

# Neurologi

I SVERIGE

nr 4-2011

**Ivlg-behandling  
kan hjälpa vid  
postpoliosyndrom**

**Förhöjd NO-nivå  
triggar Hortons  
huvudvärk**

**Hur ska man  
bedöma perifer  
muskelsvaghet?**

NEUROLOGKLINIKEN, USÖ, ÖREBRO:

**Forskar med en fot i kliniken**



The Teva logo, consisting of the word "TEVA" in a stylized, bold, sans-serif font.

Sweden



# NU HAR COPAXONE® TAGITS ÖVER AV TEVA

Men en sak har inte förändrats.

**COPAXONE®** förblir en förstalinjes-  
behandling vid CIS och RRMS.

För beställning av material  
och ytterligare information  
[www.copaxone.se](http://www.copaxone.se)

**COPAXONE®** (glatirameracetat) R<sub>x</sub>, F, är indicerat för behandling av patienter som har genomgått en väldefinierad första klinisk episod och som bedöms ha en hög risk att utveckla klinisk definitiv multipel skleros (CDMS). Copaxone är indicerat för att minska frekvensen av skov hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) (som på egen hand är uppegående), som i kliniska prövningar karaktäriserats av åtminstone två attacker (skov) av neurologisk dysfunktion under den närmast föregående två-årsperioden. Rekommenderad dosering för vuxna är 20 mg glatirameracetat (en förfylld spruta) administrerad som subkutan injektion en gång dagligen. Farmakoterapeutisk grupp: Cytokiner och immunmodulerande medel. Förpackning: 28 x 1 milliliter förfylld spruta, 9162 kr (pris enligt [www.tlv.se](http://www.tlv.se), 2011-03-08). För ytterligare information se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för senaste översyn av SPC: 2009-02-27.

Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, Tel 042-12 11 00, [www.teva.se](http://www.teva.se)



## Ett Gott Nytt Neurologiår 2012!

Ett år går fort och det är med en skön känsla vi på redaktionen närmar oss slutet på detta första år för Neurologi i Sverige. Det känns kul att konstatera att den positiva responsen håller i sig och vi ser fram emot att fylla nästa års utgåvor med intressanta artiklar och reportage. Om det är något du tycker att vi bör skriva om hör gärna av dig.

Till detta nummer har vi bland annat besökt Neurologiska kliniken i Örebro där den kliniska forskningen är en del av vardagen. Vi har också artiklar om Hortons huvudvärk, den underdiagnosticerade Wernickes encefalopati och en rapport från den 29:e internationella epilepsikonferensen i Rom samt mycket annat.

Med förhoppning om en God Jul och ett Gott Nytt Neurologiår 2012!

Trevlig läsning!

*Patrik Gustavsson*  
chefredaktör

PS. Glöm inte att anmäla dig för att få vårt nyhetsbrev på [www.neurologiisverige.se](http://www.neurologiisverige.se).

*God Jul*  
*Önskar*  
*Neurologi i Sverige*



## Det blev dessvärre inget över till er.....

Vi köpte istället: 1 vattenpump, 3 vatten- och hygienpaket för 10 familjer, 20 000 vattenreningstabletter, 7 000 påsar vätskeersättning samt school in-a-box för 120 barn. Vi tror att ni precis som vi får tillräckligt med onödiga klappar ändå. Genom att ni avstått er present har vi i Karl-Bertils anda spridit lite julglädje där den bättre behövs. Nu så kommer julen, nu är julen här.....



## redaktionsråd



**Arne Lindgren**  
Överläkare, Professor  
Neurologiska Kliniken  
Skånes Universitetssjukhus,  
Lund



**Eva Kumlien**  
Överläkare, Docent  
Institutionen för neurovetenskap  
Akademiska Sjukhuset,  
Uppsala



**Johan Lökk**  
Överläkare, Professor  
Geriatriska Kliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset,  
Huddinge/Karolinska Institutet



**Martin Gunnarsson**  
Med. Dr, Specialistläkare  
Neurologiska Kliniken  
Universitetssjukhuset  
Örebro



**Richard Levi**  
Professor  
Institutionen för Samhällsmedicin  
och rehabilitering  
Umeå Universitet

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson  
Vd: Niclas Ahlberg  
Grafisk form: Nina Roegind  
Redigering: Lars Ringberg  
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm  
Papper inlaga: Artic Silk 115 g  
Papper omslag: Artic Silk 200 g.  
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar  
placeras annonserna slumpvis.  
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,  
134 40 Gustavsberg,  
Telefon 08-570 10 520  
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se  
Hemsida: www.neurologiisverige.se

Neurologi i Sverige kommer ut med fyra nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.  
Citera oss gärna, men ange källan – Neurologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.  
ISSN2000-8538© Pharma Industry Publishing AB 2011



# TYSABRI FYLLER 5 ÅR!

(natalizumab)

**180 000**  
PATIENTÅR OCH TOTALT  
**92 000**  
PATIENTER HAR  
BEHANDLATS<sup>1</sup>

FÖR PATIENTER  
SOM BEHÖVER  
MER EFFEKT.<sup>2</sup>

#### Referenser:

<sup>1</sup> Biogen Idec Data on file, September 2011, [www.biogenidec.ch](http://www.biogenidec.ch)

<sup>2</sup> **TYSABRI® Rx (F), (natalizumab) SPC 06/2011**

**Indikationer:** I monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. Förpackning: 300 mg koncentrat till infusionsvätska. För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se [www.fass.se](http://www.fass.se).

#### Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Behandling med TYSABRI har förknippats med en förhöjd risk för PML. Före start av behandling med TYSABRI måste en nyligen genomförd (inom ca tre månader) undersökning med magnetresonanstomografi finnas tillgänglig. Patienterna måste kontrolleras regelbundet med avseende på nya eller förvärrade neurologiska symptom som skulle kunna tyda på PML.

**TYSABRI**  
(natalizumab)

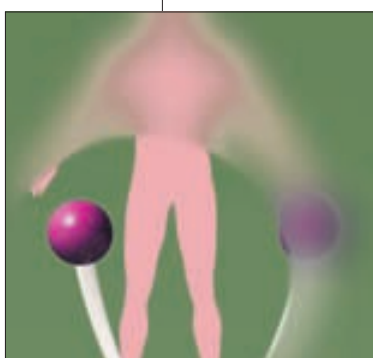
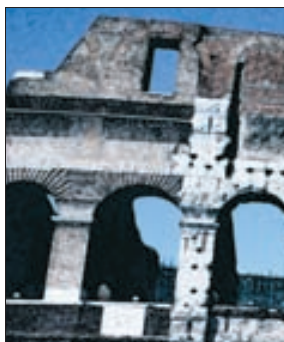
**Biogen Idec Sweden AB**

Kanalvägen 12, plan 5, 194 61 Upplands Väsby. Tel 08 594 113 60. Fax 08 594 113 69  
[www.multipelskleros.nu](http://www.multipelskleros.nu) | [www.biogenidec.se](http://www.biogenidec.se)

biogen idec

élan

# innehåll



## Neuropati

Hur ska man bedöma perifer muskelsvaghet? 12  
*Björn Brådvik*

## Huvudvärk

Förhöjd NO-nivå triggar Hortons huvudvärk 16  
*Ingela Nilsson Remahl*

## Kongressreferat

Den 29:e världskongressen i epilepsi: Ny epilepsiklassifikation till debatt 22  
*Eva Kumlien*

Ectrims /Actrims , Amsterdam: Behandlingsstudier dominerar före grundforskning 26  
*Martin Gunnarsson*

## Kliniken i fokus

Neurologikliniken, USÖ, Örebro: Forskar med en fot i kliniken 30  
*Sten Erik Jensen*

## Postpolio

Ivlg-behandling kan hjälpa vid postpoliosyndrom 40  
*Kristian Borg*

## Stroke

Landsting och regioner i samarbete: Nationell kampanj om stroke ska rädda liv 46  
*Henrik Pederby*

## Referat

Neurologidagen 2011: Framsteg leder till nya utmaningar 48  
*Carl Fredrik Johansson*

## Trender

Internet: ett mångfacetterat verktyg för många kroniskt sjuka 58  
*Ulrika Josefsson*

## Wernicke-Korsakoff syndrom

W's encefalopati hos kroniska alkoholister: 64  
Sätt in tiamin redan innan diagnosen bekräftats  
*Björn Thorarinsson*

## Platsannons

Medical Advisor Ipsen 74

## Redaktörens rader

Redaktionsråd 4

Notiser 8





*Låt inte kostnaderna  
segla iväg*



## Lamotrigin Actavis

– brett sortiment till lägre pris

Under 2010 förskrevs Lamictal i Sverige för cirka 110 miljoner kronor.<sup>1</sup> Samma period var kostnaden för en behandling med Lamotrigin Actavis bara 50 % av den för Lamictal. Om du vid all nyinsättning föreskriver Lamotrigin Actavis samt byter befintliga patienter som står på Lamictal till Lamotrigin Actavis så finns det en besparingspotential för läkemedel i Sverige på 55 miljoner kronor på årsbasis med nuvarande priser.<sup>2</sup>

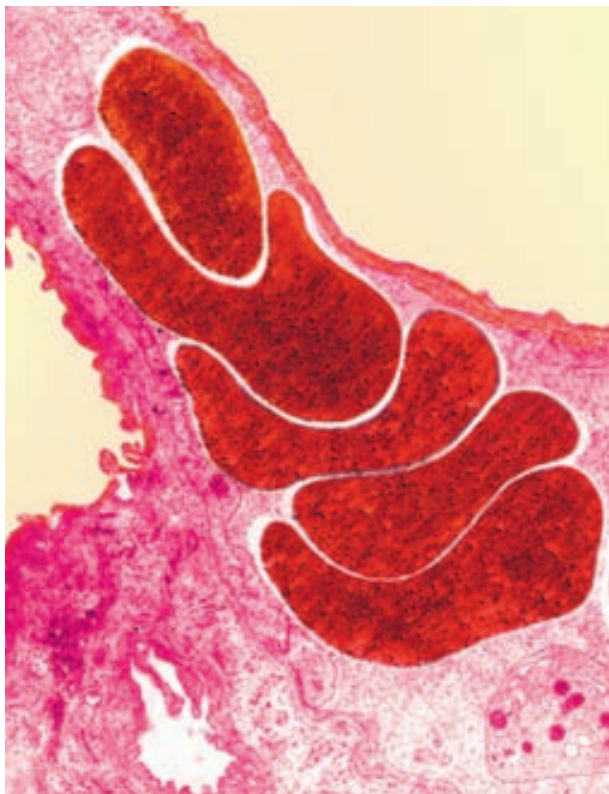
Actavis är marknadsledande på generiskt lamotrigin. Vi erbjuder ett brett förpackningssortiment, både vanliga och dispergerbara tabletter och anpassade förpackningsstorlekar. Lamotrigin Actavis har brytningstillstånd för dosdispensering och finns även i praktiska endosförpackningar för kliniker och vårdavdelningar.

*Låt inte kostnaderna segla iväg – skriv Lamotrigin Actavis på receptet nästa gång!*

Ref: 1. IMS Health, kostnad per expidierad DDD 2010. 2. TVL september 2011.

