		26,60 kr.
Pergolid	1 mg	
Permax 1 mg parallelimport		19,00 kr.
Pramipexol	1 mg	
Sifrol 0,7 mg		35,45 kr.
Ropinirol	6 mg	
Requip 2 mg		42,15 kr.
Apomorfin	10 mg	***

Alle præparater har generelt tilskud. Baseret på priser for perioden 21.08-03.09.2000

*) Baseret på sammenlignende undersøgelser.

**) Ækvipotent dosis er ikke sikkert fastlagt.

***) Kræver udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

anvendes til patienter med demens, og i større doser skal udvises forsigtighed ved kardiovaskulære sygdomme. Under behandling med bromokriptin, cabergolin og pergolid ses i sjældne tilfælde pleuro-peritoneal fibrose.

Fra USA er rapporteret om pludselige og uvarslede søvnanfald bl.a. under bilkørsel først for pramipexol og ropinirol, men nu også for bromokriptin og pergolid. Det har længe været velkendt, at både dopamin agonister og levodopa kan inducere øget træthed og søvnighed i dagtiden, men uvarslede søvnanfald er ikke tidligere rapporteret. Foreløbig er disse uvarslede søvnanfald ikke nærmere karakteriseret.

Apomorfin kan anvendes til behandling af patienter med svære off-tilstande samt smertefulde dys-tonier og eventuelt også svære hyperkinesier. Præparatet kan kun administreres parenteralt, og behandlingen kræver forbehandling med domperidon for at modvirke apomorfins emetiske og hypotensive bivirkninger. Individuel og trinvis dosisøgning fra 2 mg op til 7 (10) mg s.c. sker under indlæggelse. Anvendelse af præparatet kræver tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Hovedparten af peroralt indtaget levodopa decarboxyleres til dopamin i tarmslimhinde og lever. Dopamin passerer ikke blod-hjernebarrieren, og til levodopapræparaterne er derfor tilsat en decarboxylasehæmmer. En anden nedbrydningsvej er via enzymet katekol-O-metyltransferase (COMT), som er lokaliseret i tarm, lever, nyre og CNS. Hæmning af COMT-enzymet med *entacapon* eller *tolcapon* mindsker den perifere nedbrydning af levodopa. Præparaterne virker derfor kun sammen med levodopa og forlænger virkningsvarigheden af den enkelte le-

vodopadosis. Forud for behandlingen reduceres levodopadosis med 25-30% bl.a. for at undgå provokation af dyskinesier. Tolcapon administreres 3 gange daglig, mens entacapon har en kort halveringstid og skal gives sammen med hver levodopadosis. Bivirkninger er kvalme, mavesmerter, diarré samt hyperkinesier. Urinen farves orange. Tolcapon er trukket tilbage fra det europæiske marked på grund af dødsfald som følge af leverpåvirkning. Præparatet kan indtil videre anvendes efter ansøgning til Lægemiddelstyrelsen. Behandling med tolcapon kræver tæt kontrol af leverfunktionen. Der er ikke rapporteret om leverpåvirkning under behandling med entacapon.

Amantadin 100 mg 3×dgl. kan anvendes i monoterapi i begyndelsen af sygdommen, men også i kombination med de øvrige parkinsonmidler. Amantadin er en glutamat antagonist, hvilket forklarer virkningen på parkinsonsymptomerne. Ved idiopatisk Parkinsons sygdom er glutaminerge neuroner i nucleus subthalamicus hyperaktive. Præparatet kan have en dæmpende effekt på dyskinesier. Præparatet ordineres magistrelt.

Komplikationer ved levodopabehandling

Den mest effektive symptomdæmpende behandling af Parkinsons sygdom er fortsat levodopabehandling. Men efter ca. 5-7 års behandling med levodopa opstår hos ca. 50% af parkinsonpatienterne motoriske fluktuationer og/eller dyskinesier, og efter mere end 15 års behandling ses dette hos ca. 70%.

Fluktuationer

Wearing-off er forværring af parkinsonsymptomerne før næste dosis

og er et udtryk for kortere virkningsvarighed af den enkelte dosis, hvorfor doserne må gives med kortere interval. Der kan også gives et tillæg af en COMT-hæmmer for at forlænge virkningsvarigheden af den enkelte levodopadosis og/eller et tillæg af en dopaminreceptor agonist, som har længere halveringstid end levodopa. *On-off-fænomener* er variationer mellem off-perioder, hvor patienten er immobil eller har udtalte parkinsonsymptomer, og on-perioder, hvor patienten har god mobilitet. On-off-fænomener er ofte uforudsigelige men ikke altid. *Fastfrysningstilfælde* (*»freezing«*) er tilfælde, hvor fx fødderne »fryser fast« til underlaget, og patienten enten ikke bevæger sig, eller kroppen fortsætter bevægelsen, hvorved patienten falder. De sidstnævnte tilstande er betydeligt sværere eller umulige at behandle medicinsk.

