

Medicinsk behandling af idiopatisk Parkinsons sygdom - En gennemgang af de enkelte præparater

Indholdsfortegnelse

Introduktion	1
Generelt	2
Patienter under 70 år.....	3
Patienter over 70 år.....	3
Gennemgang af de enkelte præparater	4
1. Levodopa	4
2. Dopaminagonister.....	7
3. MAO-B hæmmere	8
4. COMT-hæmmere	9
5. Amantadin	10
6. Antikolinergika.....	10

Introduktion

Motoriske symptomer

I princippet er der seks forskellige præparatyper til behandling af motoriske symptomer. De mest effektive er i nævnte rækkefølge:

1. Levodopa kombineret med en decarboxylasehæmmer (carbidopa eller benserazid)
2. Dopaminagonister

Behandling med en enzymhæmmer kan som regel ikke stå alene:

3. MAO (monoaminoxidase)-B hæmmer
4. COMT (Catechol-O-MethylTransferase) hæmmer

Andre:

5. Amantadin bruges mest til behandling af overbevægelser (dyskinesier)

6. Antikolinerge midler til behandling af svær rysten

Ovennævnte præparater sælges under et utal af forskellige salgsnavne. Salgsnavne markeres her med ®. På medicinflasken/æskan står både salgsnavnet og det generiske navn, fx Madopar® 125 (salgsnavnet) indeholder 25 mg benserazid (enzymhæmmer) og 100 mg levodopa (det aktive stof og det generiske navn) eller Sinemet® 25/100 (salgsnavnet) indeholder 25 mg carbidopa (enzymhæmmer) og 100 mg levodopa (det aktive stof og det generiske navn). Eller fx pramipexol (det generiske navn, tilhører gruppen af dopaminagonister, har mange salgsnavne bl.a. Sifrol®).

Generelt

Det er en rigtig god ide at læse præparatets indlægsseddel, før man starter behandling og konsultere egen læge eller neurolog, hvis man er i tvivl, om behandlingen kan forenes med anden medicin, man evt. er i behandling med. Nedenfor er nævnt nogle af de almindelige bivirkninger, men langt fra dem alle. Læs derfor om de mest almindelige bivirkninger, som forekommer med en hyppighed fra 1-10%, disse er nævnt i indlægssedlen.

Behandling af ældre versus yngre med Parkinsons sygdom

Når man skelner mellem ældre versus yngre med Parkinsons sygdom, er det fordi yngre har en større tendens til senere at udvikle svingninger i den motoriske tilstand med off-perioder (medicinsvigt) og overbevægelser (dyskinesier). Disse svingninger kan udskydes ved behandling med dopaminagonister, muligvis på grund af deres længere virkningsvarighed sammenlignet med levodopa. Samtidig er det også i højere grad, men ikke udelukkende yngre, som udvikler impuls kontrol bivirkninger under behandling med dopaminagonister (se nedenfor).

Bivirkninger kan betyde, at man må reducere dosis eller helt erstatte dopaminagonister med levodopa på trods af risiko for udvikling af svingninger i den motoriske tilstand. Ældre har derimod større tendens til at udvikle psykiske/psykotiske bivirkninger og blodtryksfald under behandling med dopaminagonister, hvorfor man skal være mere forsigtig med dosis eller helt undgå dopaminagonister.

Patienter under 70 år

For år tilbage havde man en formodning om, at behandling med MAO-B (monoamin-oxidase B) hæmmere (se nedenfor) kunne forsinke sygdomsudviklingen. Det er der dog næppe belæg for i dag, hvor man mener, alle medicinske præparater udelukkende har symptomdæmpende effekt. Alligevel starter mange behandling med en MAO-B hæmmer, som kun har beskedne symptomdæmpende effekt.

Efter nogle måneder vil man ofte supplere med en dopaminagonist, som har den fordel, at de fås som depottabletter og derfor blot skal indtages en til to gange i døgnet. En af dopaminagonisterne kan også administreres som plasterbehandling, der skal fornyes en gang i døgnet. Indtræder impuls kontrol bivirkninger eller søvnanfald må dosis reduceres eller behandlingen erstattes med levodopa.

Pga. denne risiko for impuls kontrol bivirkninger sidestiller mange neurologer i dag behandling med dopaminagonister og levodopa som første valg. Dvs. er risikoen for impuls kontrol bivirkninger stor, kan man også vælge at starte behandling med levodopa og senere tilføje en dopaminagonist, hvis der indtræder svingninger i den motoriske tilstand.

