

Lewy body sjukdom

Elisabet Londos

Överläkare och professor Kognitiv Medicin,
Ängelholm och Lunds universitet.

Innehåll

Inledning.....	3
Parkinsondemens (PDD) kriterier.....	4
Lewy body demens – kliniska kriterier.....	5
Parkinsonism vid DLB/PDD.....	7
Hallucinationer vid DLB/PDD.....	9
Fluktuationer i uppmärksamhet och vakenhet vid DLB/PDD.....	12
Störd drömsömn vid DLB/PDD.....	13
Hypotension, ortostatism och bradykardi vid DLB/PDD.....	15
Bradykardi vid DLB/PDD.....	16
Depression vid DLB/PDD.....	17
Sväljningssvårigheter vid DLB/PDD.....	18
Vattenkastningsproblem vid DLB/PDD.....	19
Bemötande vid DLB/PDD.....	20
Sammanfattning behandling vid Lewy body sjukdom.....	21



Livskvaliteten kan öka om de mest besvärande symptomen minskar

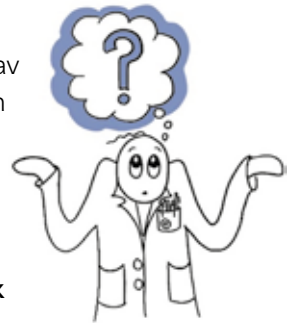
Inledning

Följande behandlingsförslag är ett försök att ställa samman våra erfarenheter. Det finns inte så många studier med hög evidensgrad (randomiserade placebokontrollerade – RCT studier) när det gäller behandling av Lewy body sjukdom. Därför är en hel del av förslagen grundade på klinisk erfarenhet, dvs har låg evidens.

Begrepp

Lewy body demens innefattar Kognitiv sjukdom av Parkinsontyp, tidigare Parkinsondemens (**PDD**) och Dementia with Lewy bodies (**DLB**) vilket är den engelska sjukdomsbeteckningen och som inte har någon bra svensk beteckning. Här kallar vi den Lewy body demens eller helt enkelt DLB.

Begreppet **”Lewy body sjukdom” fungerar dock bäst i den praktiskt kliniska situationen** för DLB patienter och deras närstående.



Tanken är att detta dokument ska uppdateras allteftersom vi får mer evidens. Vår erfarenhet är att det är viktigt och ofta framgångsrikt att behandla DLB/PDD. Livskvaliteten kan öka om de mest besvärande symptomen minskar.

Parkinsondemens (PDD) kriterier

(Emre 2007)

Huvudkriterier

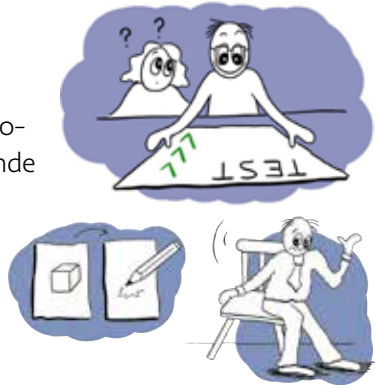
1. Diagnos Parkinsons sjukdom samt en kognitiv sjukdomsbild som utvecklats under Parkinsonsjukdomen med brister i mer än en kognitiv domän, försämring från tidigare nivå samt att symptomen påverkar det dagliga livet.
2. Associerade kriterier som delas upp i kognitiva och beteenden:
Kognitiva: uppmärksamhet, exekutiv funktion, visuospatial funktion, minne, språk.
Beteende: Apati, personlighetsförändring, depression, oro/ångest, hallucinationer oftast för synen, vanföreställningar och dagtrötthet.
3. Uteslutningskriterier
4. Annan sjukdom som kan medföra kognitiv påverkan t ex vaskulär, om oklart tidsintervall mellan motoriska och kognitiva symptom, konfusion beroende på systemisk sjukdom eller drogintoxikation.

