

Lewy body sjukdom

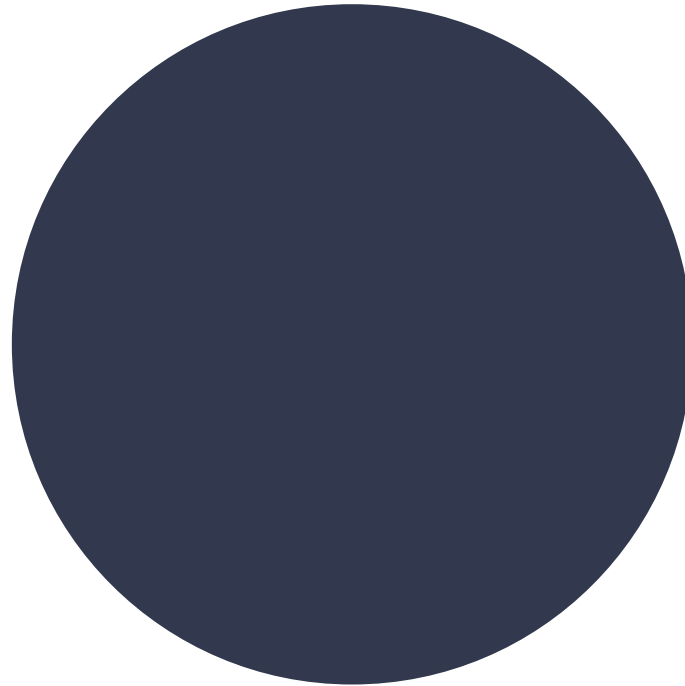
Victoria Larsson



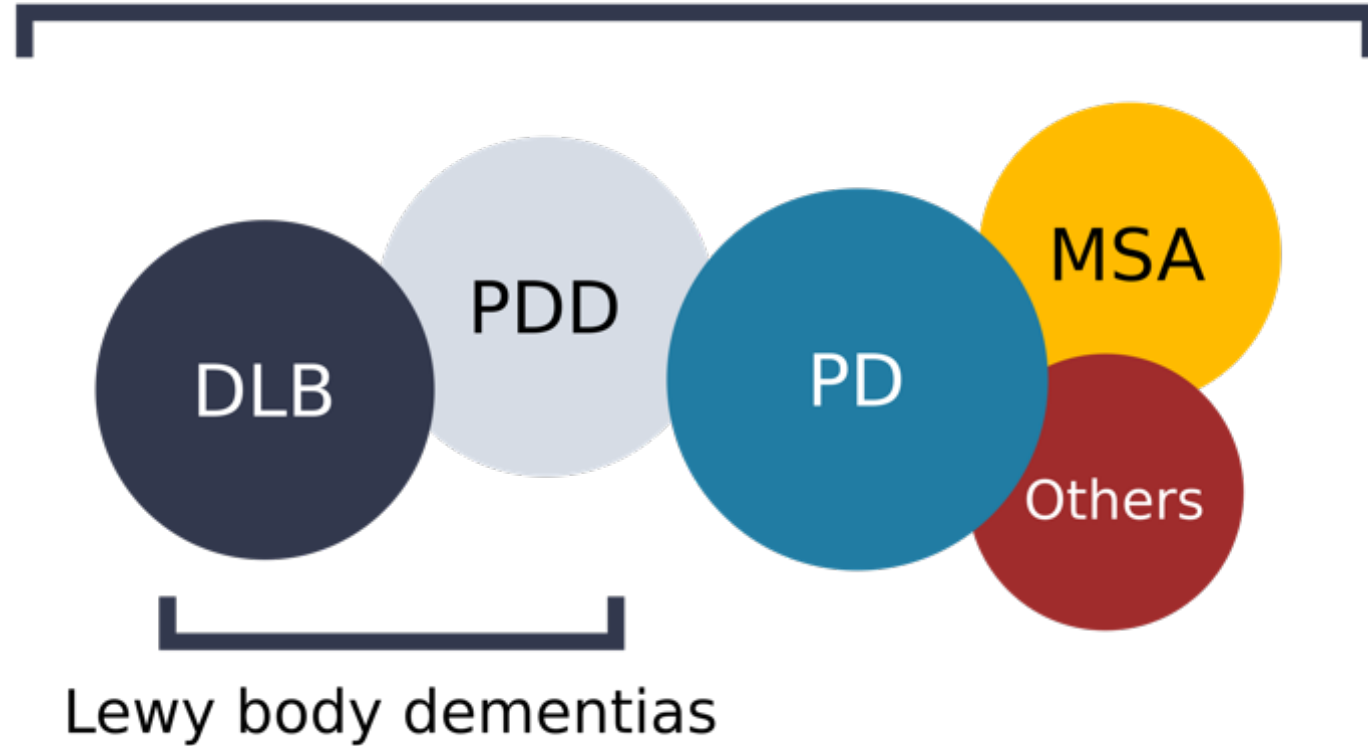
Kognitiv sjukdom



10-20%



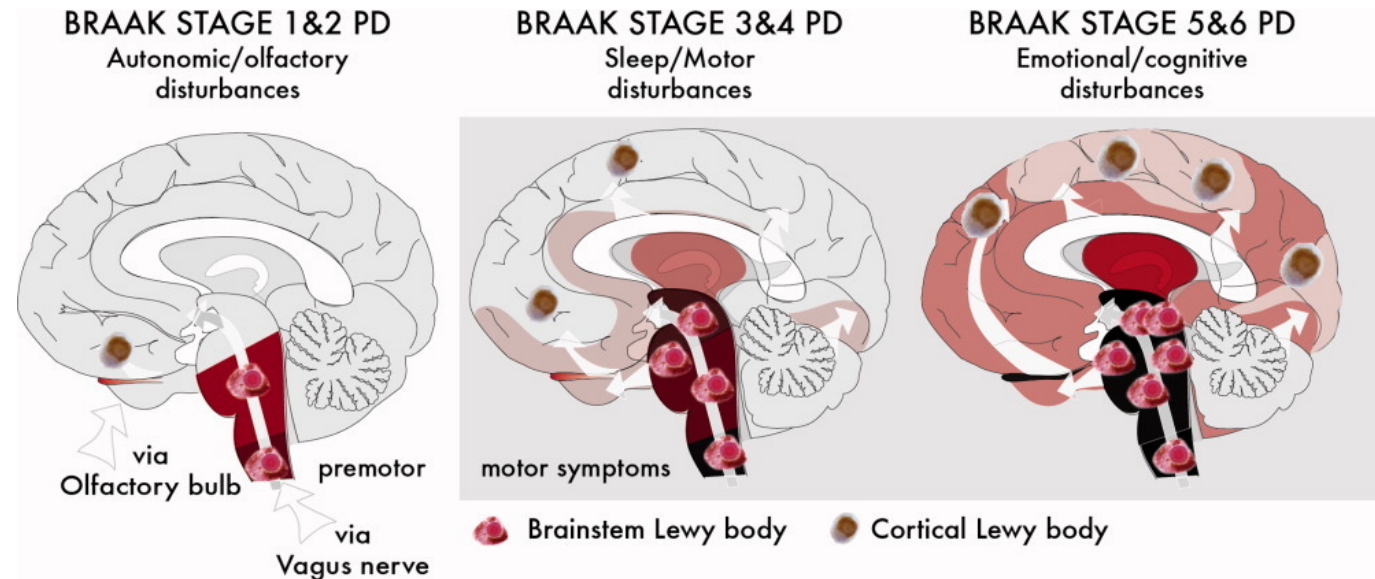
Synucleinopathies



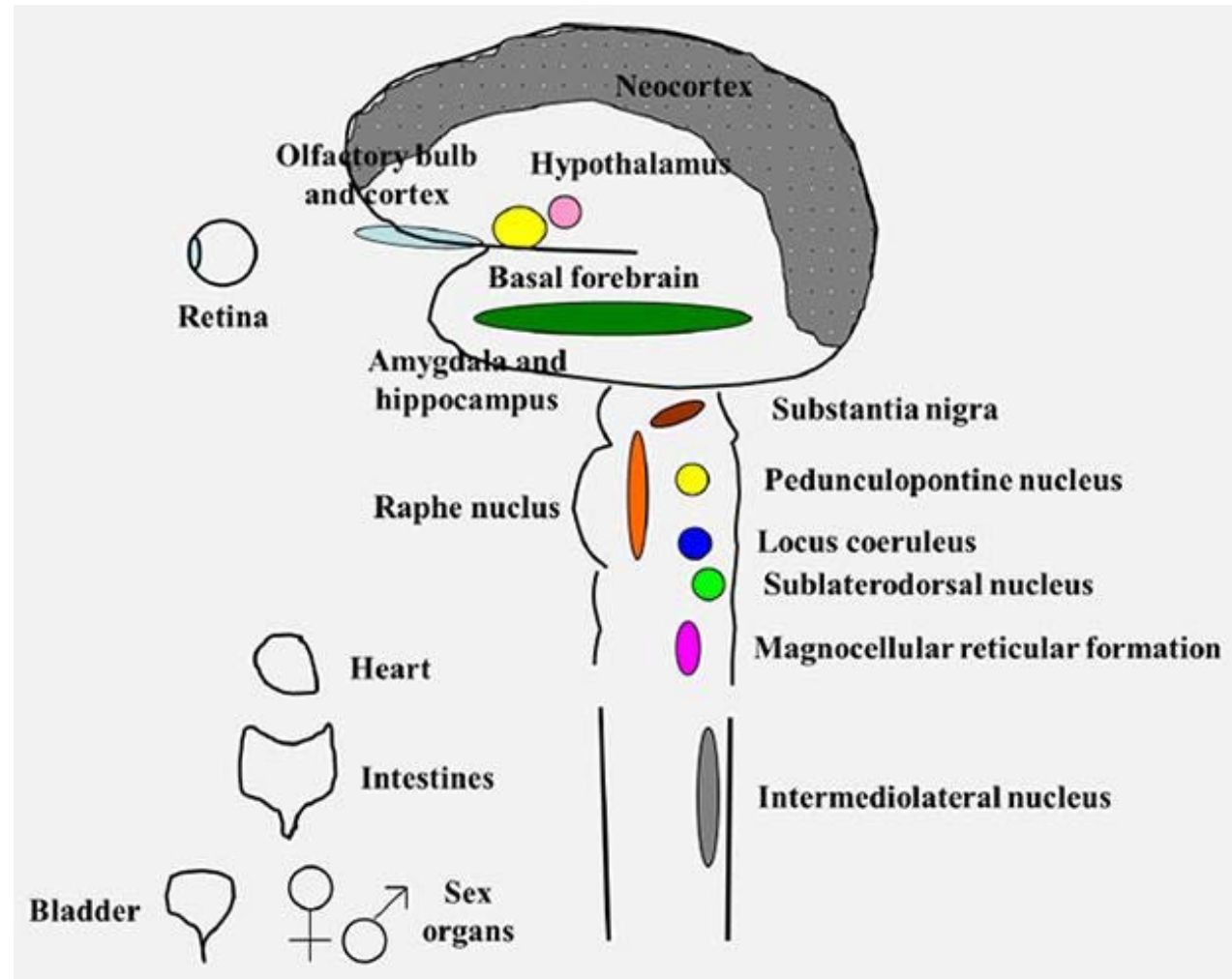
Patologiska markörer

I första hand

- α -synuclein pathology in Lewy bodies / neurites



Lewy body patologi



(courtesy Bradley Boeve)

... men många har blandpatologi!

- Ca 50% av DLB patienter har medium till hög samtidig AD patologi (A β plack, NFTs)
- Högre AD patologi - mindre sannolikt med typisk DLB profil
- Högre AD patologi → ökad dödlighet, snabbare progression (Ruffman 2016, Irwin 2017)

Även

- cerebral amyloid angiopathy
- TDP-43 patologi
- argyrophilic grain disease
- vaskulär sjukdom

Lewy-related pathology	Alzheimer-related pathology		
	NIA-AA Not/Low	NIA-AA Intermediate	NIA-AA High
Diffuse neocortical	High	High	Intermediate
Limbic (transitional)	High	Intermediate	Low
Brainstem-predominant	Low	Low	Low
Amygdala-predominant	Low	Low	Low
Olfactory-bulb only	Low	Low	Low

LBD: diagnostik

- framförallt för att skilja DLB från AD

LBD: diagnostik



(McKeith et al 2017)