**Lamotrigin Actavis** (lamotrigin) RX F. Tablett, 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg och dispergerbar tablett, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. **Indikation Epilepsi.** Vuxna och ungdomar från 13 år: Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella och generaliserade anfall inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2–12 år: Tilläggsbehandling av partiella och generaliserade anfall inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. **Bipolär sjukdom.** Vuxna från 18 år: Prevention av depressiva episoder hos patient med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin Actavis är inte indicerat för akut behandling av maniska och depressiva tillstånd. Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepiletika för flera indikationer. Informationen baseras på produkt-resuméer daterade 2011-05-10. För dosering och aktuellt pris se [www.fass.se](http://www.fass.se)

 **actavis**  
think smart medicine



### TLV inkluderar Pradaxa i förmånen

Pradaxa (dabigatran) ingår i högkostnadsskyddet vid förebyggande behandling av stroke (slaganfall) och bildning av blodproppar hos vuxna som har en onormal hjärtrytm kallad "icke-valvulärt förmaksflimmer" och som anses vara i riskzonen för stroke.

Pradaxa är ett läkemedel som förebygger stroke och blodproppar hos patienter med förmaksflimmer, genom att minska blodets koagulationsförmåga. Det är framförallt den lägre risken för hjärnblödningar som ger ökad patientnytta, jämfört med Waran (warfarin).

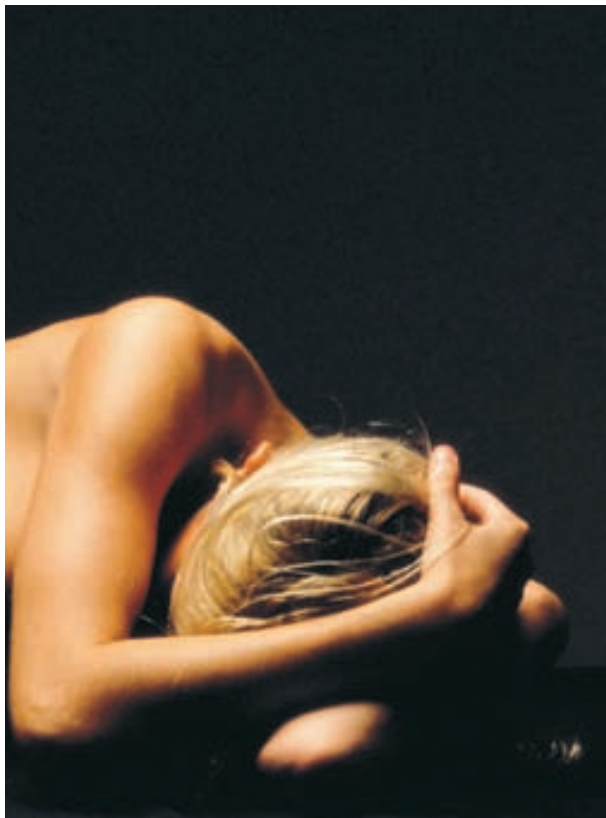
TLV har bedömt att kostnaden för Pradaxa står i rimlig proportion till den ökade nytta läkemedlet ger. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Pradaxa ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet. Företaget ska enligt beslutet följa upp användningen av Pradaxa. (Källa: Boehringer-Ingelheim)

### Expertföreläsning om tuberös skleros 16 mars

En av världens främsta experter på tuberös skleros, professor Sergiusz Józwiak, chef för avdelningen för neurologi och epileptologi vid Children's Memorial Health Institute i Warszawa, kommer till Sverige. Han diskuterar senaste nytt kring behandling av tuberös skleros, epilepsi och infantil spasm den 16 mars 2012 på Karolinska universitetssjukhuset (för medicinskt professionella). Intresseanmälan och mer information lämnas av Kristina Gustafsson Bonnier, Stockholms läns landsting. Telefon 08-123 350 23, e-post: kristina.gustafsson-bonnier@sll.se (Källa: SLL)

### Botox godkänt för förebyggande behandling av kronisk migrän

Läkemedelsverket i Sverige har godkänt Botox som förebyggande behandling av huvudvärk hos vuxna som lider av kronisk migrän (huvudvärk i minst 15 dagar per månad, varav minst åtta dagar med migrän) och som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Botox är det enda godkända botulinumtoxinet för förebyggande behandling av kronisk migrän i Sverige. (Källa: Allergan)



### Teva övertar marknadsföringen av Copaxone från Sanofi

Sedan lanseringen av Copaxone (för behandling av multipel skleros) har Sanofi och Teva haft ett internationellt samarbete. Nu, tio år efter lanseringen av Copaxone i Sverige, tar Teva Sweden över ansvaret för marknadsföringen, i linje med vad som överenskommits i samarbetsavtalet.

Teva har utvecklat läkemedlet och också själv marknadsfört Copaxone i många länder. Företagen har samarbetat inom internationella projekt och kliniska studier. Under senaste åren har Teva etablerat sig i Europa och byggt upp egna organisationer i alla länder, inklusive Sverige.

– Vi har haft ett mycket bra samarbete med Sanofi under året för att säkra att överföringen skall bli riktigt bra. Samtidigt har vi på Teva Sweden rekryterat medarbetare med lång erfarenhet och hög kunskap inom området för att kunna ge bästa tänkbara service, säger Fredrik Lindqvist, chef för Branded Business. (Teva Sweden)

# Ett nytt perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

- 52% reduktion av skovfrekvens (ARR), jämfört med interferon beta 1-a i.m, i en 1-årig studie <sup>1, 4</sup>
- Signifikant mer effektiv jämfört med placebo i en 2-årig studie <sup>2, 4</sup>
- En välstuderad säkerhets- och tolerabilitetsprofil <sup>1, 2</sup>
- Verkningsmekanism som reversibelt håller kvar lymfocyterna i lymfknutorna <sup>3</sup>



GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:**

Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen.

Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:**

Patientens hjärtfrekvens och blodtryck ska övervakas under minst 6 timmar för tecken och symtom på bradykardi efter den första dosen (eller när den sista dosen har getts för mer än två veckor sedan). Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makula ödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA-behandling och minst två månader efter avslutad behandling. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) se [www.fass.se](http://www.fass.se).

**Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2011-04-28, [www.fass.se](http://www.fass.se).

## Referenser:

1. TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldymmystudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a i.m.). Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415. 2. FREEDOMS. En tvåårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 1 272 personer med RRMS. Patienterna fick antingen daglig dos Gilenya 0,5 mg eller placebo. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. 3. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115:84-105. 4. Produktresumé 2011-04-28.



Novartis Sverige AB  
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1105005305





### Stora brister i strokevård och rehabilitering

Den otydliga ansvarsfördelningen mellan kommuner och landsting gör att strokepatienter riskerar att bli utan stöd och hjälp. Omkring tio procent av kommunerna erbjuder inte alls rehabilitering trots laglig skyldighet. Det visar Socialstyrelsens nationella utvärdering.

Socialstyrelsen kom 2009 med nationella riktlinjer för att förbättra strokevården och i dag presenteras en utvärdering av hur dessa efterlevs. Insatserna går att jämföra ända ned på sjukhus- och kommunnivå i landet.

– Bristerna är större än väntat. Detta är första gången vi gör en total utvärdering av strokevården. Vi vet att det finns en stor förbättringspotential och vi har tidigare sett goda resultat av liknande arbete för hjärtsjuka, säger Socialstyrelsens generaldirektör Lars-Erik Holm.

I mer än hälften av kommunerna saknas i praktiken samordning mellan kommuner och landsting för eftervården av strokepatienter.

– Det otydliga ansvaret gör det svårt för patienter och anhöriga att veta vem man ska vända sig till. Personalen vet inte alltid vem de har ansvar för. Samverkan är mycket viktig och vi ser att där rutiner finns och följs når man klart bättre resultat med rehabiliteringen, säger Matilda Hansson, utredare vid Socialstyrelsen.

Kommunerna tillhandahåller i alltför låg omfattning kuratorer och psykologer, trots att nedstämdhet är vanligt efter en stroke. Detta återspeglas i stora skillnader mellan kommunerna vad gäller andelen nedstämda patienter. Utöver detta finns i landstingen stora variationer i behandlingen med antidepressiva läkemedel. Socialstyrelsens utvärdering innehåller också uppgifter om väntetider till akut vård för den som drabbas av en stroke.

– Vi vill se kortare väntetider, både akut och i de fall patienten behöver operation på grund av en förträngning i halskärnen efter en liten stroke. På så sätt kan vi minska antalet dödsfall och förbättra livskvaliteten för dem som överlever, säger Socialstyrelsens utredare Björn Nilsson.

Endast hälften av landstingen klarar Socialstyrelsens mål att erbjuda operation inom 14 dagar för de patienter som drabbas av förträngning i halskärnen. I vissa landsting är väntetiden mer än den dubbla, omkring 30 dagar. (Källa: Socialstyrelsen)

### Parkinsonmedicin ger snabbare återhämtning vid stroke

Forskare vid laboriet för experimentell hjärnforskning vid Lunds universitet har upptäckt att parkinsonmedicinen L-DOPA kan förstärka hjärnans förmåga att självläka efter en stroke.

Behandlingsalternativen vid stroke är i dag få. Som akut terapi existerar endast trombolyt, en metod som går ut på att lösa upp blodproppen i hjärnan. Nackdelen med trombolyt är att den måste sättas in inom några timmar och få patienter hinner behandlas.

L-DOPA har tidigare rapporterats ge fördelaktiga effekter för neurologisk återhämtning hos strokepatienter. Lundaforskarna har nu i råttmodeller lyckats bevisa att de råttor som behandlades med L-DOPA uppvisar en markant förbättrad motorik. I förlängningen innebär detta att det terapeutiska fönstret för strokepatienter kan utökas och en betydligt större del av de som drabbats av en stroke skulle kunna få en bättre vård.

Vissa nervbanor i hjärnan är särskilt viktiga för förmågan att kontrollera rörelser. L-DOPA frigör den hos parkinsonpatienter bristande signalsubstansen dopamin vilket återställer "trafiken" i de för motoriken viktiga nervbanorna. På samma sätt skulle L-DOPA kunna stimulera strokepatientens hjärna i den viktiga återhämtningsfasen. Om metoden visar sig effektiv innebär det att processen för att åter lära sig att exempelvis gå och att klä på sig skulle kunna gå betydligt snabbare.

Fördelen med att använda ett godkänt och beprövat läkemedel är att det blir betydligt billigare och att vägen från laboriet till patienten blir väsentligt kortare.

– Användning av existerande läkemedel har den stora fördelen att kliniska tester kan minimeras och behandlingen kan fortare komma strokepatienter till godo. Vi hoppas även på att identifiera hittills okända dopamineffekter för att i framtiden utveckla mer specifika läkemedel för återhämtning vid stroke, säger Karsten Ruscher, studiens försteförfattare. (Källa: Lunds universitet)

### Smärtstipendium till Ulf Jakobsson

Svensk Geriatrisk Förening, i samarbete med Mundipharma, har tilldelat årets smärtstipendium till **Ulf Jakobsson**, docent och universitetslektor vid Centrum för Primärvårdsforskning vid Lunds Universitet. Stipendiesumman på 50 000 kronor får han för sin forskning om långvarig smärta hos äldre. (Källa: Mundipharma)





## Kärlröntgen vid Akademiska expanderar i nytt labb

I början av december invigdes en ny utrustning för kärlröntgen av hjärnan, så kallad neuroangiografi, på Akademiska sjukhuset. Med den nya apparaturen räknar man med att kunna diagnostisera med ännu större precision, men också behandla fler patienter från sjukvårdsregionen och andra delar av landet med blödning i hjärnan och akut stroke.

– Det handlar i första hand om patienter som fått akut blödning i hjärnan men också patienter med akut stroke, där man kan utföra så kallad endovaskulär trombektomi. I regionen är patientunderlaget närmare två miljoner, säger Elna-Marie Larsson, överläkare och professor i neuroradiologi.