Lewy body demens – kliniska kriterier

(Engelska *Dementia with Lewy bodies, DLB*). (McKeith et al 2017)

Kognitiv bild

Progredierande kognitiv nedsättning av tillräcklig omfattning för att påverka normala sociala och arbetsmässiga funktioner eller vardags ADL. Uttalad eller bestående minnesstörning kanske inte finns tidigt i sjukdomen men kommer ofta med sjukdomsprogress. Bristande funktion i tester av uppmärksamhet, exekution och visuoperceptuell förmåga kan vara särskilt uttalad och uppträda tidigt.



Kliniska kännetecken

(De första tre kommer vanligen tidigt och kan finnas genom sjukdomsförloppet)

1. Fluktuerande kognition med uttalade variationer i uppmärksamhet och vakenhet. Episodisk konfusion och onormal trötthet är tecken på detta.
2. Återkommande synhallucinationer som typiskt är välformade och detaljerade. Ofta med god insikt.
3. REM sömnstörning där patienten "agerar sina drömmar": ropar, sparkar, slåss. Kan föregå de kognitiva symptomen med 5-10 år eller mer.
4. Ett eller flera spontana kardinalsymptom på parkinsonism, t ex bradykinesi, vilotremor, rigiditet. Bradykinesi = långsamhet i rörelser och minskad amplitud och hastighet.

Stödjande kliniska tecken, dvs ospecifika, som kan finnas vid en rad andra tillstånd

Överkänslighet för antipsykotiska läkemedel, postural instabilitet, upprepade fall, svimning eller övergående episoder med okontaktbarhet, svår autonom dysfunktion som förstopning, ortostatisk hypotension, urininkontinens, hypoosmi, hallucinationer av andra modaliteter än syn, systematiserade vanföreställningar, apati, oro, depression.

Indikerande biomarkörer

1. Nedsatt dopamintransportupptag i basala ganglierna visat med SPECT eller PET.
2. Onormalt (lågt) upptag av 123 Iodine – MIBG myokardskintigrafi.
3. Polysomnografiverifierad REM sömnstörning utan atoni.

Stödjande biomarkörer

Relativt bevarade temporallober på CT/MR, generellt lågt upptag på SPECT/PET perfusion/metabolism scan med reducerad occipital aktivitet, "cingulate island sign" på FDG-PET, uttalad långsam EEG aktivitet posterior med periodiska fluktuationer i prealfa/teta området. Delta aktivitet.

För diagnos

Sannolik DLB: Typisk kognitiv bild + 2 kärnkriterier eller 1 kärnkriterium + 1 indikerande biomarkör.

Möjlig DLB: Typisk kognitiv bild + 1 kärnkriterium eller 1 indikerande biomarkör.

Uteslutning: Diagnosen DLB är mindre trolig vid cerebrovaskulära skador i basala ganglierna eller annan lokalisation som förklarar symptomen, vid annan hjärnsjukdom tillräcklig för att förklara symptomen eller om parkinsonismen uppträder sent i sjukdomsförloppet.

Parkinsonism vid DLB/PDD

Symptombild

Lewy body patienternas parkinsonism är oftast av den rigida, hypokinetiskt dominanta Parkinsontypen (PIGD) vilket ofta ses hos de som får Parkinsons sjukdom när de är äldre. PIGD är en riskfaktor för demensutveckling vid Parkinsons sjukdom. Tremor är mindre vanligt men förekommer, ofta intermittent. Utöver motorikstörningen är hypofoni ofta uttalad och besvärande.



Differentialdiagnos

Andra parkinsonliknande sjukdomar; som progressiv supranuklär pares (PSP), multisystematrofi (MSA), Kortikobasal degeneration (CBD), vaskulär parkinsonism.

Utredning:

1. CT hjärna med frågeställning vaskulära förändringar i basala ganglierna.
2. DATscan/Dopa PET för att belägga ev dopaminerg brist, särskilt om parkinsonismen är subtil, med frågeställning nedsatt dopamintransport i basala ganglierna. Denna undersökning behöver inte göras om CT visat signifikanta vaskulära förändringar i basala ganglierna.