LBD: diagnostik

Kognitiv
svikt

- exekutiv dysfunktion
- uppmärksamhetsstörning
- visuospatial störning

- relativt välbevarat minne och språk

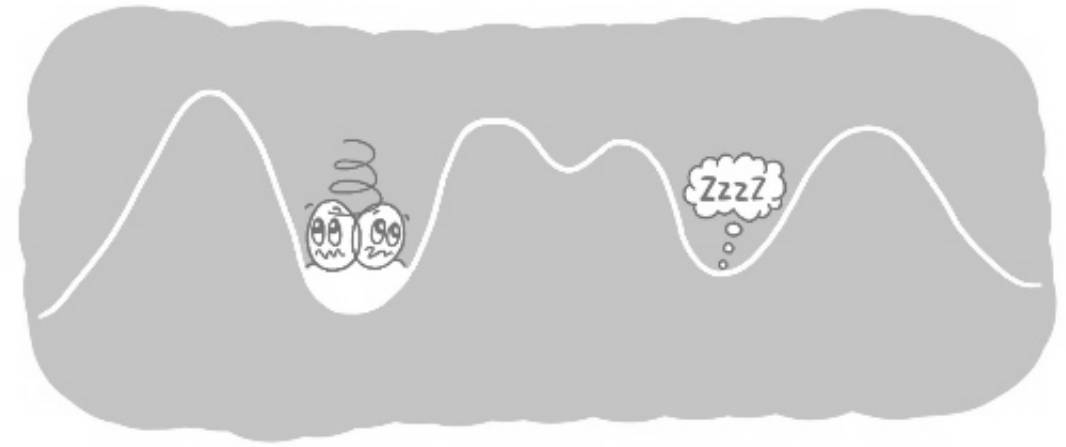
- MMSE inte optimalt



LBD: diagnostik

1. Fluktuationer

- Är pat slö och trög trots en god natts sömn?
- Sover pat mer än 2 timmar på dagtid?
- Finns det tillfällen när pats tankar är oorganiserade, oklara eller ologiska?
- Finns det tillfällen när pat stirrar ut i tomma intet under längre perioder?



(Mayo Fluctuations Scale)

LBD: diagnostik

2. Parkinsonism

- hos ca 85% under förloppet
- bradykinesi
- rigiditet
- gångstörning, fall
- hypofoni
- vilotremor ovanligt



LBD: diagnostik

3. Synhallucinationer

- hos ca 80% under förloppet
- komplexa, detaljerade, återkommande
- animerade objekt (djur, barn), "hjärnspöken", "gasgubbar", dubbletter av partner
- god insikt
- förutspår LBD hos pat med MCI
(Tiraboshi 2006, Toledo 2013, Thomas 2018)



LBD: diagnostik

4. REM sömnstörning (RBD)

- komplex motorisk aktivitet under REM sömnfas
- aggressiva drömmar t.ex. jagas eller slåss med djur eller människor, risk för skada för patient eller partner
- måste egentligen verifieras med polysomnografi pga mimics men MSQ har 98% sens, 74% spec (Boeve et al 2011);

Har du någonsin sett patienten agera ut drömmar i sömnen dvs boxats eller viftat med armarna, ropat eller skrikit?

LBD: diagnostik

4. REM sömnstörning (RBD)

- komplex motorisk aktivitet under REM sömnfas
- aggressiva drömmar t.ex. jagas eller slåss med djur eller partner
- måste egentligen verifieras med polysomnografi pga mimics men MSQ har 98% sens, 74% spec (Boeve et al 2011);

Idiopatisk RBD

- 90% utvecklar neurologisk sjukdom
- vanligast PD eller LBD
- tidigt tecken – fönster för sjukdomsmodifiering

Har du någonsin sett patienten agera ut drömmar i sömnen dvs boxats eller viftat med armarna, ropat eller skrikit?

LBD: diagnostik



LBD: diagnostik

Stödjande tecken

- svår neuroleptika-överkänslighet
- postural instabilitet, upprepade fall
- svimning eller övergående episoder med okontaktbarhet
- svår autonom dysfunktion (förstoppning, ortostatisk hypotension, urininkontinens)
- hypersomni
- hypoosmi
- andra hallucinationer
- systematiserade vanföreställningar
- apati, oro, depression

