



1

Motoriska och icke-motoriska symtom i komplikationsfas med farmakologisk peroral behandling

- Motoriska symtomfluktuationer
- Freezing of gait (?)
- Dysfagi (?), salivflöde
- Blodtrycksfall
- Kognitiv nedsättning, demensutveckling
- Mardrömmar, hallucinationer, förvrängd verklighetsuppfattning
- Depression, ångest

2

Parkinsons sjukdom

Bakgrund

Utredning

Behandling



Behandlingsstrategier

Initial behandling

Behandling vid motoriska symtom-
fluktuationer

Avancerade behandlingar

Andra behandlingsaspekter

Behandling av icke-motoriska
symtom

Icke-farmakologisk behandling

Biverkningar

För vidare läsning

Referenser

Parkinsons sjukdom

Publicerad: 15 november 2024

Senast uppdaterad: 15 november 2024

Kategori: Nervsystemets sjukdomar

Status: Gällande

Författare: [Klas Victorin](#), [Andreas Puschmann](#)
Granskare: [Håkan Widner](#), [Maria Bäärnhielm](#)

3

Behandling vid motoriska symtomfluktuationer

Motoriska symtomfluktuationer kan uppträda när sjukdomen progredierar. Dessa kan yttra sig som [dosglapp](#), [övrörelser](#) eller [snabba svängningar](#) och föranleder Anpassningar av behandlingen.

Motoriska symtomfluktuationer beror på en komplex interaktion av

- given behandling,
- hjärnans plasticitet och
- framskridande neurodegeneration.

ur: Läkemedelsboken 2024

4

Dosglapp ("wearing off")

- Efter en tids behandling, oftast flera år, upplever många patienter att effekten av en dos av levodopa inte räcker till nästa doseringstillfälle.
- Mellan tiderna med god effekt ("on") uppstår tider då Parkinsonsymtomen återkommer ("off").
- Förklaringen tros vara att fler dopaminproducerande celler i substantia nigra har förlorats. Förmågan att lagra och reglerat frisätta dopamin har därmed blivit sämre.
- Även störningar i dopaminreceptorernas reglering kan spela roll.

ur: Läkemedelsboken 2024

5

Dyskinesier

Dyskinesier (onormala rörelser) utgörs av hyperkinesier och dystonier.

- **Hyperkinesier** är ofrivilliga, oregelbundna, ofta vridande överrörelser.
- **Dystonier** är samtidig kontraktion av antagonistiska muskler kring en led.

Många patienter föredrar att vara lätt överrörliga.

Flerfaldigt vanligare hos patienter med tidigt debuterande Parkinsons sjukdom.

Uppträder under tider med tillräckliga eller höga dopaminerga läkemedelsnivåer ("levodopa-induced dyskinesias").

Men: Orsakas inte av kumulativ mängd levodopa eller behandlingstid!

Man kan få dyskinesier efter första l-dopatablett!

PD onset (years)	risk of dyskinesias/ fluctuations by 5 years of levodopa treatment
> 40	100%
60-69	26%
>70	16%

Quinn N et al. *Mov Disord* 1987;2:73.

ur: Läkemedelsboken 2024

6

Snabba svängningar mellan on och off

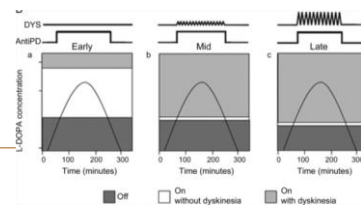
ibland oförutsägbara, omväxlande perioder med

- överrörlighet och
- akinesi, tremor, dystonibesvär, gångstörning och osäkerhet i balans betecknas som **on-off-fenomen**