Behandling

En vanlig missuppfattning är att DLB patienter inte svarar på L-dopa behandling. Det är korrekt att det inte är samma svar som vid Parkinsons sjukdom (där detta svar kan ingå som diagnostikum). Man har dock kunnat visa att en tredjedel av DLB patienterna har ett gott svar på L-dopa. Doserna skall dock vara låga, 3-500mg/dygn. Doserna titreras individuellt utifrån behandlingssvar och ev biverkningar. Observera att behandling med L-dopa utan kolinesterashämmare kan potentiera andra

delar av DLB sjukdomen som hallucinationer, episodisk konfusion, vilda drömmar. Behandling med dopaminagonister och COMT hämmare skall undvikas p.g.a risk för biverkningar, t ex konfusion, MAO-B hämmare (Azilect) kan dock ibland fungera vid PDD.

Vid hypofoni måste man värdera om patienten har adekvat L-dopa dos. Mot hypofoni kan man även prova att använda röstförstärkare (remiss foniater/logoped).

Förslag på insättning av L-dopa 100mg (Madopark eller Sinemet) vid DLB:

Vecka 1: ½ tabl x 1-2. Utvärdering.

Vecka 2: ½ tabl x 3. Därefter höjning beroende på när på dygnet som stelheten är mest uttalad. Madopark Quick används i första hand som vb medicinering.

För PDD patienten blir det oftast aktuellt med minskning av antiparkinsonläkemedel:

1. Seponera agonister tex Sifrol (enl FASS).
2. Seponera COMT-hämmare, tex Stalevo, byt Stalevo mot L-dopa.
3. Minska dosen L-dopa successivt till 4-600mg/dygn.



Man måste aktivt fråga efter hallucinationer/illusioner

Hallucinationer vid DLB/PDD

Symptombild

”Man måste aktivt fråga efter hallucinationer/illusioner”

Känsla av att någon finns i rummet/bakom axeln. Välformade hallucinationer som människor/djur, de har ingen röst/svarar aldrig, relativt kort duration – några minuter, ibland obehagliga, initialt finns ofta insikt i att de ej är verkliga, ser sällan deras ansikten. Det finns ofta trix/strategier för att hallucinationerna ska försvinna.



Differentialdiagnoser: Abstinens vid alkoholberoende, vaskulär encefalopati/vaskulär kognitiv sjukdom, hallucinationer som drabbar synskadade pgav brist på naturliga synintryck, om kognitiv nedsättning saknas. Utredning: uteslut akut konfusion, kontrollera aktuella labvärden och ortostatiskt blodtryck.

OBS: vid akustiska hallucinationer är det mer sannolikt att det finns en vaskulär eller psykotisk bakomliggande orsak.

Behandling:

1. Acetylkolinesterashämmare, förstahandsval Rivastigmin

- a. 1.5mg x 1 i 1 vecka
- b. 1.5mg x 2 i 2 veckor
- c. 1.5mg + 0 + 3mg i 2 veckor
- d. 3mg + 0 + 3mg i 2 veckor
- e. Byte till plåster 4.6mg/24timmar i 3 mån
- f. Höjning till plåster 9.5mg/24 timmar
- g. Ev ytterligare höjning till 13.3mg/24 timmar

Ev kan behandlingen startas direkt med plåster 4.6mg/24 timmar.

Innan nästa steg tas gör följande utvärderingar:

Upplevs hallucinationerna som hotfulla? Leder hallucinationerna till BPSD problem som agitation, oro aggressivitet? = indikation för behandling (ofta kan patienten leva med detta). Översyn av patientens Parkinsonmedicinering, sätt ut dopaminagonister, hitta lägsta möjliga Madoparkdos. Förbättra sömnen, behandla/optimera smärtlindring, behandla ev infektioner och ortostatism.

Undvik neuroleptika! Även nedanstående. I enstaka mycket svårbehandlade fall kan man dock tvingas prova klozapin eller quetiapin trots att de är kraftigt antikolinerga och därför olämpliga. Om det är nödvändigt är klozapin att föredra ur evidenssynvinkel, men hanteringen praktiskt är besvärligare.

2. Quetiapin

- a. 12.5mg, dvs ½ tablett dagligen. Anpassad efter tiden på dygnet med mest besvär. I några dagar.
- b. Ev ökning till 12,5mg x 2 eller 25mg x 1. Utvärdering efter 2 veckor. Det lönar sig sällan att öka dosen ytterligare.