Ospecifika

LBD: diagnostik

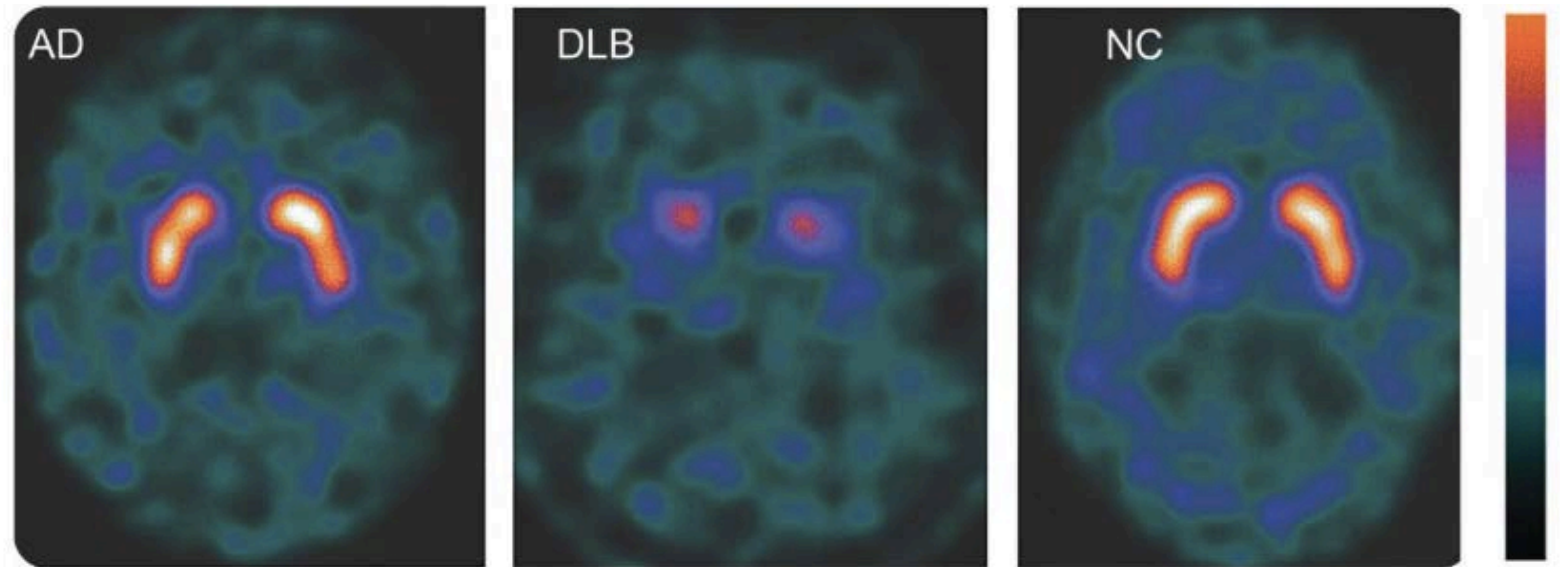


Utred.
fynd

1. Dopaminerg brist i basala ganglier
 - sens 80%, spec 92% jf AD (Thomas et al. 2017)
 - skiljer ej från PD/MSA/CBD/PSP
2. Myokardskintigrafi
 - nedsatt sympatisk kardiell innervation
 - sens 69%, spec 90% jf med AD (Yoshita et al. 2015)
3. Polysomnografi som bekräftar REM sömnstörning
 - vid demens så förutspår detta synucleinopati hos 90%

Dopaminerg undersökning

- SPECT/PET med minskat upptag i basala ganglier
- DLB vs AD, sensitivitet 80%, specificitet 92% (Thomas 2017)
- MCI-DLB vs MCI-AD, sensitivitet 54%, specificitet 89% (Thomas 2019)