Neuroangiografi används för att studera utseendet på blodkärl och artärflödet i hjärnan. Den nya röntgenapparaturen innebär att denna verksamhet kan expandera inom bild- och funktionsmedicin vid Akademiska sjukhuset. Den största patientgruppen har en akut blödning i hjärnan i samband med att ett aneurysm bildats där blodkärlen delar sig. Blödningen utanpå hjärnan leder till ett ökat tryck med symptom som plötslig, intensiv huvudvärk och nackstyvhet.

– Eftersom risken är hög för en ny blödning de närmaste dagarna är det viktigt att behandla patienten tidigt. I det nya angiografilabbet blir det möjligt för neuroröntgenläkaren att behandla genom att föra in tunna platinatrådar i utbuktningen från kärlet, så att de rullas ihop och stoppar blodflödet. Därmed minskar risken för en ny bristning. Cirka två procent av befolkningen har sådana utbuktningar på kärl i hjärnan men hos många brister de aldrig, säger Elna-Marie Larsson. (Källa: UAS)

## Trobalt ingår nu med begränsning i förmånssystemet

Trobalt är ett nytt epilepsiläkemedel som verkar på nervcellernas kaliumkanaler, en helt ny verkningsmekanism för epilepsibehandling. Trobalt har varit godkänt i Sverige sedan mars 2011 och är indicerat som "... tilläggsbehandling vid partiella (fokala) anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna (18 år och äldre) med epilepsi..." (FASS 2011) och ingår nu i läkemedelsförmånen med följande begränsning: "... tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den ..." (TLV 2011). (Källa: GSK)

## Hjärnfonden rasar mot kampsporten MMA

I MMA tillåts sparkar och slag mot huvudet vilket kan få livslånga konsekvenser för den som utövar sporten. I stort sett vilken funktion som helst i kroppen kan påverkas om hjärnan skadas. Nu vill Hjärnfonden att Riksidrottsförbundet tar avstånd från sporten.

– Vi som arbetar med konsekvenser av hjärnskador tycker att det är orimligt att ett civiliserat samhälle som Sverige tillåter en sport som uppmuntrar våld mot huvudet. MMA är en aktivitet där deltagare, inte minst de som förlorar kamperna, löper mycket stor risk att få hjärnskador för livet. Att Riksidrottsförbundet stödjer MMA är obegripligt, säger Gunnilla Steinwall, generalsekreterare Hjärnfonden.

Ett grundläggande problem är att hjärnan är otroligt känslig och dess förmåga till att läka är närmast obefintlig. Det är mycket väl visat att en vältränad idrottsman lätt kan skapa den kraft och acceleration i ett slag som krävs för att skada känsliga delar av hjärnan. När dessutom sparkar mot huvudet tillåts har man ytterligare ökat möjligheten att tillfoga sin motståndare obotliga skador.

– Det finns ett flertal nya rapporter där man analyserat hjärnor från idrottare som ådragit sig hjärnskakningar under sin idrottskarriär. Dessa uppvisar skrämmande förändringar som i mycket liknar de förändringar som ses i hjärnorna från äldre patienter med Alzheimers sjukdom, säger Niklas Marklund, överläkare och docent, Neurokirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset. (Källa: Hjärnfonden)

*I nr 1 2012 av Neurologi i Sverige skriver Niklas Marklund mer utförligt om traumatiska hjärnskador vid idrott, reds. anm.*





“Neurologiska  
orsaker till perifer  
svaghet delas in i  
perifer neuropati,  
distal motorneuron-  
sjukdom och distala  
myopationer.”



# Hur ska man **bedöma** perifer MUSKELSVAGHET?

Känsla av muskelsvaghet kan bero på icke neurologisk sjukdom. En sådan svaghet kan betingas av funktionella faktorer och aktiveringen av muskulturen är då ofta intermittent. Neurologiska orsaker till perifer svaghet delas in i perifer neuropati, distal motorneuronsjukdom och distala myopatier. Här går överläkare **Björn Brådvik**, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, igenom hur man bör göra för att bedöma patienter med perifer muskelsvaghet.

**Det är inte ovanligt att patienter** söker på grund av att de upplever muskelsvaghet. Symtomet beror inte alltid på en neurologisk sjukdom. Upplevelse av muskelsvaghet lokalt eller generellt kan vara psykogen. Den svagheten är ofta intermittent. Generell svaghet kan bero på allmänsjukdomar som infektioner, hjärtsvikt med mera.

Vid onormalt ökad muskulär uttröttbarhet distalt och proximalt samtidigt måste neuromuskulär transmissionsrubbning uteslutas. Sedvanlig neurologisk undersökning skiljer sedan mellan central och perifer genes.

Muskelatrofi och avsaknad av spasticitet talar för perifer orsak. Reflexstegring och positivt Babinskis tecken talar för central genes. Perifer orsak till distal muskelsvaghet kan sökas i de perifera motoriska nerverna eller primärt i muskelcellerna. En central orsak kan finnas i ryggmärgens motorneuron.

## NEUROLOGISKA DIAGNOSGRUPPER

**Perifer neuropati** är vad man i första hand måste misstänka om svagheten ter sig reell och är perifer. Då axonen degenererar förtvinar småmusklerna framför allt i fötterna men senare också i händerna. Patienten utvecklar då droppföt med snubblande gång ("tuppgång" eftersom patienten lyfter benen för att tårna inte ska ta i underlaget).

Atrofin i fötterna leder till höga hålfötter (pes cavus). Liksom vid motorneuronsjukdom kan muskelkramp och fascikulationer uppträda. Muskelsträckreflexerna försvagas, men ibland först sent i förloppet, framför allt vid demyelinisering eller konduktionsblock. Vid neuropati är svagheten i regel symmetrisk och förenad med samtidig perifer känselnedsättning.

Vissa perifera neuropatier ger emellertid övervägande motoriska symtom. Dit hör Charcot-Marie-Tooth-gruppens neuropatier (CMT). Rent motorisk form av kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (övergången mellan dessa tillstånd är flytande) och Guillain-Barrés syndrom hör också hit, liksom bland annat neuropatier förorsakade av vissa intoxicationer (till exempel organiska fosforföreningar) och en del läkemedel. Även critical illness neuropati är framför allt motorisk, men myopati kan ingå.

Det finns också flera typer av ovanliga distala hereditära, rent motoriska neuropatier. Ärftligheten är autosomalt dominant eller recessiv. Alla ansvariga gener och kromosomer har ännu inte identifierats. Vid typ VII finns en överlappning mellan CMT2C och hereditär spastisk parapares.

**Distal spinal muskelatrofi** beror på att motorneuron i ryggmärgen går under och ger likartade symtom som axonala motoriska neuropatier ("spinal form av CMT"). Sjukdomen debuterar i barndomen eller tidig vuxenålder och patienterna söker sannolikt inte så ofta vuxenneurolog. I nordöstra England har prevalensen uppskattats till cirka 10 procent av all spinal muskelatrofi. Kliniskt och genetiskt är tillståndet mycket heterogent. Det är autosomalt recessivt eller dominant, eventuellt sporadiskt. Minst tio gener har hittills identifierats, men i de flesta fallen saknas i dag möjlighet till DNA-diagnos.

**Distala myopatier** är sällsynta utom i vissa etniska grupper. De flesta myopatier är i stället av oklar orsak övervägande proximala. Den första beskrivningen av en distal myopati, från början av 1900-talet, följdes av sporadiska rapporter fram till Lisa Welanders avhandling 1951 om den distala myopati som fick namn efter henne (Welanders distala myopati).

Framför allt sedan 1970-talet finns rapporter om andra distala myopatier från främst Japan och Finland men även från England och USA med flera länder. Nästan 20 olika typer finns numera beskrivna. Vid vissa saknas känd sjukdom i släkten beroende på nymutationer.

Muskelsymtomen börjar i händer eller fötter. I regel är de distala myopatierna lindrigare än andra muskeldystrofier.

Kliniskt, patologiskt och genetiskt är distala myopatier en heterogen grupp. Många gener kodar för proteiner i sarkomererna (de sammandragande enheterna i musklerna). Gener och genprodukter är emellertid ännu ofullständigt identifierade. Indelningen i olika typer grundas på ärftlighetsmönster, genlokalisering, debutålder, vilka distala muskler som först påverkas, vilka andra muskler som senare kan påverkas och på patologianatomisk diagnostik.

Likartade fenotyper kan bero på olika gendefekter och vissa gendefekter kan ge olika fenotyper. Klassifikationen är av dessa skäl delvis omdiskuterad och diagnostiken kan bli svår. Sannolikt kommer detta i framtiden att förbättras genom ytterligare framsteg inom genetiken.

- Elektromyografi (EMG) visar myopati men eventuellt också spontanaktivitet på grund av funktionell denervation av muskelfibrer i segmentell nekros och degeneration.
- Datortomografi/magnetrontgen (CT/MR) av underbens- och underarmsmuskler kan ha diagnostiskt värde och underlätta val av måttligt sjuk muskel för biopsi.
- Kreatinfosfokinasnivån (P-CK) är i regel normal eller bara lätt förhöjd (undantag Miyoshimyopati).
- DNA- eller kopplingsanalys kan i vissa fall göras.

*Observera att facio-scapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD) kan förlöpa med övervägande distal bild och bara ringa ansiktssvaghet! DNA-analys avseende FSHD bör därför göras i oklara fall av distal myopati.*

På grund av vad som nämnts ovan är det svårt att systematiskt redogöra för alla de enskilda distala myopatierna. De flesta är också mycket sällsynta och inte kända i Sverige. Därför begränsas denna sammanställning framför allt till de i Norden vanligaste formerna. De är Welanders myopati och Udds myopati. Båda är autosomalt dominant med debut i sen vuxenålder.

### VANLIGASTE MYOPATIN I SVERIGE

**Welanders distala myopati** (myopathia distalis tarda hereditaria, sen vuxenform typ I)

Detta är den vanligaste distala myopatin, åtminstone i Sverige, där drygt 1 000 patienter är kända. Myopatin beskrevs första gången 1888 och därefter på 1940-talet. I sin avhandling år 1951 beskrev Lisa WELANDER 249 patienter i 72 släkter framför allt från Gävletrakten – "Hedesundasjukan". Den drabbar mest personer i Sverige, och då framför allt i Gästrikland. I delar av Finland och i USA drabbas patienter med svenskt ursprung. I Hedesunda anges prevalensen till 1/70. Sjukdomen anses härstamma från en person som bodde där för över 200 år sedan.

Myopatin är i regel autosomalt dominant (framför allt i Sverige) men kan vara autosomalt recessiv. Nymutationer förekommer inte. Penetransen är hög, men expressiviteten är olika i skilda familjer och hos olika patienter. Myopatin är kopplad till en genrik region på kromosom 2p13.

Symtomdebuten skedde i Welanders material i 20–77 års ålder (i genomsnitt 47). Myopatin är extremt sällsynt före 30 år. I regel sker progressen mycket långsamt och livslängden förkortas inte. Först noteras störd finmotorik i händerna, ofta med debut i tumme/pekfinger. Senare tillkommer atrofi med svaghet i underarmens extensorer. Till sist kan underbenens och tårnans extensorer drabbas. Proximala muskler drabbas hos färre än 25 procent. Kardiomyopati och intellektuell påverkan saknas.

Eventuellt uppträder distal sensorisk störning, framför allt av smärta och temperatur. Nervus suralis-biopsi (utförd i få fall) har påvisat måttlig, selektiv minskning av A $\delta$ -nervfibrer (tunna, myeliniserade). I sent skede kan vadreflexerna försvinna.