Om effekt: Fortsätt med samma dos, ev övergå till depot form.

Om ingen effekt: Höj dosen till max 50mg. Fortsätt ingen effekt byte till klozapin.

3. Behandling med Klozapin

- a. 10 dagar före insättning: Leukocyter och Diff. Leuko > 3500.
Neutrofila granulocyter > 2000.
- b. Under behandling. Leukocyter och Diff.
Första 3-4 månaderna 1 x /vecka i 18 veckor.
Därefter 1 gång / månad så länge behandlingen kvarstår.
- c. Efter avslutad behandling. Kontroller ytterligare 4 veckor.
- d. Se FASS för fullständiga instruktioner.

Förslag byte Quetiapin till klozapin:

Exempel vid utgångsdos Quetiapin 25mg + O + 25mg.

Vecka 1: Sänk Quetiapin till 12.5mg + O + 25mg, och sätt in klozapin 12,5mg + O + O

Vecka 2: Quetiapin 12.5mg + O + 12.5mg, och klozapin 12.5mg + O + 12.5mg

Vecka 3: Quetiapin O + O + 12.5mg, klozapin 25mg + O + 12.5mg

Vecka 4: Quetiapin utsatt, klozapin 25mg + O + 25mg.

Därefter försök att hitta individuellt lägsta möjliga dos av klozapin.

Andra åtgärder som kan prövas:

- Optimering av ljusförhållande.
- Undvika/minska att skuggor bildas.
- Undvik mönster på tyger/väggar/mattor som är abstrakta eller kan misstolkas.
- Se till att glasögonen är putsade och av rätt styrka.

Fluktuationer i uppmärksamhet och vakenhet vid DLB/PDD

Symptombild

Fluktuationer i uppmärksamhet och vakenhet är ett av kärnsymptomen vid Lewy body sjukdom. Det yttrar sig framförallt i form av stora variatio-



ner i kognition. Patienten är ibland *"nästan som förr"* och ibland *"nästan helt förvirrad"*. Dessa fluktuationer förekommer såväl över dagen som över längre tidsperioder. Ett tecken på nedsatt vakenhet är att patienten är *"onaturligt"* trött och sover kanske 12-14 timmar på natten men behöver ändå sova dagtid, sammanlagt ofta mer än 2 timmar. Vissa patienter rapporteras också ha sk *"sovdygn"* där de endast kan väckas för att få i sig lite mat och dryck. Fluktuationerna feltolkas ibland som EP-anfall eller TIA.

Differentialdiagnos

Andra orsaker som lågt Hb, infektion, hjärtsjukdom, lågt / ortostatiskt blodtryck eller annan somatisk sjukdom måste alltid övervägas.

Utredning

Lab status. 24 timmars blodtrycksmätning, Holter EKG, ev CT hjärna eller EEG.

Behandling

Om ingen annan behandlingsbar orsak hittas i utredningen kan man försöka att öka dosen rivastigmin. I vissa fall kan det behövas högre dos än rekommenderad maxdos.

Störd drömsömn vid DLB/PDD

Symptombild

Tydliga drömmar, ofta med otäckt innehåll. Detta medför att patienten måste försvara sig och ropar och fäktas i sömnen. Ofta kan drömmarna följa med till dagen efter och "fusioneras" med synupplevelsena. Den störda drömsömnen utan atoni innebär att patienten "agerar sina drömmar". Detta symptom kan föregå övriga symptom och kan ibland ha funnits i årtionden. Av detta skäl är det ofta inte något patienten eller anhöriga spontant berättar om.



Därför måste frågor om störd drömsömn ingå i anamnesen.

"Brukar du drömma mycket?"

"Är det mardrömmar eller trevliga drömmar?"

"Fäktas, slåss eller ropar patienten i sömnen?"

"Har han gjort det tidigare i livet?"

Differentialdiagnos

Andra typer av sömnstörning, framförallt sömnapné syndrom.

Utredning

Anamnestiska frågor om drömmar och beteende, snarkning och andningsuppehåll. Sömnschema. Ev polysomnografi.