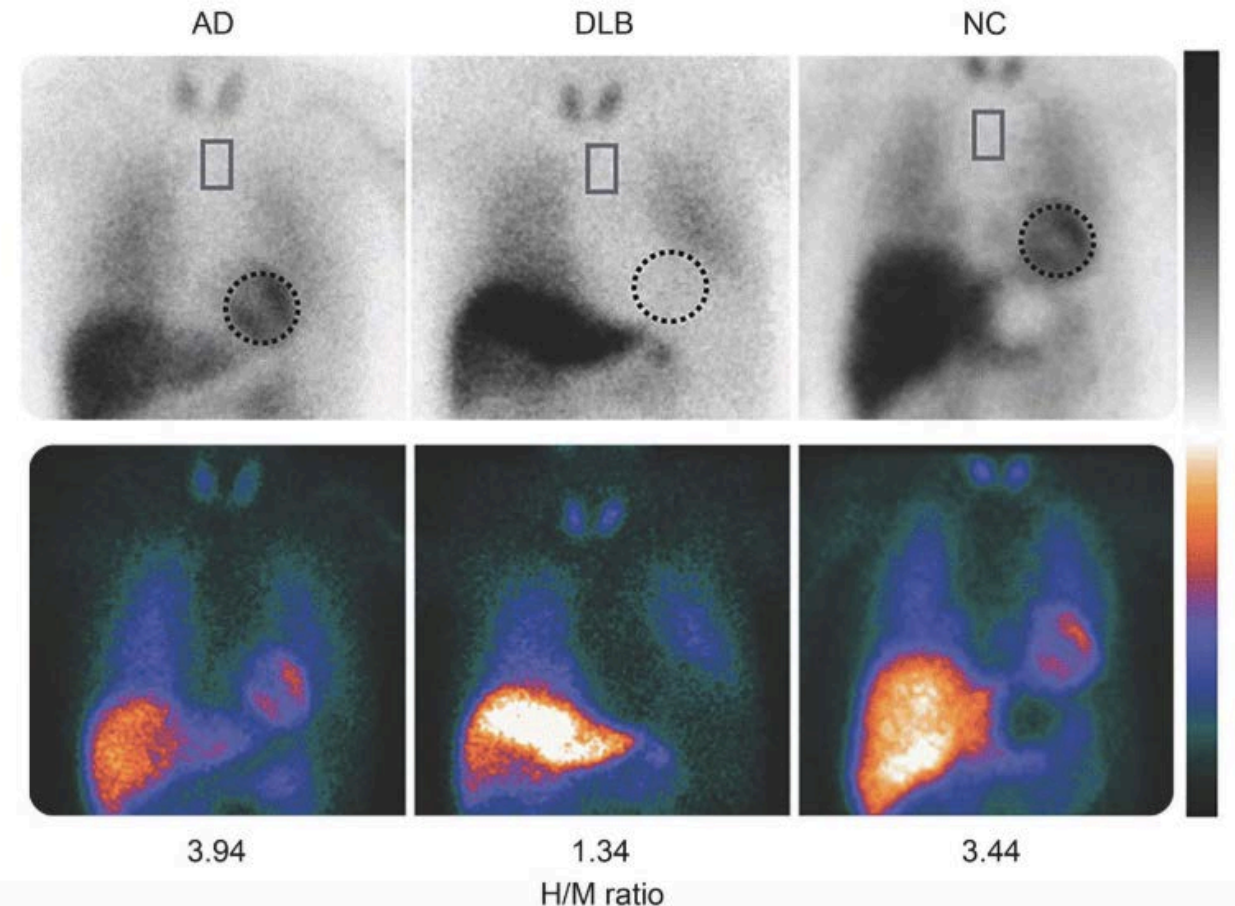


^{123}I - MIBG myocardial scintigraphy

- Markör för postganglionisk kardiell sympatisk innervation

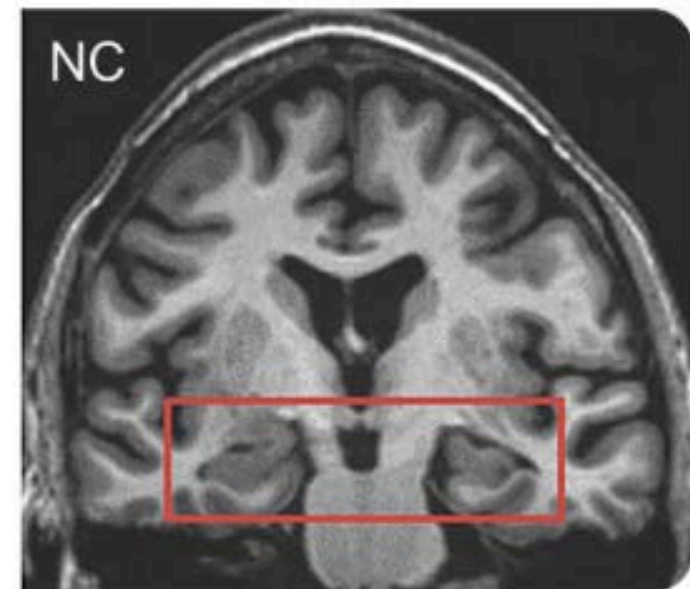
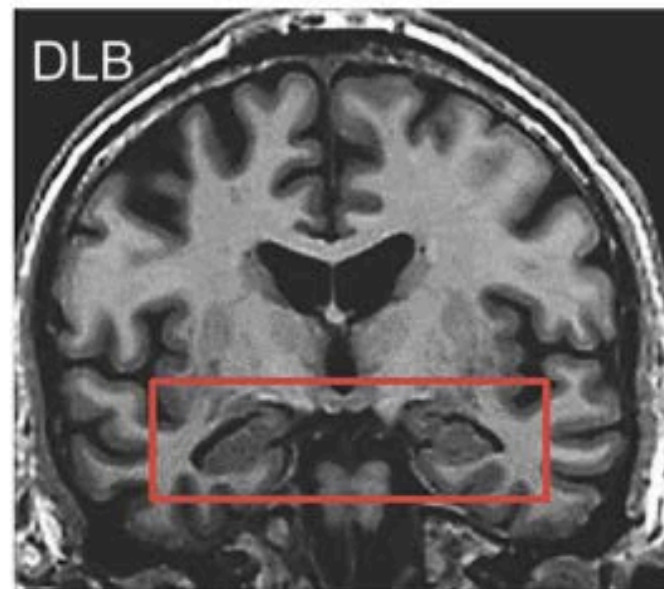
- DLB vs AD,
sensitivitet 69%,
specificitet 90%
(Yoshita 2015)