MR och muskelbiopsi har visat påverkan även på musculus tibialis posterior (i regel asymtomatisk).

Hos färre än 20 procent börjar symtomen i benen, framför allt med svaghet i fotextensorerna. Dessa patienter kan drabbas av en mer progressiv sjukdom med engagemang också av proximala muskler. WELANDER beskrev nio sådana "atypiska" fall. De hade alla ärftlighet på både möderna och fäderna. Ytterligare fall har senare beskrivits. Homozygoti som orsak till mer progressiv form är relativt unik för autosomalt dominant sjukdom.

P-CK är eventuellt lätt (men i sporadiska fall mycket) förhöjt. EMG visar initialt myopati men senare även neuropati. Neurografi är i regel normal. Förhöjda temperatur- och vibrationströsklar kan uppmätas.

Muskelbiopsi visar ospecifika förändringar. Vid lätta symtom är biopsin ofta väsentligen normal trots förändringar i EMG. Eventuellt påvisar biopsin lätta förändringar även i kliniskt opåverkade proximala muskler. Kopplingsanalys kan eventuellt göras.

Terapin är framför allt symtomatisk med hjälp av sjukgymnast, arbetsterapeut och vid behov kurator. Patienten kan eventuellt ha nytta av ortoser. Möjligen kan viss styrketräning av drabbade muskler ha positiv effekt, åtminstone på kort sikt.

#### UDD'S MYOPATI VANLIG I FINLAND

**Udd's myopati** (tibial muskeldystrofi) är den vanligaste distala myopatin i Finland. Den beskrevs första gången 1992 av Bjarne Udd och är i regel begränsad till benen.

Mutationer har påvisats i titingenen på kromosom 2q31-33. I Finland är cirka 150 patienter kända. De härstammar från trakten av Vasa eller Savolax/Karelen. I Sverige är bara ett fåtal patienter kända. Debuten sker efter 35 års ålder med svårighet att dorsalböja i fotlederna och att extendera tårna. Det sker ingen atrofi av småmusklerna i fötterna eller händerna. Progressen är långsam och leder i sällsynta fall även till proximal muskelsvaghet (i höft/lår/vader).

I en finsk familj med ingiften har en homozygot form med tidig och uttalad proximal atrofi beskrivits. Den benämns bäcken-skuldergördel-dystrofi typ 2J.

P-CK är i regel lätt förhöjt. EMG visar myopati, framför allt i musculus tibialis anterior. Biopsi saknar specifika fynd. Lätta förändringar finns även i symptomfria muskler. CT visar hypodensitet framför allt i musculus tibialis anterior. Det kan finnas uttalade förändringar redan innan symtomen blivit svåra.

#### ÖVRIGA DISTALA MYOPATIER

**Markesbery-Griggs** dominant nedärvda myopati har framför allt beskrivits hos anglosaxiska patienter. Sjukdomen debuterar i medelåldern och börjar i musculus tibialis anterior. Progress sker senare till armarna och proximala muskler. Eventuellt uppträder kardiomyopati.

De autosomalt recessiva Nonakamyopati och Miyoshimyopati debuterar i tidig vuxenålder och är först beskrivna från Japan. Miyoshimyopati beror i regel på mutationer i dysferlingen på kromosom 2p12-14. Andra mutationer i samma gen resulterar i bland annat bäcken-skuldergördel-dystrofi typ 2B.

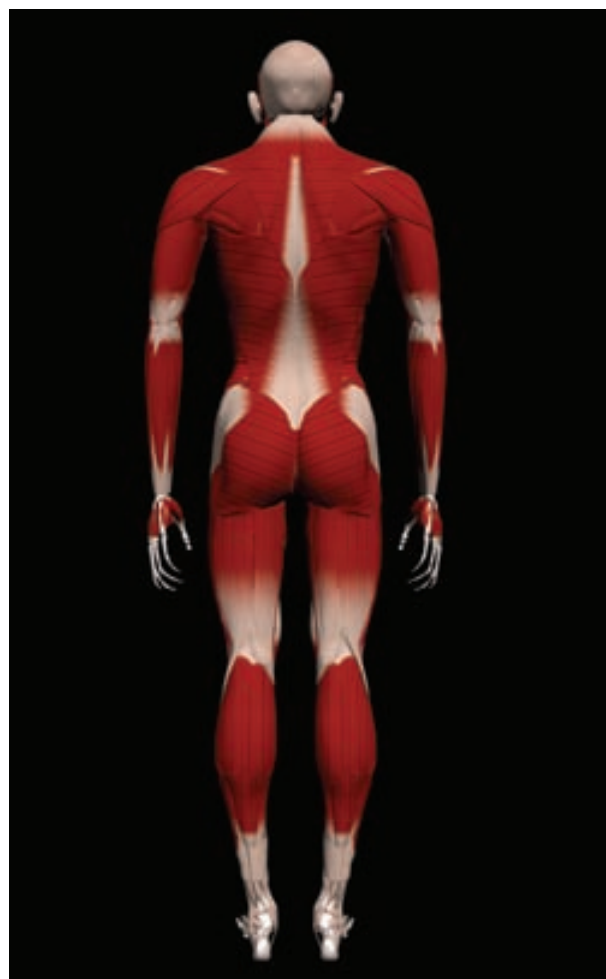
Sällsynta exempel på autosomalt dominant myopati med tidig debut är Laing myopati (beskriven från många länder inklusive Norge och Finland) och oculopharyngodistal myopati (den kan även vara recessiv).



**BJÖRN BRÅDVIK**  
överläkare, Institutionen för kliniska  
vetenskaper, Lunds universitet  
bjorn.bradvik@skane.se

#### REFERENSER

1. Nonaka I. et al.: Distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neuromusc Disord* 1998;8(5):333-7
2. Mastaglia F.L. et al.: Early onset chromosome 14-linked distal myopathy (Laing). *Neuromusc Disord* 2002;12:350-357
3. Welander L.: *Myopathia distalis tarda hereditaria*. Avhandling. Stockholm 1951
4. Borg K. et al.: Welander distal myopathy – an overview. *Neuromusc Disord* 1998;8:115-118
5. Åhlberg G.: Welander distal myopathy. Clinical and genetic studies. Avhandling. KI, 1998
6. Markesbery W.R. et al.: Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology* 1974;127:134
7. Markesbery W.R. et al.: Distal myopathy: Electron microscopic and histochemical studies. *Neurology* 1977;27:727-735
8. Udd B. et al.: Tibial muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1994;50:604-60
9. Udd B.: Distal muscular dystrophies. *Handb Clin Neurol*, Elsevier B.V., 2011





# Förhöjd **NO-nivå** triggar Hortons huvudvärk



*"Det kliniska mönstret är att huvudvärksattackerna kommer tidsmässigt ofta mycket regelbundet, vid ungefär samma klockslag, från dygn till dygn."*

Huvudvärkscentrum vid Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge har en mångårig forskningstradition inom området neurovaskulär huvudvärk, det vill säga Hortons huvudvärk, migrän och andra primära huvudvärkssyndrom. Doktoranden Anna Steinberg lade i juni 2011 fram en avhandling om kväveoxidens roll vid Hortons huvudvärk. Hon föreslår att förhöjd NO-nivå triggar det trigeminovaskulära systemet. En ond cirkel följer som bidrar till neurogen inflammation. Här presenterar handledaren överläkare **Ingela Nilsson Remahl** ett av delprojekten i avhandlingen.

**Hortons huvudvärk** (cluster headache) förekommer hos ungefär en av 500 individer. Den är vanligare hos män än kvinnor. Hortons huvudvärk är ett primärt neurovaskulärt huvudvärkssyndrom som räknas till gruppen TAC (trigeminal autonomic cephalgias) och kännetecknas av återkommande perioder av huvudvärksattacker som pågår under 15 minuter upp till 3 timmar<sup>1</sup>.

Smärtan är skärande och stegras till fruktansvärd intensitet. Den är fokuserad bakom ena ögat med spridning mot tinningen, pannan, ner i käkarna eller halsen. Huvudvärkperioderna kan pågå från någon vecka upp till flera månader. Perioderna alternerar med fria remissionsperioder på minst två veckor.

Smärtfokus byter vanligen inte sida under en och samma period men i undantagsfall kan smärtsidan alternera mellan perioderna. Under en aktiv period förekommer huvudvärksanfallen med en frekvens av ett anfall varannan dag till åtta gånger per dygn.

Huvudvärksattackerna åtföljs av symtom på autonom dysfunktion till exempel konjunktival injektion (rödsprängt öga på smärtsidan), tårflöde, nästäppa och snuva (ofta ensidig på symtomsidan), ögonlocksödem, svettning i pannan på samma sida och hos 20 procent ett partiellt Horners syndrom med mios (liten pupill) och/eller ptos (hängande ögonlock). Ungefär 10–15 procent av alla Hortonpatienter utvecklar en kronisk form.

#### PATOFYSIOLOGI VID HORTONS

Patofysiologin vid Hortons huvudvärk är fortfarande inte helt kartlagd, framför allt är kunskapen runt vad som initierar själva smärtan ofullständig. Det råder i dag konsensus om att en intim samverkan mellan nervus trigeminus och kärlen i symtomregionen utgör navet i uppkomsten av smärtattackerna. Olika patofysiologiska teorier har presenterats och kan samlas runt följande mekanismer: vasodilatation, inflammation, hypotalamisk dysfunktion, autonom imbalance och stegrade kväveoxidentivåer.

**Vasodilatation** Att arteria ophthalmica är kraftigt vidgad ipsilateralt under en attack har påvisats vid MRT-angiografi. Denna dilatation försvinner och kärlet antar normal kaliber då attacken klingar av. Studier har visat att dilatation av cerebrala artärer är ett symptom som är ospecifikt och kan ses vid många olika huvudvärkssyndrom.

Studier av det cerebrala blodflödet har också pekat mot att detta inte har någon primär roll vid Hortons huvudvärk utan ska ses som ett epifenomen. Men vasodilatationen kan eventuellt aktivera det trigeminovaskulära systemet. Om capsaicin injiceras i pannans hud hos friska försökspersoner vidgas de kraniala kärlen sannolikt via den trigeminoparasympatiska reflexen<sup>2</sup>.

**Inflammation** Kliniskt används kortikosteroider som behandling vid Hortons huvudvärk och kan där lindra an-

fallen och eventuellt också bryta hela perioden av pågående anfall. Detta indikerar att immunologiska mekanismer kan vara inblandade i tillståndet. Tidigare studier har dock kommit fram till motstridiga resultat<sup>3</sup>.

En övergående venös vaskulit i kärlen bakom ögat, sinus cavernosus, har föreslagits som förklaringsmodell. Men i en studie av episodiska Hortonpatienter har en erfaren reumatologspecialist inte kunnat identifiera kliniska symtom i anamnes- och statusundersökningen<sup>4</sup>.

Inga blod- eller urinprover har heller kunnat påvisa vaskulittecken. En systemisk vaskulit förefaller inte föreligga. Frisättning av vasoaktiva peptider, som signalsubstanserna CGRP och substans P, har också påvisats i blodet från venus jugularis interna under aktiv period. Det har tagits som intäkt för att det har skett en aktivering av det trigeminovaskulära systemet, det vill säga en lokal steril neurogent triggad inflammatorisk process i anslutning till kärlen i regionen<sup>5</sup>.