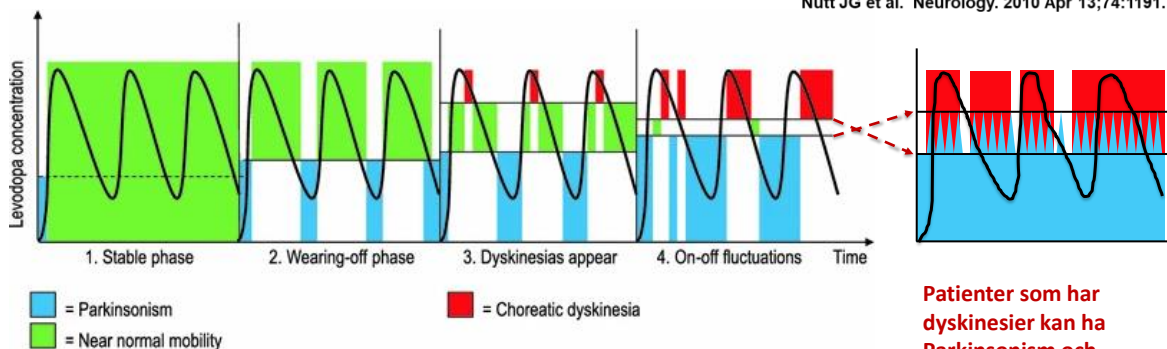
ur: Läkemedelsboken 2024

7

Hypotesen med ”terapeutiska fönstret” stämmer inte alltid



Nutt JG et al. Neurology. 2010 Apr 13;74:1191.



Patienter som har dyskinesier kan ha Parkinsonism och dyskinesier samtidigt

Senek och Nyholm CNS drugs 2014

8

Behandling vid motoriska symtomfluktuationer

Åtgärder vid motoriska symtomfluktuationer inkluderar:

- förändringar av läkemedelsdosering och doseringstillfällen
- tillägg av läkemedel som förlänger och jämnar ut levodopaeffekt eller som i sig har längre halveringstid
- insättning av läkemedel mot dyskinesier.

Enkla dosjusteringar – ytterligare en dos/d? Förskjut tiderna för att parera off-perioder?

(Hyper)fraktionering av doser

		dygnsdos	pris per dygn	pris per år
Flexilev 5mg	45-35-55-60-30-75-55-45mg	400	64 kr	23 453 kr
Madopark 100mg	0,5tabl x 6 + 0,75tabl + 0,25 tabl	400	12 kr	4 326 kr
Sinemet 50mg	1tabl x 8	400	14 kr	5 281 kr

ur: FASS.se, Läkemedelsboken 2024

9

Behandling vid motoriska symtomfluktuationer

Tillägg av läkemedel som har längre halveringstid?

Exempel:

- Patient med 100mg levodopa x 5 = **500mg**
- Insättning av Pramipexol depottablett 0,52mg (**LED 74mg levodopa/24t**)

→ Höga doser dopaminagonist krävs för att förvänta sig klinisk effekt

Enstaka patienter kan ha nytta av detta.

Tillägg av levodopa depot?

10

Behandlingar vid Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer

Läkemedelsbehandlingar vid Parkinsons sjukdom med motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa

Hälso- och sjukvården bör

- erbjuda tilläggsbehandlingstillägg med MAO-B-hämmare, dopaminagonister eller COMT-hämmare till personer med Parkinsons sjukdom som har motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa (prioritet 2).

Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda tilläggsbehandlingstillägg med safinamid eller amantadin till personer med Parkinsons sjukdom som har motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa (prioritet 5).