Efter 2-4 år er behandling med dopaminagonister under alle omstændigheder ofte utilstrækkelig, og behandlingen må suppleres med levodopa. Man vil ofte bibeholde behandlingen med dopaminagonister, fordi man dels kan udskyde evt. senere svingninger i den motoriske tilstand med off-perioder og overbevægelser, dels kan dopaminagonister have en levodopa sparende effekt og reducere en evt. tendens til overbevægelser.

Optræder der slut-på-dosis forværring, kan behandlingen suppleres med en COMT-hæmmer, som forlænger levodopas virkningsvarighed.

Ved svingninger i den motoriske tilstand med off-perioder og overbevægelser, se avanceret behandling.

Patienter over 70 år

For ældre over 70 år vil levodopa ofte være første valg, fordi det har færre bivirkninger end dopaminagonister, og ældre udvikler sjældnere end yngre svingninger i den motoriske tilstand med off-perioder og overbevægelser. Ældre uden væsentlige kognitive problemer kan godt tage dopaminagonister alene eller sammen med levodopa, blot skal man være meget opmærksom på bivirkninger og dosis.

Optræder slut-på-dosis forværring kan man supplere med en COMT-hæmmer, som forlænger varigheden af levodopas virkning. Man kan også supplere med en MAO-B hæmmer og samtidig være opmærksom på eventuelle bivirkninger.

Gennemgang af de enkelte præparater

1. Levodopa
2. Dopaminagonister
3. MAO-B hæmmere
4. COMT-hæmmere
5. Antikolinergika
6. Amantadin

1. Levodopa

Levodopa kombineret med en decarboxylasehæmmer

Levodopa var en revolutionerende behandling af Parkinsons sygdom, da den blev indført i 1970'erne. Før denne tid havde man kun mulighed for behandling med antikolinerge midler, som først og fremmest dæmper rysten, men antikolinerge midler har ikke væsentlig effekt på andre motoriske parkinsonsymptomer som langsomhed og stivhed.

Levodopas virkningsmåde

Levodopa omdannes i blodbanen til dopamin, som ikke kan passere blod-hjernebarrieren, og som vil have tendens til at give bivirkninger som blodtryksfald i stående stilling og dermed svimmelhed. Levodopa må derfor kombineres med en decarboxylasehæmmer. Decarboxylase er et enzym, som omdanner levodopa til dopamin. Når man giver levodopa sammen med en decarboxylasehæmmer forhindres omdannelsen til dopamin i blodbanen, og levodopa kan passere blod-hjernebarrieren. Levodopa optages af dopamin nerveceller i hjernen og omdannes til dopamin. På denne måde kan man erstatte den dopamin, som patienten ikke selv kan producere.

Indtagelse af Levodopa

Levodopa kan kun fås som tabletter. Men dispergible (opløselige) tabletter opløses i vand og kan lette synkeprocessen. Levodopa tabletter kan knuses og gives i sonden eller opløses i vand. Hård kapsel kan åbnes og indholdet opløses i vand. Levodopa depottabletter skal synkes hele, må ikke knuses, tygges eller opløses i vand.

I relation til fødeindtagelse får man størst udbytte af levodopa, hvis Madopar® eller Sinemet® indtages ½ time før eller 1 time efter hovedmåltiderne. Det skyldes konkurrence mellem optagelse af levodopa og proteiner i maden.

Ulemper ved Levodopa

Ulempen ved levodopa er den kortvarige effekt sjældent mere end fire timer. Det betyder, at præparatet skal gives ganske hyppigt, i starten ofte hver 4. time fx kl. 8, 12, 16 og 20. Ved Parkinsons sygdom er der et fremadskridende tab af dopamin nerveceller, hvilket betyder, at som tiden går, bliver oplagringen i cellerne af levodopa mindre. Levodopa må derfor gives hyppigere efterhånden hver 3. time og i nogle tilfælde endnu hyppigere.

Forskellige formuleringer af levodopa præparater

Levodopa gives sammen med en decarboxylasehæmmer enten carbidopa (fx Sinemet®) eller benserazid (fx Madopar®) (se ovenfor), undertiden også sammen med en anden enzymhæmmer, en såkaldt COMT-hæmmer (C-O-MethylTransferase, se nedenfor), fx Stalevo® som er Sinemet® i kombination med COMT-hæmmeren entacapon.

Både Madopar® og Sinemet® fås som depot præparater, men det er for længst vist, at de ikke har nogen reel depoteffekt, dvs. virkningsvarigheden er ikke længere end for ikke-depot præparater. Derimod er biotilgængeligheden af levodopa mindre i depotpræparater og efter nogle dage må dosis øges i forhold til ikke depotpræparater. Dispergible tabletter (Madopar Quick®), dvs. tabletter som skal opløses i vand før indtagelse, har en hurtigere effekt end sædvanlige tabletter, men samme virkningsvarighed. De kan fx anvendes for at komme i gang om morgenen, ½ time før et måltid, hvis der er synkeproblemer eller i forbindelse med træning og sportsaktiviteter.