McKetih 2017



Stödjande undersökningsresultat

- Relative avsaknad av atrofi i mediala temporalloben
- AD vs DLB, sensitivitet 64%, specificitet 68% (Harper 2016)
- Användbart vid avsaknad av parkinsonism och synhallucinationer för att skilja AD och DLB (Oppedal 2019)



Tolkning av diagnoskriterier

Sannolik (probable) LBD

Kognitiv svikt + 2 eller fler kärntecken



Kognitiv svikt + 1 kärntecken + 1 eller flera utredningsfynd



Möjlig (possible) LBD

Kognitiv svikt + 1 kärntecken



Kognitiv svikt + 1 eller flera utredningsfynd



Hur behandlar vi LBD?

Ingen prevention

Ingen bot

Symptomlindrande behandling

- farmakologisk & icke-farmakologisk
- kognitiva, motoriska, psykiatriska och autonoma besvär

Behandling

Undvik

1. Läkemedel med antikolinerg effekt

- Mot urininkontinens (t.ex. Oxybutynin, Tolterodin, Vesicare), sömnmedel (t.ex. Propavan), vid parkinsonism (t.ex. Akineton, Pargitan), lugnande medel (t.ex. Atarax, Hydroxyzine), antidepressiva (t.ex. Amitriptylin, Klomipramin), antihistaminer (t.ex. Lergigan, Theralen), opioider med spasmolytika (t.ex. Ketogan)

Behandling

Undvik

1. Läkemedel med antikolinerg effekt
2. Neuroleptika
 - kan vara dödligt även i små doser
 - om nytta > risk är praxis clozapine eller quetiapine (ingen evidens DLB)
 - nytt framtida lkm? pimavanserin (5-HT_{2A} inverse agonist)
 - pågående fas 3 studie som inkl DLB

Behandling

1. Acetylkolinesterashämmare t.ex. rivastigmin, donepezil

- Kolinerg brist hos LBD > AD pat → svarar bättre på behandling
- bättre kognition, synhallucinationer, BPSD, ADL, ev REM sömnstörn
- fördröjer tid till boende, sänkt mortalitet

2. Behandla mest bekymmersamma symptom

- | | |
|--------------------|--------------------------------------|
| - globalt | memantin |
| - parkinsonism | levodopa |
| - REM sömnstörning | melatonin, klonazepam (Iktorivil) |
| - ortostatism | midodrin (Gutron) |
| - urininkontinens | mirabegron (Betmiga), Botox |
| - depression | venlafaxin, mirtazapin (undvik SSRI) |
| - salivering | atropindroppar, Botox |

Start low
Go slow

Behandling av motoriska symptom

- Levodopa, undvik doser över 300 mg dagligen
- 1/3 av patienter med DLB får psykotiska besvär i samband med levodopabehandling
- Undvik dopaminantagonister eller andra parkinsonläkemedel
(Taylor 2019)

Behandling av neuropsykiatriska symptom

- Vi måste inte alltid behandla! Hur mycket påverkar det patientens liv?
 - Vissa synhallucinationer är inte besvärande för patienten och har lite psykosocial påverkan (McKeith 2017, Collerton 2013)
- Börja med icke-farmakologiska åtgärder – ingen evidens
- Acetylkolinesterashämmare förbättrar NPI (Wang. 2015) – sätt inte ut!
- ~1/3 har depression (Kuring. 2018, Reijnders. 2008)
 - ingen evidens för vilket läkemedel vi ska använda
 - konsensus är att undvika SSRI och istället föredra mirtazapin, venlafaxin ("positiv" biverkning på blodtrycket)

Behandling av ortostatism

- Snabbare progress och ökad dödlighet (De Pablo-Fernandez 2017)
- Studier på patienter med Parkinson, inte med DLB
- Icke-farmakologisk behandling av ortostatism
 - stå upp långsamt, höj huvudändan, öka vätskeintag, kompressionsstumpor, öka saltintag
- Läkemedel Gutron (midodrin) eller fludrokortisone kan användas