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall

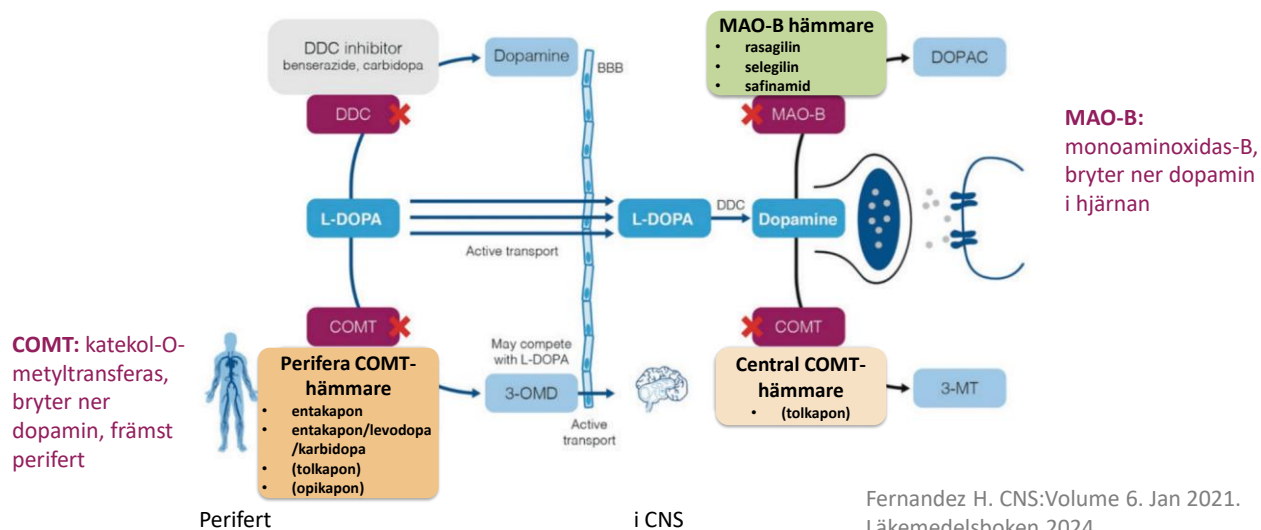
- erbjuda behandlingsbyte till långverkande levodopa till personer med Parkinsons sjukdom som har motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa (prioritet 10).

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/nationella-riktlinjer/nationella-riktlinjer-presentation-ms-parkinsons-2022.pdf>



11

L-dopa/dopamin-nedbrytningshämmare



12

COMT-hämmare

Verkar framförallt perifert (utanför blod-hjärn-barriären)

Effekten av varje levodopados blir cirka trettio procent högre, och halveringstiden förlängs med en halvtimme.

Indikation: begynnande symtomfluktuationer.

- Gastrointestinala biverkningar är vanliga, och kan omöjliggöra fortsatt behandling.
- Andra biverkningar är trötthet, hallucinationer och ortostatisk hypotension.

Entakapon används i första hand: 200mg tabletter eller kombinerad med levodopa/karbidopa

Tolkapon: äldre, andrahandsmedel med begränsad användning: *Risk för leverskada. Regelbunden provtagning.*

Opikapon: lång duration, doseras en gång/dygn. Kan ofta användas av patienter som utvecklat diarré av andra COMT-hämmare. *Godkänt men ingår inte i subventionssystemet.*

ur: Läkemedelsboken 2024

13

Priser COMT-hämmare

	Antal tabletter/förp	Pris/förp (FASS 11 Nov 2024)	Pris per tablett	Årskostnad
Entakapon (alla 200mg)				6 doser/d
Comtess	100	305 kr	3,1 kr	6 680 kr
Entacapone Mylan	100	305 kr	3,1 kr	6 680 kr
Entacapone Orion	100	305 kr	3,1 kr	6 680 kr
Entacapone Teva	100	292 kr	2,9 kr	6 395 kr
<i>Inte beräknad: Skillnader mellan kombinationspreparaten och levodopa utan entakapon</i>				
Tolkapon 100mg				100mg x 3
Tasmar	100	2 114 kr	21,1 kr	23 148 kr
Opikapon 50mg				
Ongentys	30	1 397 kr	46,6 kr	50 991 kr

FASS.se nov 2024
Apoteket hjärtats onlinepris för Ongentys som har fri prissättning

14

MAO-B-hämmare

Verkar i hjärnan

Rasagilin: förstahandsmedel. Effekten kommer gradvis under 1-2v efter insättning, avtar successivt under flera veckor efter utsättning.

Selegelin: används sällan, nedbrytningsprodukter (metamfetamin/amfetamin) kan orsaka blodtrycksfall, sömnproblem, psykiska biverkningar.

Safinamid: kan i högre dosering även påverka glutamatfrisättning.