Kombinationspræparat

Tilføjelse af en COMT-hæmmer forlænger virkningsvarigheden af levodopa, og man behøver derfor ikke at tage præparatet så hyppigt. Et meget brugt og kendt kombinationspræparat er Stalevo®, bestående af levodopa, carbidopa (decarboxylasehæmmer) og entacapon (COMT-hæmmer). Ulempen er, at risikoen for udvikling af overbevægelser (dyskinesier) stiger ved anvendelse af dette kombinationspræparat. Man skal ikke anvende Stalevo® i starten af sygdommen, men først når/hvis der kommer slut-på-dosis forværring dvs. flere motoriske parkinsonsymptomer i form af langsomhed, stivhed og rysten før næste dosis. I så fald

kan man enten mindske intervallet mellem levodopa doserne dvs. give flere doser i dagens løb eller erstatte Madopar® eller Sinemet® med Stalevo®.

Levodopas effektivitet

Levodopa er fortsat det mest effektive medicinske præparat, vi har til behandling af Parkinsons sygdom. Effekten er bedst på langsomhed og stivhed, mens man ofte må tage større doser for at dæmpe en svær rysten. Sådanne midtlinjesymptomer dvs. utydelig stemme og balanceproblemer kan undertiden dæmpes med levodopa men i længden sjældent tilstrækkelig effektivt.

Bivirkninger

Levodopa tåles ofte godt i en lang årrække og giver sjældent anledning til bivirkninger. I starten kan der være tendens til kvalme, men kvalmen forsvinder som regel i løbet af dage eller uger. Diarré kan også være en bivirkning, som overkommes ved at skifte til et levodopa præparat med en anden decarboxylase hæmmer dvs. i praksis fra Madopar® til Sinemet® eller omvendt. Parkinsons sygdom i sig selv vil hos nogle have tendens til at medføre lavt blodtryk i stående stilling, hvilket kan medføre svimmelhed og i nogle tilfælde besvimelse. Denne tendens kan forstærkes af al parkinsonmedicin, især dopaminagonister (se nedenfor) men også levodopa. Nogle få personer udvikler et levodopa-dysreguleringsyndrom dvs. tager en større dosis end nødvendigt for at dæmpe de motoriske symptomer. De har udviklet en form for afhængighedsforhold til levodopa, formentlig fordi det stimulerer belønningssystemet og giver en indre ro. Dette syndrom kræver stadig større doser af levodopa. Det er vigtigt at patient, pårørende og læge erkender dette for at kunne opnå en hensigtsmæssig styring af levodopa doserne. Levodopa præparater kan også give psykiske bivirkninger, som regel senere i forløbet og især synshallucinationer. Det kan ofte afhjælpes ved reduktion af dosis.

Dyskinesier

Levodopa kan med tiden provokere ufrivillige bevægelser (dyskinesier) især hos yngre under 65-70 år, og især hvis man stiger for hurtigt op i større doser eller tidligt i forløbet behandler med Stalevo®, før der er kommet slut-på-dosis forværring. For at spare på levodopa kan det være en god ide at kombinere behandlingen med en dopaminagonist (se nedenfor) især hos yngre, som har størst risiko for senere at udvikle svingninger i den motoriske tilstand med off-perioder (medicinsvigt) og overbevægelser, se også avanceret behandling.

2. Dopaminagonister

Generiske navne

Pramipexol, ropinirol, rotigotin, apomorfin

Virkningsmåde

Dopaminagonister virker direkte stimulerende på de modtageceller i hjernen, som bærer dopamin receptorer.

Administration

Pramipexol og ropinirol fremstilles som tabletter og rotigotin som plaster, mens apomorfin kun kan indsprøjtes i hudens fedtlag med pen eller pumpe. Apomorfin findes også som et præparat, der kan lægges under tungen, men det er desværre ikke tilgængeligt i Danmark.

Fordel

Dopaminagonister har den fordel frem for levodopa, at de fremstilles som ægte depotpræparater, dvs. de skal kun tages en eller to gange i døgnet. De laves også som ikke-depot præparater med kortere virkningsvarighed, som derfor skal tages flere gang i døgnet. Præparaterne er effektive og vil ofte være tilstrækkelige de første 2-4 år af sygdommen, men herefter må behandlingen suppleres med levodopa.