Parkinsonpatienter med fluktuationer observeres bedst 1-2 døgn med *dagbogsskema* (hjemme eller under indlæggelse): Hver ½ time noteres tilstanden: 1. »on«. 2. »off«. 3. »on« med dyskinesier eller 4. søvn. På samme skema føres parkinsonpræparater, dosis og doseringstidspunkt. Den medicinske behandling optimeres på baggrund af dagbogsskemaet.

Bivirkninger

Hyperkinesier/dyskinesier dvs. ufrivillige overbevægelser af choreiform karakter kan ses som et relativt overdoseringsfænomen til levodopa og vil da mindskes ved reduktion af dosis. Tilstanden kan også – men mere sjældent – ses som et underdoseringsfænomen, ligesom smertefulde dystone kontraktioner af især fødder og tæer.

Udtalte hyperkinesier behandles ved reduktion af levodopadosis, og

levodopa erstattes i så vid udstrækning som muligt af en dopaminreceptor agonist, evt. gives et tillæg af amantadin. Subcutan administration af apomorfin via pen eller pumpe kan overvejes. Er de medicinske behandlinger udtømte, kan parkinsonkirurgi komme på tale.

Synshallucinationer og andre psykotiske symptomer er relative overdoseringsfænomener, som forsvinder/mindskes ved reduktion/seponering af antikolinergika, selegilin og dopaminreceptor agonister samt evt. også reduktion af levodopadosis i nævnte rækkefølge (behandlingen må aldrig seponeres brat grundet risiko for malignt neuroleptikumsyndrom). Hvis hallucinationerne ikke forsvinder helt, kan man behandle med et atypisk anti-psykotikum, som fx klopazapin eller olanzapin i lav dosering.

Behandlingsprincipper

I håb om at udskyde tidspunktet for senkomplikationer vil man til

ynge og midaldrende parkinsonpatienter (under 60-65 år) ofte påbegynde behandling med selegilin samt en dopaminreceptor agonist (bromokriptin, pergolid, cabergolin, ropinirol, pramipexol). Måneder til år senere, når ovennævnte behandling er utilstrækkelig, gives et tillæg af levodopa, eventuelt som depotpræparat. Hvis der indtræder fluktuationer i den motoriske tilstand i form af *wearing-off* suppleres med en COMT-hæmmer (entacapon eller tolcapon).

Ældre parkinsonpatienter (over 65-70 år) får langt sjældnere end yngre motoriske fluktuationer og dyskinesier men hyppigere bivirkninger under behandling med dopaminreceptor agonister, hvorfor man ofte her vil starte behandling med levodopa eventuelt sammen med selegilin. Ved utilstrækkelig virkning af de enkelte levodopadoser kan levodopa gives hyppigere og med kortere interval, og/eller der gives et tillæg af en COMT-hæm-

mer. Skulle der indtræde dyskinesier, reduceres levodopadosis og erstattes delvis med en dopaminreceptor agonist, hvis den ældre patient tåler dette.

Kirurgisk behandling af levodopa-responsiv idiopatisk Parkinsons sygdom, dvs. i Danmark implantation af elektroder bilateralt i nucleus subthalamicus, er indiceret, hvis parkinsonpatienten har medicinsk intraktable motoriske fluktuationer i form af hyperkinesier og on-off-fænomener. En af forudsætningerne er, at patienten er mentalt velfungerende og ikke har andre betydende medicinske lidelser, som ikke er velkontrollerede.

Karen Østergaard
Neurologisk afdeling
Århus Kommunehospital

LITTERATUR

Referenceliste fås ved henvendelse til Institut-
tettet eller via hjemmesiden www.irf.dk

Nye præparater

På Institut for Rationel Farmakoterapi's hjemmeside (www.irf.dk) kan man nu finde en vurdering af nye lægemidler, som forventes at få en vis betydning på det danske lægemiddelmarked. Det vil typisk gælde lægemidler med nye indholdsstoffer eller eventuelt gamle, kendte lægemidler, der lanceres i en ny lægemiddelform med afgørende forskelle fra det tidligere præparat. Også væsentlige ændringer i indikationer eller kontraindikationer for nogle af de kendte lægemidler vil blive omtalt. Omtalen af

de nye præparater lægges ind under rubrikken »Præparatnyt«.

Instituttets vurdering af de nye lægemidler omfatter en gennemgang af den tilgængelige dokumentation på det pågældende præparat både mht. effekt og sikkerhed, en sammenstilling med alternative muligheder samt en kommentar til lægemidlets pris, udleveringsgruppe og tilskudsstatus.

På nuværende tidspunkt er der lagt anmeldelser ud på hjemmesiden for følgende præparater:

- Celebra (celecoxib)
- Allergodil øjendråber (azelastin)
- Prepulsid (cisaprid)
- Avandia (rosiglitazon)
- Zyban (bupropion).

I forbindelse med offentliggørelsen af præparatanmeldelserne sendes en kort opsummering af Institut-
tets vurdering ud til alle, som er tilmeldt listserveren. Tilmelding her-
til kan ske via hjemmesiden.

Karin Friis Bach
Institut for Rationel Farmakoterapi