Behandling sväljning och dregling

- Dregling påverkar livskvalitet, social och emotionell funktion negativt (Taylor 2019)
- Behandling med atropindroppar under tungan, Botox i spottkörtel
- Hög risk dysfagi och aspiration (>80%) hos dessa patienter
- Kan förbättras med trögflytande vätska (Logemann 2008), kolsyrad dryck (Larsson 2017)

Sömnstörning

- Insomni
 - melatonin förbättrar sömnkvalitet (Zhang 2016, Medeiros 2007)
 - z-preparat kan provas under kortare perioder men har negativ effekt på kognition, dagsömnighet och ökar fallrisk (Asaly 2018)
- REM sömnstörning
 - Icke-farmakologiskt; sänk sängens höjd, madrass på golvet, ta bort farliga saker i rummet, lås fönster, separata sovrum
 - melatonin är vältolererat och behandlar iRBD
- Dagsömnighet
 - armodafinil har förbättrat men risk för neuropsykiatriska biverkningar

Läkemedel	Rekommendation	Förväntad effekt, biverkningar, kommentarer
Rivastigmin, donepezil	Sätt in lägsta dos och titrera upp långsamt till högsta dos som pat tolererar utan biverkningar	Förbättrad kognition, synhallucinationer, BPSD, uppmärksamhet, dagtrötthet GI symptom (ofta övergående), bradykardi Finns i plåster vid sväljsvårigheter
Memantin	Upptrappning enligt schema till 20 mg (halvera dos vid njursvikt)	Global förbättring Sällan biverkningar Sänker ep-tröskel
Levodopa	Titrera långsamt upp och utvärdera effekt, undvik doser över 300 mg	Parkinsonism Försämrad kognition, ortostatism, illamående (övergående)
Melatonin	2-12 mg till natten, 1-2 timmar innan sänggående	Förbättrad nattsömn, minskad REM sömnstörning Kan förvärra morgonhuvudvärk, trötthet, hallucinationer Interagerar med Waran, kan öka blödningsrisk
Klonazepam	0.25-2 mg, 30 min innan sänggående	Förbättrad REM sömnstörning Fallrisk, försämrad kognition, konfusion
Midodrin (Gutron)	Titrera upp till max 10 mg tre ggr dagligen	Förbättring av ortostatisk hypotension Piloerektion, pruritus i hårbotten och dysuri Sista daglig dos minst 4 timmar före sänggående för att förhindra hypertoni i liggande (risk för stroke och hjärtinfarkt)

Hur är det att leva med LBD?

- Prognos?
- Välbefinnande?
 - För anhörig?
 - För den drabbade?



Prognos

Svårbehandlade kognitiva, motoriska, psykiatriska och autonoma symptom

Jämfört med AD:



- anhörigbörda (Svendsboe 2016, Leggett 2010)
- frekvens av sjukhusinläggningar (Mueller 2018)
- omvårdnadskostnader (Boström 2007)
- flyttar tidigare till särskilt boende (Rongve 2014)
- dödlighet (Mueller 2019)

Välbefinnande?

- Anhörigas skattning
 - sämre livskvalitet jf med AD
 - 24% skattade QOL sämre än död (Boström 2007)
- Patientperspektiv saknas
 - vad tycker patienterna själva om sitt tillstånd? ("illness experience")
 - vilka faktorer påverkar livet?
 - hur kan vården möta dessa? (Larsson 2019)



Hittar vi alla med LBD?



- I neuropatologiska material ca 10-20%



- 8 % på specialistmottagningar
- 4 % i primärvården



- 4% på specialistmottagningar
- 1% i primärvården

LBD pat missas eller feldiagnosticeras

Varför?

Relativt bra minne och orientering – vi missar kognitiv svikt

Vi frågar inte om trötthet eller förvirring – missar fluktuationer

Parkinsonism – men inga skakningar

Synhallucinationer – men god insikt så berättar ej

Vi frågar inte om livliga drömmar – missar REM sömnstörning

Fel diagnos – fel behandling – tänk Lewy body!

Huvudbudskap

Lewy body sjukdom är vanligt förekommande

- men kan missas eller feldiagnosticeras

Komplex och varierande sjukdomsbild

- mer än bara minnessvårigheter

Stor påverkan för patient och anhörig

- tidig död, sämre livskvalitet

- Ingen bot men god symptomlindrande behandling finns

- vi måste fråga personen vad som påverkar deras liv

Tack!

Frågor? victoria.larsson@med.lu.se