- En ovanlig biverkning vid samtidig användning av serotonergt verkande läkemedel är serotonergt syndrom. Detta gäller särskilt för selegelin.
- MAO-B och COMT hämmare kan ha additiv effekt

ur: Läkemedelsboken 2024

15

Priser MAO-B-hämmare inkl safinamid

	Antal tabletter/förp	Pris/förp (FASS 11 Nov 2024)	Pris per tablett	Årskostnad
Rasagilin (alla 1mg)				
Rasagiline Mylan	112	244 kr	2,2 kr	795 kr
Rasagilin Glenmark	112	244 kr	2,2 kr	795 kr
Rasagilin Glenmark	28	75 kr	2,7 kr	978 kr
Rasagilin Krka	28	81 kr	2,9 kr	1 056 kr
Rasagiline Accord	112	350 kr	3,1 kr	1 141 kr
Rasagiline Bluefish	112	350 kr	3,1 kr	1 141 kr
Rasagilin STADA	112	367 kr	3,3 kr	1 196 kr
Rasagilin Krka	112	369 kr	3,3 kr	1 203 kr
Rasagiline Accord	28	239 kr	8,5 kr	3 116 kr
Rasagilin STADA	28	361 kr	12,9 kr	4 706 kr
Selegilin				för 5-10mg/d
Eldepryl 5mg	100	233 kr	2,3 kr	850 - 1 700 kr
Eldepryl 10mg	100	489 kr	4,9 kr	892 - 1 785 kr
Safinamid				för 50-100mg/d
Xadago 100mg	100	2 799 kr	28,0 kr	5 108 - 10 216 kr
Xadago 50mg	100	2 799 kr	28,0 kr	10 216 - 20 432 kr
Xadago 50mg	30	880 kr	29,3 kr	10 707 - 21 413 kr

FASS.se nov 2024

16

Amantadin mot dyskinesier

Exakta verkningsmekanism är oklar

Flera receptorer: Sigma-1-receptor agonist, acetylcholinereceptor hämmare, dopaminerg verkan, NMDA-antagonist

- Ofta 50+50+0 eller 100+100+0 mg
- Ej på kvällen: påverkar sömnen

Biverkningar: förvirring, dizziness

- Kontraindicerad vid begynnande demensutveckling
- Minska eller sätt ut vid förvirringstillstånd, hallucinationer

ur: Läke-medelsboken 2024

17

Gångsvårigheter – "freezing of gait" (FOG) och balansosäkerhet

Symtomet är vanligt förekommande i en mellanfas av sjukdomen och sannolikt spelar visuella stimuli stor roll och påverkan på det perifera seendet och dess reglering i de basala ganglierna. FOG och balansosäkerhet förekommer vanligen som "off"-fenomen och visar sig till exempel vid passage genom dörröppningar, eller vid gång på golv utan strukturer eller synstöd. Dessa symtom kan också vara icke-dopaminkänsliga, och oberoende av on-off-fluktuationer.

- Övningar utprovade av sjukgymnast kan vara mycket effektiva. Patienterna kan använda sig av visuella eller auditiva trick/"cues", för att överkomma låsningar i gången.
- Extra doser levodopa eller injektion med apomorfin kan ibland vara framgångsrika.
- Grundmedicineringen kompletteras med MAO-B-hämmare och/eller NMDA-hämmare som kan ha en särskild effekt på symtomen.

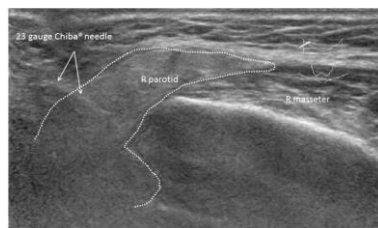
rasagilin
amantadin

ur: Läke-medelsboken 2024

18

Svårigheter med sväljning och uttal

- Sväljsvårigheter kan orsaka **ökat salivflöde** från munnen (dregling).
- **Atropin ögondroppar (SIC!) 1% 1–3 droppar under tungan** inför måltider eller sociala sammanhang ger kortvarig lindring, men risk för förvirringstillstånd finns.
- I svåra fall kan man minska salivflödet genom **botulinumtoxininjektion** i spottkörtlar, exv 20E



<https://medicine.uiowa.edu/iowaprotocols/>

ur: Läkemedelsboken 2024

19

Icke-motoriska symtom

Nervcellsundergång:

minskad **dopamin**produktion,
även sänkningar av **acetylkolin**, **serotonin**
och **noradrenalin**

I Parkinsons sjukdom ingår en **allmän neurodegeneration** som kan komma att drabba allt större områden av hjärnan, och som kan finnas i kombination med det naturliga åldrandet eller andra sjukdomar i hjärnan eller dess blodförsörjning.