Vi minsta misstanke om sömnapné syndrom, remiss för sömnutredning på Neurofysiologisk klinik.

Behandling

1. Mirtazapin 15–30mg tn (**OBS mer sömnhet vid dos 15mg**).
2. Circadin 2mg som tillägg till patient som redan står på Mirtazapin men fortfarande har problem med störd drömsömn eller som monoterapi. Circadin tas 1–2 timmar innan sänggåendet (samtidigt med Mirtazapin). Dosen melatonin kan ökas vid behov, upp till 8–10mg.

Eller

3. Iktorivil (klonazepam) 0,5–2mg tn. OBS risk för förstärkt hypotoni/ ortostatism).
4. Memantin har i studie visat förbättring av störd drömsömn och kan därför övervägas som tilläggsbehandling.
5. Ev Quetiapin 12.5–25mg tn, sk om nattliga hallucinationer misstänks.

Evidensen är bättre för klonazepam än melatonin men det kan finnas fördelar med att undvika bensodiazpiner till äldre av andra anledningar.

Hypotension, ortostatism och bradykardi vid DLB/PDD

Symptombild

DLB och PDD patienter har ofta hypotension och ortostatism. Dock utan de klassiska symptomen med yrsel och svimning även om det kan förekomma ibland. Fall, trötthet, konfusion och påtagliga fluktuationer gör att man ska ha blodtrycket i åtanke som bakomliggande faktor.

Differentialdiagos

Läkemedel med blodtryckssänkande effekt eller bieffekt. Hypovolemi. Multisystematrofi.

Utredning

Ortostatiskt prov där blodtrycket mäts i liggande efter ca 5 minuters vila, direkt efter uppresning, efter 1 och 3 minuter i stående. Systoliskt, diastoliskt blodtryck samt puls registreras. Sänkning systoliskt med 20mmHg eller mer, eller diastoliskt med 10mmHg eller mer, är patologiskt. 24 timmars blodtrycksmätning kan göras för att få en uppfattning om blodtrycksnivån över dygnet samt för att styra medicinering.

Behandling

1. Sätt ut eller minska dosen av antihypertensiva läkemedel. Ger oftast bäst effekt.
2. Värdera behovet av/minska andra läkemedel med hypotension som bieffekt.
3. Om ortostatisk reaktion: kompressionsstrumpor. Ev ökat saltintag. Höjd huvudända (ca 30 grader) på natten.

4. Om neurogen ortostatism, dvs uteblivet eller dåligt pulssvar vid uppresning: Midodrin i initial dos 2,5mg x 1-3 som efter utvärdering höjs successivt till 5mg x 3. Max dos 10mg x 3. Får ej ges efter kl 18 p.g.av risk för nattlig hypotension.
5. Ev mineralkortikoid Florinef 5mg 1x3 med höjning till 2x3.
6. I svåra fall erythropoietin.

Bradykardi vid DLB/PDD

Om låg puls noteras vid den ortostatiska blodtrycksmätningen ses, gör EKG. Om symptom som trötthet, långsamhet kognitivt, klagomål om långsam puls etc föreligger kan pulsfrekvensen över dygnet utredas med 24 timmars Holter EKG.

Många DLB/PDD patienter har Lewy body patologi (alfa-synuklein) även i hjärtat. I särskilda fall kan patienten bli föremål för pacemakerbehandling.

Depression vid DLB/PDD

Symptombild

Livskvaliteten upplevs sämre pga god insikt i sin situation och förmåga vid DLB/PDD. Viktigt att väga in att parkinsonism och hypomimi liksom passivitet och dysexekution hör till grundsjukdomen och inte nödvändigtvis är uttryck för en depressiv komponent.

Utredning

Noggrann anamnes. Ge patienten tid att få uttrycka sig själv om möjligt. Bedömning med depressionsskattningsskala kan bidra i bedömningen men också initiera tankegångar på andra relevanta symptom.

Behandling

Eftersom dopamin och noradrenalin kärnorna ligger anatomiskt nära varandra kan det vara en fördel att tänka noradrenalin när man har en patient med parkinsonism och depression.

Venlafaxin 37,5mg x 1 som kan ökas till 75mg eller högre.