**Hypotalamisk dysfunktion** Under en aktiv period tenderar Hortonattackerna att uppträda med en regelbundenhet som är kopplad till dygnsrytmen och ofta också årstidbundet. Därför har intresset fokuserats till hypotalamus, som är det område man förlägger "den biologiska klockan". Att hypotalamus förefaller involverat styrks av studier som påvisat hormonella förändringar i plasmannivåer av melatonin, kortisol, testos-

teron, prolaktin, tillväxthormon, och tyreotropin hos Hortonpatienter<sup>6,7</sup>. I PET-studier har aktivering i hypotalamus grå substans på samma sida som huvudvärksattacken påvisats. I morfometriska studier har detta kärnområde också uppvisat ökad volym<sup>8</sup>.

#### AUTONOM IMBALANS

Under en Hortonattack uppvisar de flesta patienter autonoma symtom. Kraftigt ökade VIP-nivåer (vasoaktiv intestinal peptid) har uppmätts under spontana Hortonattacker vilket indikerar att det kranieala parasympatiska nervsystemet är aktiverat och att en störning av det sympatiska nervsystemets funktion föreligger<sup>9</sup>.

Denna imbalans är sannolikt generell och drabbar inte enbart den kranieala kärlregleringen. En klinisk observation som kan styrka detta är att då kalciumflödeshämmaren verapamil ges profylaktiskt i höga doser, upp emot 700 mg per dygn, vid långdragen episodisk eller kronisk Horton reduceras inte patientens blodtryck i någon större utsträckning.

Kväveoxid NO korrelerar till sjukdomsaktivitet i många inflammatoriskt betingade tillstånd som MS, bakteriell meningit och systemisk lupus erythematosus (SLE). Stegrade nitritnivåer (stabil metabolit till NO) i plasma har rapporterats hos Hortonpatienter både under aktiv period och i remission. Detta antyder en basal hyperfunktion i L-arginin-NO-systemet under både aktiv period och i remission, men motsatt resultat har också rapporterats. Allt fler studier talar för att frisättning av NO är en viktig trigger i primära huvudvärksyndrom<sup>10,11</sup>.

#### KVÄVEOXIDENS FYSIOLOGI

Kväveoxid, NO, är en gasformig signalmolekyl som finns närvarande i de flesta av kroppens vävnader<sup>10</sup>. NO syntetiseras från L-arginin genom oxidation, katalyserat av en familj av enzymer, NO-syntetaserna (NOS), vid närvaro av flera viktiga co-enzym som till exempel kalciumjonen  $\text{Ca}^{2+}$  (figur 1).

En svårighet med att studera NO är dess korta halveringstid på enbart några sekunder. Därför har de flesta studier genomförts genom att mäta kväveoxidens mer stabila metaboliter, nitrit och nitrat.

Det finns minst tre olika isoformer av enzymet NO-syntetas: endotelialt NOS (eNOS), neuronalt NOS (nNOS) och inducerbart NOS (iNOS). Isoformen eNOS har identifierats i både durala och cerebrala artärer. nNOS finns i neuron inom flera regioner i hjärnan, både i cerebellum, storhjärnecortex, många gangliaceller i det autonoma nervsystemet och är påvisat i anslutning till hjärnans arterioler.

Ett stort antal neuron som innehåller nNOS finns i hypotalamus. NO diffunderar fritt över biologiska membran och har tillskrivits många olika funktioner i kroppen som att exempelvis förhindra trombocytaktivering, liksom att hämma monocytadhesionen och leukocytfunktionen.

Dessutom fungerar NO som en transmittorsubstans inom nervsystemet och reglerar kärltonus genom att verka vasodilaterande. Detta sker genom att NO diffunderar in i de glatta muskellcellerna i kärlväggarna och ger muskelrelaxation som i sin tur leder till att kärllet vidgas. NO fungerar även som sensorisk transmittor och anses delta vid smärtsensitivering.

NO förefaller ha en modererande funktion i den spinala kärnan till trigeminusnerven. Hos råttor har studier visat att hämning av NOS medfört minskad aktivitet hos de nervceller som får sin input från den spinala trigeminuskärnan. I trigeminusnervens ganglion har både CGRP och NO identifierats i samma neuron, alltså samlokaliserade.

Hypotesen att NO ger frisättning av CGRP har föreslagits, men andra studier talar i motsatt riktning. Ökad NO kan också vara ett uttryck för ökad inflammatorisk aktivitet. De neuron som innehåller nNOS kan följas fram till ganglion pterygopalatinum som tillhör det parasympatiska nervsystemet.

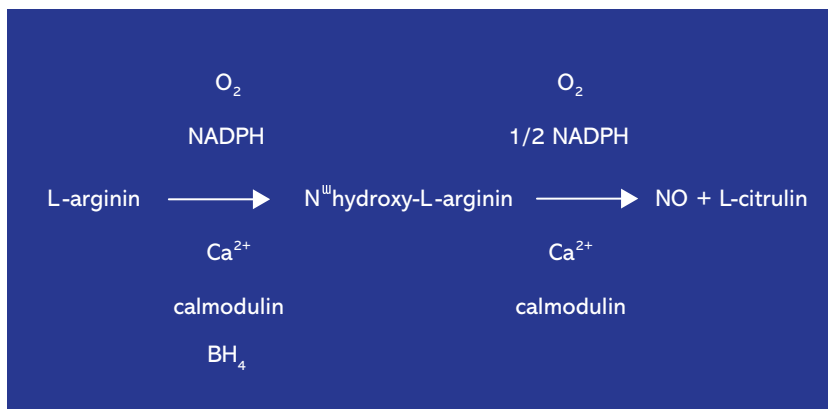
#### NO VID PRIMÄR HUVUDVÄRK

De vanligaste primära huvudvärkssyndromen är spänningshuvudvärk, migrän och Hortons huvudvärk. NO förefaller vara en trigger för dessa huvudvärksformer men den kliniska effekten av NO varierar. Glyceryltrinitrat (GTN), kan diffundera genom biologiska membran och metaboliseras till NO. Om GTN ges till patienter med kronisk spänningshuvudvärk induceras en typisk attack av spänningshuvudvärk. Ges GTN i stället till individer med migrän med aura triggas ett migränanfall men utan aura.

Om GTN eller annan NO-donator, till exempel histamin, ges till patienter med episodiska Hortonbesvär, kan en Hortonliknande huvudvärksattack induceras inom en timma under aktiv period men inte om GTN ges under remissionsfasen. Episodiska Hortonpatienter som också har angina pectoris av efforttyp och som ges långverkande nitratläkemedel utvecklar återfall i Hortonperiod inom några veckor efter att medicineringen inletts.

Det kliniska mönstret är att huvudvärksattackerna kommer tidsmässigt ofta

#### BIOSYNTESEN AV KVÄVEOXID (NO)



Figur 1. Kväveoxid bildas via oxidation av L-arginin i två steg och i närvaro av co-enzymerna  $\text{Ca}^{2+}$ -joner, calmodulin och BH<sub>4</sub> (tetrahydrobiopterin). Reaktionen katalyseras av kväveoxidsyntetas (NOS). Slutprodukt är förutom den instabila kväveoxiden (NO) också L-citrullin. Källa: Olesen J. Pharmacology & Therapeutics 2008<sup>10</sup>



mycket regelbundet, vid ungefär samma klockslag, från dygn till dygn. Studier har också påvisat att Hortonpatienter uppvisar hormonella förändringar.

Båda dessa observationer pekar mot en dysfunktion i hypotalamus där nucleus suprachiasmaticus nu tilldrar sig stort intresse. Detta kärnområde är kopplat till corpus pineale/melatonin/ljusreglering och alltså "den biologiska klockan". En hypotes är att hypotalamus kan vara ansvarig för att frisätta NO skovartat, reglerat via denna hypotalamiska länk.

Aktivering av det trigeminovaskulära systemet intar en central roll i de patofysiologiska mekanismerna bakom Hortons huvudvärk, via en steril neurogen inflammation. CGRP anses vara en markör för aktiveringen av det trigeminovaskulära systemet och ökade nivåer av CGRP har uppmätts i blod taget från venus jugularis interna under en spontan Hortonattack liksom vid NO-provocerade attacker. D'Amico och medförfattare har påvisat ökade nitritnivåer i plasma från Hortonpatienter både under aktiv period och i remission<sup>12</sup>. Dessa fynd indikerar att en koppling föreligger mellan NO och det trigeminovaskulära systemet vid Hortons huvudvärk.

#### STEGRADE NOX-NIVÅER

Vi har studerat NO:s roll vid Hortons huvudvärk genom att mäta NO:s stabila oxidationsprodukter, nitrit och nitrat, NOx, inte i plasma utan i den mer hypotalamusnära cerebrospinalvätskan<sup>13</sup>. Fjorton patienter med episodisk form av Hortons huvudvärk jämfördes med 11 friska huvudvärksfria kontrollpersoner (tabell 1). Hortonpatienter i aktiv period har signifikant stegrade NOx-nivåer i cerebrospinalvätskan (CSF) jämfört med i remission och jämfört med friska huvudvärksfria kontrollpersoner (figur 2).

Även stegrade NOx-nivåer uppmättes under remission jämfört med kontrollerna. Detta resultat är alltså i överensstämmelse med D'Amicos teorier att det föreligger en basal hyperfunktion i L-arginin-NO-systemet.

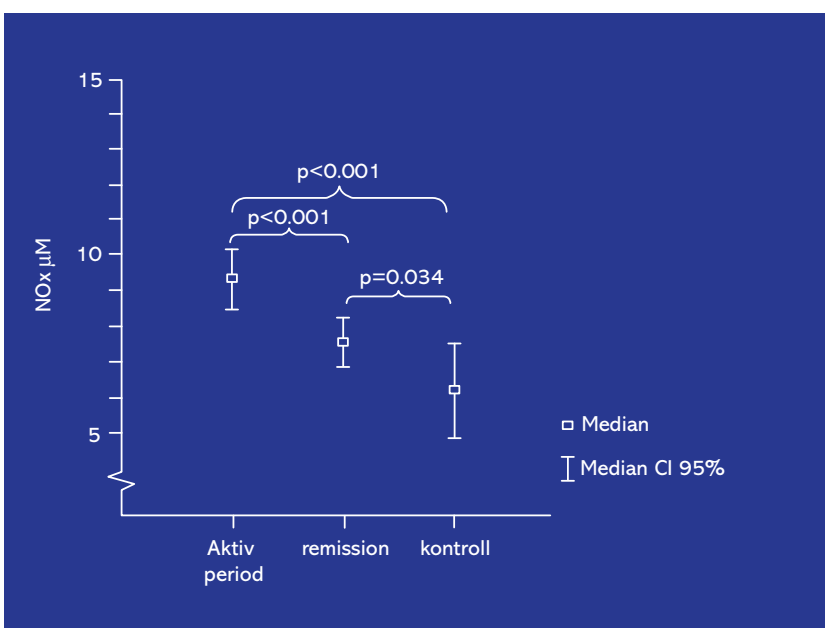
Costa och medförfattare har mätt nitrit och L-citrulin i plasma hos Hortonpatienter och kontrollpersoner efter att nitroglycerin givits för att hos Horton-

#### DEMOGRAFISKA DATA FÖR HORTONPATIENTER OCH KONTROLLGRUPP

|                                                              | Patienter (n=14)                                                                                                                                                                                                          | Kontroller (n=11)                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ålder, medelvärde och spridning                              | 49, (35–63)                                                                                                                                                                                                               | 40, (27–58)                                                                                                   |
| % manliga försökspersoner                                    | 71                                                                                                                                                                                                                        | 38                                                                                                            |
| Duration av Hortonsjukdomen<br>År, medelvärde och spridning. | 21, (5–44)                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                             |
| Samsjuklighet                                                | Mjälten bortopererad efter olycka (1).<br>Recidiverande sinuiter (1).<br>Alkoholmissbruk (1).<br>Spänningshuvudvärk (1).<br>Epilepsi (1).<br>Op pga urinblåsecancer (1).<br>Op pga pilonidal cysta (1).<br>Diskbräck (1). | Friska och huvudvärksfria frivilliga anställda vid Neurologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset Solna. |

Tabell 1. Demografiska data för episodiska Hortonpatienter och friska huvudvärksfria kontrollpersoner. Källa: Steinberg et al. Cephalalgia 2010.