Perifer nervpåverkan: Exv. autonoma nerver

Nedsatt initiativförmåga, ångest och depression

Hallucinationer, förvrängd verklighetsuppfattning

Kognitiv påverkan och funktionsnedsättning

Onormal trötthet, sömnsvårigheter

Svårigheter med sväljning och uttal

Förstoppning, urinvägssymtom, sexuell dysfunktion

ur: Läkemedelsboken 2024

20

Blodtrycksfall

Blodtrycksfall kan visa sig genom **svimningsattacker, presynkope** eller **yrsel** vid uppresning.

Mera subtilt kan de även visa sig med:

- **onormal trötthet**
- **koncentrationssvårigheter**
- **oförklarlig värk i skuldror/nacke**
- **förvirring i sittande eller stående**, framför allt efter måltider.

Behandling av ortostatisk hypotension

1. Utsättning av antihypertensiva medel. Överväg minskning av dopaminerga läkemedel. Hjärtsvikt, hypovolemi, polyfarmaci?
2. Icke-farmakologiska åtgärder (riklig dryck, vätskeersättning, saltintag, motverkande rörelser, höjd huvudända på sängen)
3. Effortil/Orstanorm (svag effekt)
4. Midodrin
5. Solucortef (vissa patienter)
6. Droxydopa (undantag)

ur: Läkemedelsboken 2024

21

Kognitiv påverkan och funktionsnedsättning

Neurodegenerativa sjukdomsprocessen sprider sig successivt till storhjärnan.

- Behandling med **enbart levodopa** bättre än polyfarmaci
- **Minska levodopadosen**. Bättre att tolerera lindriga eller måttliga rörelserrelaterade symtom men undvika läkemedelsframkallad försämring av tankeförmågan.
- **Rivastigmin**: behandling av **lätt till måttligt svår demens hos Parkinsonpatienter**. Kan försämra de motoriska Parkinsonsymtomen, men i klinisk praxis är det ovanligt.
- Icke-farmakologiska åtgärder har en central roll i behandling av kognitiv sjukdom.

ur: Läkemedelsboken 2024

22

Hallucinationer, förvärgd verklighetsuppfattning

- Illusioner, lättare visuella hallucinationer – ofta ofarliga. Informera patienten.
- Efterfråga aktivt svårare symtom, inkl mardrömmar, förvärgd verklighetsuppfattning (om möjligt, även anhöriganamnes)
- Principiellt kan alla dopaminerga läkemedel orsaka dessa symtom
- **Monoterapi med levodopa innebär lägst risk**
- **Minska/sätt ut: amantadin, COMT-hämmare, MAO-inhibitorer, dopaminagonister.**
- Journalför vilka läkemedel som orsakade dessa biverkningar, i vilken dos och i vilken kombination.

ur: Läkemedelsboken 2024

23

Psykiska och beteendemässiga behandlingskomplikationer

Dopamindysregleringssyndromet	+
Punding, överdriven hobbyism	+
Impulskontrollstörningar och liknande beteendestörningar	+
Dopaminagonistutsättningssyndrom	+

ur: Läkemedelsboken 2024

24

Nedsatt initiativförmåga, ångest och depression

- Läkemedelsbehandling är oftast inte nödvändig vid allmän ångest och "reaktiv" depressivitet: **samtalsstöd och information**
- SNRI: **Venlafaxin**, med sömnbefrämjande effekt: **mirtazapin**.
- **SSRI**: bättre tolererad av äldre patienter eller vid kognitiv funktionsnedsättning
- **Tricykliska antidepressiva** läkemedel kan också ha god effekt.
- Vissa patienter upplever dessa symtom under tider då den dopaminerga läkemedelskoncentrationen är låg
- Ökad dopaminerg stimulering, främst med **dopaminagonister**, kan ha en antidepressiv effekt hos Parkinsonpatienter och öka initiativförmågan.
- **OBS: Dopaminagonistutsättningssyndrom!**

ur: Läkemedelsboken 2024

25



LUND
UNIVERSITY

26