Bivirkninger ved dopaminagonister

Dopaminagonister er behæftet med flere bivirkninger end levodopa herunder impuls kontrol bivirkninger og uvarslede søvnanfald. Det er vigtigt, at både patient og pårørende er informeret om disse risici af neurologen. Impuls kontrol bivirkninger er forbundet med visse risikofaktorer som: yngre alder, det mandlige køn, single, højere uddannelse, personlig- eller familiemedlemmer med alkohol-medicin- eller narkotika-afhængighed og psykiatrisk sygdom. Impuls kontrol bivirkninger i form af ludomani og hyperseksualitet synes hyppigere hos mænd og sygelig shopping og overspisning hyppigere hos kvinder. I den videnskabelige litteratur varierer hyppigheden fra 13-30 % afhængig af, om man blot inkluderer de ovenfor nævnte mest alvorlige bivirkninger eller

også inkluderer andre bivirkninger som samlermani, overdreven brug af internet og forskellige hobby-aktiviteter herunder ”punding”, som er en formålsløs handling, som gentages.

Symptomerne forsvinder ofte ved nedtrapning eller ophør med behandling med dopaminagonister. Nedtrapning med dopaminagonister erstattes evt. sideløbende med større levodopa-doser og skal selvfølgelig følges nøje af parkinson-neurologen.

Søvnanfald og værst uvarslede søvnanfald kan være en bivirkning til dopaminagonister. Hvis patienten kører bil, er det selvfølgelig meget vigtigt at reagere på sådanne bivirkninger både af hensyn til en selv og af hensyn til andre. Tal med neurologen om reduktion af dosis.

3. MAO-B hæmmere

Generiske navne

Selegelin, rasagilin, safinamid

Virkningsmåde

MAO-B hæmmere hæmmer, som navnet siger, enzymet MAO-B, som nedbryder dopamin i hjernen. Der bliver derfor mere dopamin til rådighed.

Effektivitet

Selegilin og rasagilin. Behandlingen indledes, især hos yngre, ofte med selegilin eller rasagilin. Præparaterne har dog en begrænset effektivitet og kan sjældent stå alene i behandlingen udover de første måneder. Hvis der er tale om selegilin eller rasagilin, kan behandlingen suppleres med dopaminagonister eller levodopa eller begge dele.

Safinamid. Dette præparat anvendes ikke alene men sammen med levodopa eller levodopa og andre lægemidler mod Parkinsons sygdom til patienter, som oplever svingninger i den motoriske tilstand dvs. off-symptomer grundet svigt i medicineffekt.

Bivirkninger

Forværring af overbevægelser. Kvalme. Lavt blodtryk i stående stilling kan give svimmelhed. Søvnforstyrrelser er ikke ualmindelige. Hallucinationer.

4. COMT-hæmmere

Generiske navne

Entacapon, tolcapon

Virkningsmåde

Præparaterne hæmmer enzymet Catechol-O-MethylTransferase, som nedbryder levodopa og forlænger derved levodopas virkningsvarighed. Ingen af disse præparater virker alene men skal tages sammen med levodopa.

Effektivitet

Tillæg af en COMT-hæmmer kan forlænge den daglige on-tid med ca. 1,2 timer.

Tolcapon er mere effektivt end entacapon, men desværre viste det sig kort efter fremkomsten af præparaterne, at tolcapon, især inden for de første behandlingsmåneder, kan have svære levertoksiske bivirkninger. Tolcapon er pt ikke tilgængeligt i Danmark.

Entacapon

Administration

Kan gives som tillæg til levodopapræparater ofte sammen med hver dosis af levodopa eller som et kombinationspræparat fx Stalevo®, se ovenfor levodopa og kombinationspræparater.

Ulempe

Risikoen for udvikling af overbevægelser (dyskinesier) stiger ved anvendelse af entacapon, og man skal ikke tage det i brug, før der viser sig slut-på-dosis forværring i form af forværring af parkinson symptomer før næste levodopa dosis.

Bivirkninger

Gulfarvning af urin kan smitte af på tøjet. Misfarvningen er ufarlig. Diarré, overbevægelser.

5. Amantadin

I de sjældne tilfælde, hvor levodopa ikke kan anvendes, er behandling med amantadin en mulighed.

Anvendes i dag især til at dæmpe overbevægelser, som ofte er bivirkning til levodopa behandling. Desværre er virkningen ofte tidsbegrænset til måneder.

Bivirkninger

Netformet hududslæt, væske i benene, hallucination, konfusion.

6. Antikolinergika

Er af mange forskellige typer, de mest almindelig i forbindelse med parkinson behandling er Lysantin® og Akineton®. Anvendes især til dæmpning af svær rysten. Men også til behandling af medikamentel provokeret parkinsonisme dvs. parkinsonisme som bivirkning til behandling med antipsykotika og visse kvalmestillende midler.

Bivirkninger

Mundtørhed, problemer med at fokusere, vandladningsproblemer, forstoppelse, nedsat hukommelse, konfusion.