#### NOX-NIVÅER I CEREBROSPINALVÄTSKAN



Figur 1. Figuren visar medelvärde av oxidationsmetaboliterna nitrit och nitrat (NOx) (µM; CI 95%) i cerebrospinalvätskan hos patienter med episodisk Hortons huvudvärk under sjukdomens båda faser och för friska huvudvärksfria kontrollpersoner. Källa: Steinberg et al. Cephalalgia 2010

patienterna trigga ett huvudvärksanfall<sup>14</sup>. Denna studie kunde inte uppmäta skillnader i nivåerna mellan Hortonpatienter och de friska kontrollpersonerna, varför författarna drog slutsatsen att en överaktivitet i L-arginin-NO-systemet hos Hortonpatienterna inte förelåg.

Skillnaden i resultat kan dock bero på olika metod. Mätningarna skedde i plasma och på inducerad attack, medan vår studie genomfördes i cerebrospinalvätskan och på spontana huvudvärksattacker utan att addera exogent NO.

Nivån av NO korrelerar till grad av inflammation vid flera kända inflam-

matoriska sjukdomar som engagerar det centrala nervsystemet, som MS och vid cerebralt engagemang kopplat till SLE. Vid inflammationer i andra organsystem, till exempel cystit och inflammatorisk tarmsjukdom, finns samma korrelation. NOx-nivåerna var i vår studie högre under aktiv period jämfört med under remission. Detta kan indikera att ökade NOx-nivåer kan vara ett uttryck för ökad inflammatorisk aktivitet i Hortons huvudvärk.

NOx-nivåerna låg också högre hos alla Hortonpatienter oberoende av fas jämfört med kontrollpersonerna. Detta kan indikera att allvarlighetsgraden i den inflammatoriska reaktionen korrelerar till sjukdomens allvarlighetsgrad. När vårt patientmaterial utökades med fler episodiska och även kroniska Hortonpatienter, kvarstod detta resultat. Vi anser att en generell ökad NO-tonus finns hos episodiska och kroniska Hortonpatienter.

*"Vi presenterar hypotesen att Hortonpatienter kan vara sensitiserade för Hortonattacker via en mekanism relaterat till höga NO-nivåer."*

## DET KRÄVS EN TRÖSKELNIVÅ

Nyligen kom en rapport om att warfarin i låg dos givet till patienter med refraktär Hortons huvudvärk ökade incidensen av remissioner. En möjlig mekanism kan vara relaterat till NO i den glatta kärlmuskulaturen då vitamin K har visat sig höja halten av iNOS. Genom att motverka vitamin K via warfarin kan NO-medierad inflammation hämmas<sup>15</sup>.

Vår hypotes är att den inflammatoriska aktiviteten och de därmed kopplade NO-nivåerna i hjärnan måste passera en tröskelnivå innan det trigeminovaskulära systemet aktiveras. Detta skulle förklara varför Hortonpatienterna utvecklar en attack under aktiv period och inte under remissionsperioden. Hortonpatienterna förefaller alltså vara sensitiserade, perifert eller centralt, för attackerna via en mekanism relaterad till höga NO-nivåer.

Eventuellt kan smärtan vid Hortons huvudvärk vara kopplad till denna me-

kanism tillsammans med det trigeminovaskulära systemets aktivering. Det uppstår en ond cirkel, där både höga NO-nivåer och höga nivåer av neuropeptiderna substans P och CGRP bidrar till att den neurogena inflammationen triggas, vilken i sin tur medför en sensitisering av kärlen och meningerna och inducerar vasodilatationen.

Hortons huvudvärksattacker behandlas framgångsrikt med sumatriptan och inandning av 100 procent syrgas. Båda inducerar vasokonstriktion vilket indikerar att dilatationen är involverad i själva smärtgenereringen.

I vår studie rapporterade vi också att Hortonpatienterna uppvisade en högre incidens av postpunktionell huvudvärk (huvudvärk efter lumbalpunktion). Cirka 50 procent av studiepatienterna angav postpunktionell huvudvärk under aktiv Hortonperiod medan cirka 20 procent angav postpunktionell huvudvärk i remissionsfasen.

I litteraturen varierar frekvensen postpunktionell huvudvärk från cirka 9 procent till 33 procent. Detta talar för att Hortonpatienterna är sensitiserade sekundärt till höga NO-nivåer.

Kortikosteroider som ges under aktiv Hortonperiod har positiv effekt på huvudvärksattackerna genom att minska antalet och intensiteten av huvudvärksattackerna. Isoformen nNOS uttrycks i många regioner i hjärnan, speciellt i hypotalamus. Hortonpatienter har också höga nivåer av cytokinen IL-2 under aktiv period<sup>16</sup>.

I djurstudier har cytokinen IL-2 (interleukin-2) påvisats aktivera hypotalamus och stimulera frisättning av CRF (kortikotropinfrisättande faktorn) men denna effekt blockeras av dexametason. Dessutom har studier på mus visat att dexametason hämmar nNOS-uttrycket.

Om dessa resultat kan översättas till människans hjärna kan dexametason förhindra starten av den onda cirkeln genom att reducera produktionen av

NO och följaktligen reducera den inflammatoriska aktiviteten och den där efter följande aktiveringen av det trigeminovaskulära systemet.

## SAMMANFATTNING

Kunskapen om kväveoxidens roll vid Hortons huvudvärk har ökat under de senaste åren. D'Amico och medförfattare påvisade förhöjda nivåer av NO-metaboliten nitrit i plasma hos Hortonpatienter, både under aktiv period och i remission. De presenterade hypotesen att det råder en basal hyperfunktion i L-arginin-NO-systemet.

Vår grupps resultat pekar i samma riktning. Förhöjda NOx-nivåer (summan av NO-metaboliterna, nitrit och nitrat) har uppmätts i cerebrospinalvätskan hos Hortonpatienter främst under aktiv period men också i remission jämfört med friska huvudvärksfria kontrollpersoner.

Motsatt resultat har Costa och medförfattare kommit fram till, men de mätte nitrit i plasma efter att ha inducerat Hortonattacker med NO-donatorn nitroglycerin.

Vi presenterar hypotesen att Hortonpatienter kan vara sensitiserade för Hortonattacker via en mekanism relaterat till höga NO-nivåer. När NO-nivån överstiger ett tröskelvärde triggas det trigeminovaskulära systemet. Detta startar då en ond cirkel där både höga nivåer av NO och neuropeptider, främst substans P och CGRP, bidrar till en neurogen inflammation.

Det finns också en möjlighet att höga NO-nivåer är relaterat till grad av inflammation, varierande med Hortons sjukdomsaktivitet. Detta ger flera spännande uppslag till nya studier men det bör poängteras att speciesskillnader kan föreligga, det finns ju ändå en viss genetisk och fenotypisk skillnad mellan mus och människa.



**INGELA NILSSON REMAHL**  
överläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet och Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge  
ingela.nilsson-remahl@karolinska.se

# REFERENSER

1. International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. 2004;24 Suppl 1.

2. May A, Bahra A, Bchel C, Frankowiak RSJ, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. Neurology 2000;55(9):1328-1335.

3. Hannerz J. Orbital phlebography and signs of inflammation in episodic and chronic cluster headache. Headache 1991;31(8):540-542.

4. Nilsson Remahl A, Waldenlind E, Bratt J, Ekbom K. Cluster headache is not associated with signs of a systemic inflammation. Headache 2000;40(4):276-281.

5. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 1994;117 ( Pt 3):427-434.

6. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. Cephalalgia 1993;13:309-317.

7. Waldenlind E, Ekbom K, Wetterberg L, Fanciullacci M, Marabini S, Sicuteri F, et al. Lowered circannual urinary melatonin concentrations in episodic cluster headache. Cephalalgia 1994;14(3):199-204.

8. May A. A review of diagnostic and functional imaging in headache. J Headache Pain 2006;7(4):174-184.

9. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 1994;117 ( Pt 3):427-434.

10. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. Pharmacology & Therapeutics 2008; 120:157-171.

11. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in Headache. Neurotherapeutics 2010;7:183-190.

12. D'Amico D, Leone M, Ferraris A, et al. Role of nitric oxide in cluster headache. Ital J Neurol Sci 1999;20(2 Suppl):S25-S27.

13. Steinberg A, Wiklund PN, Brundin L, AIM Nilsson Remahl. Levels of nitric oxide metabolites in cerebrospinal fluid in cluster headache Cephalalgia 2010;30(6):696-702.

14. Costa A, Ravaglia S, Sances G, Antonaci F, Pucci E, Nappi G. Nitric oxide pathway and response to nitroglycerin in cluster headache patients: plasma nitrite and citrulline levels. Cephalalgia 2003;23:407-413.

15. Hakim S. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. Headache 2011;51(5):713-725.

16. Steinberg A, Sjöstrand C, Sominanda A et al. Interleukin-2 gene expression in different phases of episodic cluster headache - a pilot study. Acta Neurologica Scandinavica 2011;124(2):130-134.

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Innovativ.  
Enkel.

**Privigen® är ett intravenöst immunglobulin som förvaras i rumstemperatur.**

CSL Behring har haft en ledande roll i utvecklingen av behandling med immunglobuliner i mer än 100 år. Privigen® kan förvaras i rumstemperatur i 24 månader, tack vare den innovativa användningen av L-prolin som stabilisator. Lösningen behöver inte beredas i förväg utan är direkt klar för infusion, vilket förenklar hanteringen vid infusion.

Privigen® 100 mg/ml (humant normalt immunglobulin) är en infusionsvätska, lösning för intravenös behandling av patienter med immunbristsyndrom, immunsjukdomar och vid benmärgstransplantation. Privigen® finns i följande förpackningsstorlekar: 25 ml (2,5 g), 50 ml (5 g), 100 ml (10 g) och 200 ml (20 g). ATC J06BA02. Rx, EF. SPC 2010-08-26. För ytterligare information se: [www.fass.se](http://www.fass.se)

CSL Behring, Box 712, SE-182 17 Danderyd. • [info@cslbehring.se](mailto:info@cslbehring.se) • [www.cslbehring.se](http://www.cslbehring.se)

  
**privigen®**  
Human Normal Immunglobulin, 10% Liquid  
IVIG på ett enkelt sätt

AF-024-110907





*Den 29:e internationella världskongressen i epilepsi*

## **Ny epilepsiklassifikation till debatt**

Vid den internationella epilepsikongressen i Rom i augusti diskuterades det nya klassifikationssystem av epilepsi som samarbetsorganet för professionen ILAE föreslog 2010. Den nya klassifikationen moderniserar begrepp och terminologi och förenklar indelningen i tre kategorier. Långt ifrån alla epileptologer accepterar den nyordningen, skriver här överläkare **Eva Kumlien**, Akademiska sjukhuset Uppsala, som rapporterar från världskongressen där för övrigt plötslig oväntad död vid epilepsi (SUDEP) var ett genomgående tema.





”Den gamla klassifikationen är från 1989 och bygger på begrepp och terminologi som utvecklades för mer än ett sekel sedan.”