Mirtazapin 30–45mg.

Ev kombinera Mirtazapin och Venlafaxin i anpassade doser.

T ex Mirtazapin 30mg + Venlafaxin 37,5mg. SSRI, t ex Sertralin, har också visats ha effekt på depression vid Parkinsons sjukdom men kan ibland förvärra parkinsonismen och sjukdomen globalt.

Sväljningssvårigheter vid DLB/PDD

Symptombild

DLB patienter med sväljningssvårigheter skiljer sig från Alzheimerpatienter med sväljningssvårigheter. Alzheimerpatienter får sväljningsproblem av oral typ, medan DLB patienter har sväljningsdysfunktion av faryngeal typ. Därför upplever DLB patienter inte subjektivt att det är svårt att svälja utan mer att "maten fastnar" och att de får hosta, särskilt nattetid.

Differentialdiagnos

Oral dysfagi. Se ovan.

Utredning

Terapeutisk sväljningsröntgen med logoped där sväljningsakten undersöks när patienten intar mat och dryck med olika konsistens.

Behandling

- Kolsyrad dryck till all mat. ½-1 glas förbättrar sväljningsförmågan i ca 1 timme.
- Konsistensanpassad mat och dryck, "smörjande kost".
- Optimerad L-dopa behandling.

Vattenkastningsproblem vid DLB/PDD

Symptombild

Vid LBD ses ofta inkontinens ffa nattliga trängningar, som stör sömnen påtagligt och som även kan leda till konfusion.

Differentialdiagnostik

Prostatahyperplasi. Blåshalsskleros. Inkontinens av annan anledning.

Utredning

Remiss till urolog där det tydligt måste framgå att patienten inte ska behandlas med antikolinergika (Tex Detrusitol, Emselex, Vesicare).

Behandling

- Ej antikolinergika.
- Inkontinensläkemedel; blöja, uridom.
- Minskad dryck, sk kaffe, öl till natten.
- Mirabegron (Betmiga) kan prövas.
- Minirin?

Bemötande vid DLB/PDD

Vid Lewy body sjukdom är man långsam i rörelse och tanke. Vänta därför på svar (längre än du tror). Var så få som möjligt vid samtalet/undersökningen. Rör dig själv långsammare. Tala långsammare och i korta meningar. Gör besöket så kort som möjligt med tanke på trötthet. Förlägg besöket till den mest vakna tiden, oftast sen förmiddag, tidig eftermiddag. Om patienten är rullstolsburen, tänk på att inte köra för snabbt pga långsammare registrering av intryck. Annars risk för konfusion.



Sammanfattning behandling vid Lewy body sjukdom

1. Basbehandling

Kolinesterashämmare och Memantin

2. Därefter behandling av det symptom som upplevs som "värst", t ex parkinsonism, hallucinationer, trötthet/fluktuationer, mardrömmar/ utagerande nattetid, depression, sväljningssvårigheter, vattenkastningsproblem, hypotension och ortostatism, bradykardi, sväljningssvårigheter



3. ***Undvik att öka den antikolinerga bördan*** med medicineringen. Läkemedelsgenomgång.

4. ***Neuroleptikaöverkänslighet***

Lewy body patienter riskerar att ha en överkänslighet för vanliga neuroleptika som används mot hallucinationer. Den beror på en oförmåga av uppgradering av Dopamin 2 receptorer (D2) som del av sjukdomen. Därför bör man inte behandla



med neuroleptika som verkar via blockering av D2 receptorer, t.ex haloperidol m.fl. Det har visat sig kunna leda till svår överkänslighetsreaktion och t.o.m. död. Alternativet vid synhallucinationer är att behandla med kolinesterashämmare.



Skriven av Elisabet Londos
Överläkare och professor Kognitiv Medicin,
Ängelholm och Lunds universitet.

Svenskt Nätverk för Lewy body sjukdom
Riksförbundet Lewy Body
Lewyguiden

Tack till Sibylle Mayer Standar, överläkare,
Minnes mottagningen, Hudiksvall, som var med och skrev
den första versionen 2012 och som nu reviderats av EL.