**Den tjugonionde internationella** världskongressen i epilepsi hölls i augusti i Rom, en gång världens huvudstad – caput mundi.

Den internationella epilepsikongressen hålls vartannat år och är ett samarrangemang mellan samarbetsorganen för professionen (International League Against Epilepsy, ILAE) och patientföreningarna (International Bureau for Epilepsy, IBE), vilket också präglar dess innehåll. Vetenskap vävs samman med sociala frågor och politiska manifestationer brukar få en framträdande plats.

I år stod ett initiativ från de båda samarbetsorganen om att få ett godkännande av en skriftlig förklaring för epilepsi i Europaparlamentet i förgrunden. En skriftlig förklaring är ett verktyg som Europaparlamentet använder för att initiera debatt och lagstiftning i ett specifikt ämne som ryms inom ramen för EU:s ansvarsområde.

I denna skriftliga förklaring för epilepsi uppmanas parlamentet att främja forskning och innovation inom områdena förebyggande, tidig diagnos och behandling av epilepsi och att verka för att personer med epilepsi får en god livskvalitet. För att få gehör för en deklaration krävs att en majoritet av EU-parlamentarikerna skriver under.

Just som detta skrivs kommer besked om att EU antagit denna skriftliga förklaring!

#### EN FRÅGA OM LIV OCH DÖD

Ett genomgående tema under kongressen var plötslig oväntad död vid epilepsi, SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy). Fenomenet är känt sedan länge men definierades först på 1990-talet som en plötslig, oväntad död hos en individ med epilepsi, vanligtvis i anslutning till ett generaliserat tonisk-kloniskt anfall, där obduktionsfynd inte kan påvisa någon dödsorsak.

• Kunskapen om SUDEP har ökat och tiden har nu blivit mogen för en översyn av begreppet och för ett nytt klassifikationssystem. Ett förslag presenterades vid en session av bland andra professor **Torbjörn Tomson** från Karolinska universitetssjukhuset.

För personer med epilepsi är risken att dö plötsligt och oväntat tjugo gånger vanligare jämfört med för övrig befolkning. Riskökningen varierar dock högst avsevärt mellan olika patientgrupper. Genom att analysera sammanförda data från flera fall-kontrollstudier om SUDEP, bland annat från Sverige, har flera riskfaktorer identifierats. De riskfaktorer som kom fram var frekvens av generaliserade tonisk-kloniska anfall, manligt kön, tidig sjukdomsdebut, lång sjukdomsduration och behandling med polyterapi.

Vid sessionen diskuterades olika patofysiologiska mekanismer som kan förklara hur ett anfall kan leda till hjärt- och andningsstillestånd och död. Forskningen har varit fokuserad på möjligheten av att anfall inducerar en central respiratorisk hypoventilation alternativt hjärtarytmi. Såväl djurförsök som fallrapporter från video-EEG-registreringar av patienter med epilepsi talar för att centralt utlöst apné i samband med anfall kan vara livshotande. Som en konsekvens av denna forskning har flera EEG-telemetrienheter infört kontinuerlig övervakning av andningsfunktion med pulsoxiometri.

Eftersom de flesta personer som har frekventa anfall trots allt inte dör i SUDEP kan man anta att det föreligger en individuell känslighet eller predisposition. Långt QT-syndrom, autonom dysfunktion och långdragen postiktal suppression av EEG är faktorer som kan öka risken för SUDEP. Medicinering kan också spela in men kunskapsläget är komplext och pekar inte entydigt i någon riktning.

Sammanfattningsvis har SUDEP blivit mycket uppmärksammat och patientföreningar har framfört krav på full information om alla risker med epilepsi. Hur klinikerna hanterar frågan i de enskilda patientfallen varierar enligt en enkätstudie i Storbritannien.

Detsamma gäller säkert också för neurologer i Sverige.

**”Mycket talar för att medvetandet är beroende av aktivitet i specifika neuronala nätverk och att epileptiska anfall påverkar dessa.”**

#### NYTT KLASSIFIKATIONSSYSTEM

• Professor **Anne Berg** från Northern Illinois University, ordförande i ILAE:s kommission för klassifikation, var moderator för en välbesökt session som handlade om det nya klassifikationssystemet av epilepsi som kommissionen föreslog 2010 (ILAE proposal for revised terminology for organization of seizures and epilepsies).

Diskussionerna om denna klassifikation har varit många och långt ifrån alla epileptologer har accepterat nyordningen. Den gamla klassifikationen är från 1989 och bygger på begrepp och terminologi som utvecklades för mer än ett sekel sedan. Förespråkare för den nya klassifikationen menar att ny vetenskap och teknik har revolutionerat kunskapen om etiologi och behandling av epilepsi, vilket bör återspeglas i ett klassifikationssystem.

Det nya systemet är flexibelt och multidimensionellt och ska inte ses som en färdig produkt utan ge utrymme för nya vetenskapliga rön. Kritikerna anser att klassifikationen inte tar tillräcklig hänsyn till etiologi som är av avgörande betydelse för behandling och prognos.

I det nya systemet klassificeras epilepsi ganska summariskt efter orsak i tre kategorier:

1. **Genetisk epilepsi.** Här krävs att epilepsin är en orsakad av en känd genetisk defekt vilket är fallet i cirka en procent av alla epilepsisjukdomar.
2. **Strukturell/metabol epilepsi.** Epilepsin kan bero på en medfödd eller förvärvad skada. Gränsdragningen mellan genetisk orsakad epilepsi och denna grupp kan vara hårfin och är inte alldeles självklar.
3. **Epilepsi av okänd orsak.** Detta är den vanligaste formen av epilepsi. I denna kategori ryms med all säkerhet

genetiskt betingade epilepsier, de som tidigare benämndes idiopatisk epilepsi och även de som beror på strukturella/metabola skador som vi ännu inte lyckats identifiera, det vill säga de tidigare ”förmodat symtomatiska”.

För den intresserade finns en snabbguide till den nya klassifikationen att hämta på ILAE:s hemsida [www.ilae.org](http://www.ilae.org).

#### MEDVETANDE OCH EPILEPSI

• Att medvetandet är påverkat vid olika former av epilepsi vet alla men vi vet inte varför. **Hal Blumenfeld** från Yale University presenterade delar av den forskning som lett till hypotesen att det vid epileptiska anfall sker en inhibering av det subkortikala uppväckande nätverket (arousal network).

Hypotesen sammanhänger med teorierna om att det i hjärnan finns ett så kallat ”default mode network”, DMN, som är aktivt när vi till exempel dagdrömmar eller funderar över framtiden och inte fokuserar på yttre stimuli. Anatomiskt omfattar nätverket delar av mediala temporalloben (minne), mediala frontala strukturer (inlevelseförmåga), gyrus cinguli posterior (integrering) samt precuneus och laterala delar av parietalkortex.

Forskargruppen från Yale har genom att använda olika hjärnabbildande och elektrofysiologiska tekniker visat att aktiviteten i DMN är nedsatt under epileptiska anfall med medvetandepåverkan. Studierna har innefattat fokala anfall, generaliserade tonisk-kloniska anfall och absenser. Trots att anfallsstart och spridning väsentligen skiljer sig åt vid dessa anfallstyper påverkas alltså medvetandet av en specifik inhibering av de subkortikala uppväckande system som normalt vidmakthåller DMN-aktivitet i vaket tillstånd.

• Professor **Jean Gotman** från det anrika Montreal Neurological Institute presenterade en studie om funktionell neuronal aktivitet hos patienter med idiopatisk generaliserad epilepsi. EEG-fMRI-undersökningar på patienter som hade generaliserad epileptiform aktivitet visade så kallad BOLD-aktivering (blood oxygenation level dependent) i talamus, fronto-mediala cortex och cerebellum och deaktivering i DMN-strukturer. Regeln är att ett ökat blodflöde ger en ökad syremättnad vilket kan upptäckas genom förändringar i MR-signal och att MR-signalen är proportionell till neuronal aktivitet.

Mycket talar alltså för att medvetandet är beroende av aktivitet i specifika neuronala nätverk och att epileptiska anfall påverkar dessa.

Som en föreläsare uttryckte saken: Consciousness equals connectivity.



**EVA KUMLIEN**  
överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
[eva.kumlien@neuro.uu.se](mailto:eva.kumlien@neuro.uu.se)



## För patienter med lokal

- brännande, stickande och strålände smärta
  - beröringsöverkänslighet
- vid postherpetisk neuralgi (PHN)<sup>1,2</sup>



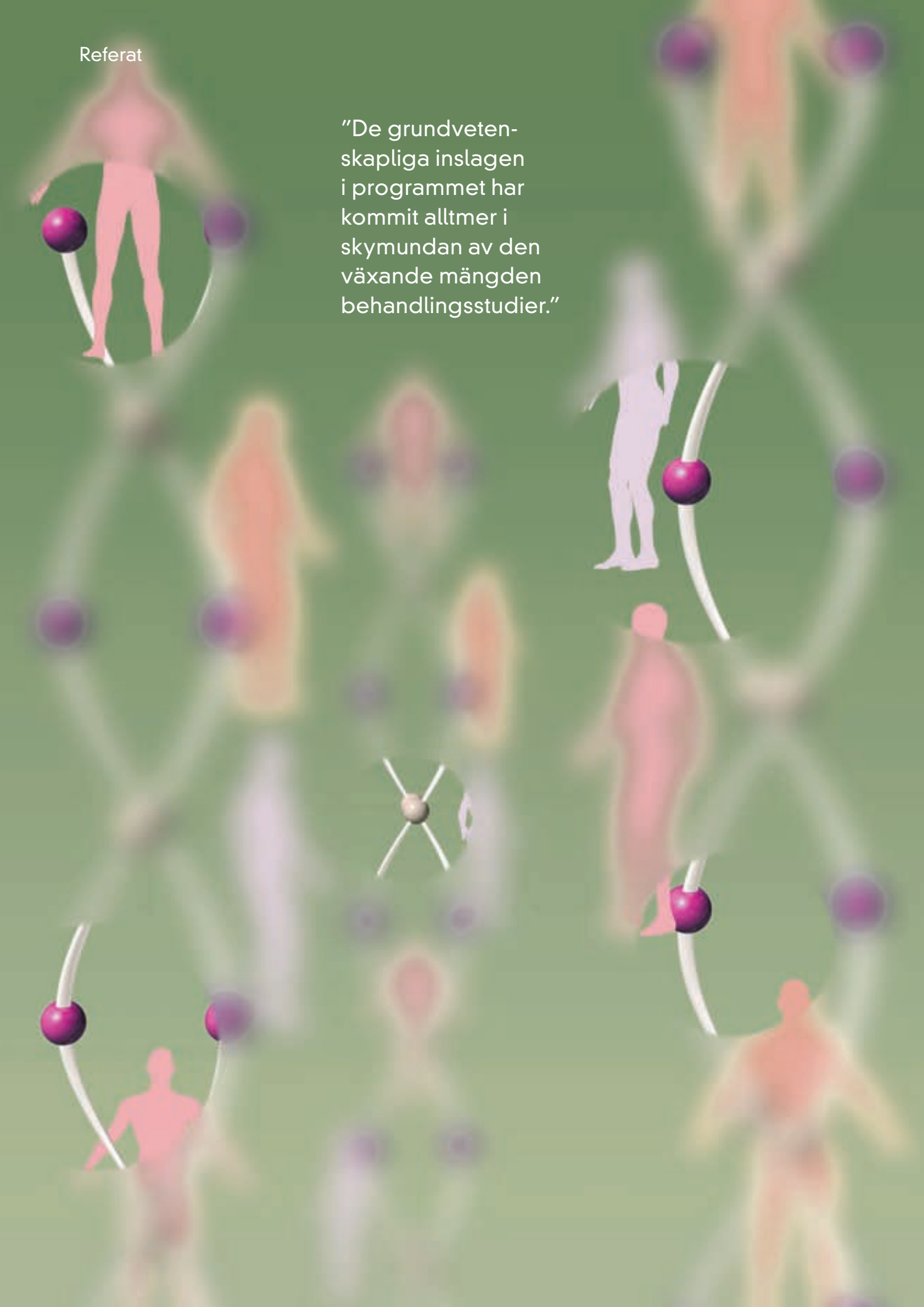
**versatis**<sup>®</sup>  
medicinskt plåster med 5% lidokain

**VERKAR DÄR DET GÖR ONT**

**Namn:** Versatis<sup>®</sup> ATC-kod N01BB02. **Substans och egenskap:** Medicinskt plåster med 5% lidokain, Rx. **Indikation:** Symptomlättnad av neuropatisk smärta orsakad av tidigare herpes zoster-infektion (postherpetisk neuralgi, PHN) **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen **Varningar och försiktighetsåtgärder:** Får inte appliceras på inflammerad eller skadad hud (t.ex. aktiva herpes zosterlesioner), slemhinnor eller ögon. Får inte användas under graviditet och amning. **Begränsning:** Versatis ingår endast i högkostnadsskyddet för de patienter som inte tolererar eller inte får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Förpackning:** 4 x 5 styck påse, 6 x 5 styck påse. För pris och komplett information, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Informationen baseras på produktresumé daterad 2009-12-16. Grunenthal Sweden AB, Frösundaviks allé 15, 169 70 Solna, tel. 08-643 40 60

**Referens:** 1. Versatis produktresumé 2. Rowbotham MC et al. Pain. 2001; 93:1–5

"De grundvetenskapliga inslagen i programmet har kommit alltmer i skymundan av den växande mängden behandlingsstudier."



ECTRIMS/ACTRIMS, AMSTERDAM

# Behandlingsstudier dominerar före grundforskning

Den femte gemensamma kongressen för Ectrims och Actrims, de europeiska och amerikanska kommittéerna för behandling och forskning kring multipel skleros (MS), hölls i oktober i Amsterdam i Holland. Kongressen dominerades av behandlingsstudier, däremot inte så mycket nyheter om själva sjukdomsmekanismerna och hur sjukdomen uppstår. Här refererar specialistläkaren **Martin Gunnarsson**, Neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro trenderna inom sjukdomsmodifierande och symtomatisk behandling.

**Ectrims/Actrims-kongressen** fortsätter att växa i omfattning och lockade i år hela 7 000 deltagare. Nya aktörer inom läkemedelsindustrin, i synnerhet Novartis lansering av Gilenya, torde kunna vara en tänkbar bakomliggande förklaring. Följaktligen har de grundvetenskapliga inslagen i programmet kommit alltmer i skymundan av den växande mängden behandlingsstudier.

Några paradigmskiften stod inte att finna i årets program men en del trender inom både sjukdomsmodifierande och symtomatisk medicinering är värda att begrunda. Därmed följer en rapport i denna anda. Värt att notera är också att fokus på behandlingsmonitorering med tiden har ökat och några korta reflektioner kring detta följer i slutet av artikeln.

## SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING

Alternativen bland preparat som i randomiserade placebo-kontrollerade studier visat sig minska sjukdomsaktiviteten vid MS tycks bli fler inom en nära framtid.

Några frågor infinner sig då spontant – är de nya läkemedlen effektivare, säkrare och mer användarvänliga? Därtill kommer förstas kostnadsaspekten.

Låt oss först fundera över effektiviteten. Det uppenbara problemet är avsaknaden av head-to-head-studier (jämförande studier mellan olika preparat) och några sådana är knappast heller att vänta. Är det då möjligt att göra tillförlitliga jämförelser utifrån data i de studier som legat till grund för läkemedlens registrering på marknaden?

Mest bekymmersamt är att studiepopulationerna skiljer sig påtagligt åt avseende sjukdomsaktivitet.

- I en översiktsföreläsning av professor **Ludvig Kappos**, institutionen för neurologi och biomedicin, universitetssjukhuset i Basel, Schweiz, framgick att den årliga skovfrekvensen vid baseline i interferonstudierna var knappt 1,3 att jämföra med drygt 0,3 i senare års studier. Kanske är det inte så anmärkningsvärt i sig att placebokontrollerade studier numera endast kan genomföras på patientgrupper med lättare sjukdomsbild men det är de facto ett bekymmer framöver. I avsaknad av head-to-head-jämförelser presenterades inte heller i år några nya fas III-studier som visat bättre effektmått än natalizumab (Tysabri).

Så till säkerhetsaspekter och användarvänlighet. Här börjar det komma in fas III-data från tre olika perorala substanser, nämligen laquinimod, teriflunomide och BG-12. Fortfarande inväntas dock en del resultat och substanserna är ännu inte godkända under MS-indikation. Det förefaller rent effektmässigt som att dessa läkemedel ligger någonstans i nivå med dagens förstalinjespreparat (betainterferon och glatirameracetat), för BG-12 kanske till och med något bättre.

Biverknsbildens skiljer sig lite åt. Utan att här gå in på en mer detaljerad jämförelse kan man säga att opportunistiska infektioner inte tycks utgöra några bekymmer. BG-12 har dessutom funnits på marknaden under psoriasisindikation i vissa länder och kan nog betraktas som ett säkert alternativ.

Högre användarvänlighet och god säkerhet innebär att den här typen av preparat, om data visar sig hålla måttet, på sikt kan ersätta dagens injektionsbehandlingar eller utgöra tillägsbehandling vid mild till måttlig sjukdomsbild. Hälsoekonomiska aspekter kommer förstas att bli en högaktuell fråga.



## MONOKLONALA ANTIKROPPAR

För monoklonala antikroppar börjar vi också få tillgång till mer data från fas II- och fas III-studier. Här är det svårare att placera in preparaten i behandlingsalgoritmer. Användarvänligheten är i vissa fall sämre än för kommande perorala alternativ. I andra fall ska risk och effektmått nogra vägas mot dagens andrahandsbehandlingar, i synnerhet natalizumab och fingolimod (Gilenya).

- Med tanke på riskstratifiering visade Fox et al. data från en intressant studie där man har tittat på klinisk och radiologisk sjukdomsaktivitet efter behandlingsuppehåll med natalizumab i tre månader. Frågan är aktuell i flera avseenden och förutom vid riskstratifiering exempelvis vid utsättning inför graviditet.

Studien innehöll både dubbelblinda armar med fortsatt natalizumabbehandling respektive placebo och en open label-arm med behandlingsswitch till betainterferon eller glatirameracetat. Risken för ny sjukdomsaktivitet var högst i placebo-gruppen, där 50 procent av patienterna fick nya lesioner synliga med magnetkamera (MR) under tremånadersperioden. De patienter som uppvisade hög sjukdomsaktivitet före natalizumabbehandling löpte också störst risk för nya aktiviteter efter utsättning.

Några enskilda patienter uppvisade mycket hög sjukdomsaktivitet men några generella reboundfenomen kunde inte konstateras. Behandlingsswitch till betainterferon eller glatirameracetat var generellt ett bättre alternativ än placebo. Kanske kan det vara ett alternativ inför graviditet eller i vissa situationer där riskerna med långvarig natalizumabbehandling överväger nyttan.

- Trots alla dessa behandlingsalternativ konstaterades i en avslutande hedersföreläsning av professor Lawrence Steinman, institutionen för neurovetenskap, Stanford University, USA, att vi fortfarande "slår med den stora släggen och är långt ifrån att använda oss av den fina skalpellen" i den rådande eran av immunterapi. Budskapet är att vi i princip ägnar oss åt att slå ut hela cellinjer eller hindrar celler från att nå sitt målorgan (centrala nervsystemet). Orsaken är att vi fortfarande vet mycket lite om sjukdomens egentliga patogenes.

Kanske är det också därför som neuromyelitis optica fått stor plats på arenan under senare år trots att denna "MS-variant" utgör en så liten del av sjukdomsspektrat. För första gången har man kanske funnit en antikropp av direkt patogenetisk betydelse. Antikroppen är i sig diagnostisk och rikad mot en vattenkanal (aquaporin-4) på astrocyter. Följden blir en komplementaktiverad lysering av cellmembranet.

- Under detta tema presenterades i år ett av de kanske intressantaste uppslagen när det gäller att använda "skalpell i stället för slägga". Tradtrantip et al. har framställt en icke-patogenetisk variant av aquaporin-4-antikropp benämnd aquaporumab. Antikroppen är modifierad så tillvida att den inte aktiverar komplementsystemet. Principen är sedan att genom att injicera aquaporumab konkurrera ut de patogenetiska aquaporin-4-antikropparna vid neuromyelitis optica. Idén är

spännande men mycket återstår förstås innan man vet om det också fungerar i praktiken.

## SYMPTOMATISK BEHANDLING

Två helt skilda preparat som knackar på porten till arsenalen av symptomatisk behandling uppmärksammades särskilt under årets kongress, nabiximols (Sativex) och fampridine (Fampyra). Nabiximols är en cannabinoid som uppvisat spasticitetsreducerande effekt. Under en studieperiod av två år har inga bekymmer med toleransutveckling förelegat och preparatet kan därmed komma att utgöra ett alternativ till dagens gängse förstahandsval Baklofen.

Fampridine är en kaliumkanalblockerare som förbättrar fortledning över demyeliniserade axon. Preparatet har visat sig förbättra gångförmågan hos en del MS-patienter men inte andra. Sannolikt har graden av axonal skada betydelse för om utfallet blir positivt eller inte. Problemet har varit att finna rätt patient och adekvat bedöma behandlingsresultatet. Den höga prisnivån har hamnat i fokus och står i konflikt med osäkra förutsättningar för en lyckad behandling.

## BEHANDLINGSMONITORERING

I takt med att behandlingsalternativen blir fler ökar också behovet av att bedöma förändringar i sjukdomsbild. Vid behandling i tidiga faser ser man en tämligen samstämmigt minskad sjukdomsaktivitet kliniskt och med MR. Ännu så länge har MR emellertid inte brett slagit igenom som biomarkör för sjukdomsaktivitet även i avsaknad av kliniska skov. Förslag till algoritmer där både kliniska skov, progress och MR-mått tas i beaktande vid ställningstagande till terapiskifte har börjat formuleras från olika håll.

- Rio et al. beskrev en sådan algoritm (Rio score) som i princip tilldelar parametrarna ovan samma tyngd, och ju fler positiva tecken till ny aktivitet desto mer illavarslande. Vad som fortfarande förbryllar är förstås den kliniska-radiologiska paradoxen, det vill säga förekomsten av fall med utbredd radiologisk sjukdomsbild trots sparsamma kliniska fynd.

Förklaringarna kan förvisso vara många men att MR trots allt kan användas för att detektera barriärskada och pågående inflammatorisk aktivitet är klarlagt. Neurofilament light-protein i cerebrospinalvätska avspeglar axonala skador även tidigt i sjukdomen och kan användas för att få en bild av detta före och efter ändringar i behandlingsregim. Någon surrogatmarkör i egentlig mening finns emellertid ännu inte.

## SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis lämnar årets ECTRIMS/ACTRIMS en stilla undran om vad som kommer närmast? Trots mängder av vetenskapliga publikationer och framsteg kvarstår frågan om hur sjukdomen egentligen uppstår. Först då kan vi kanske "ta fram skalpellen i stället för stora slägga".



**MARTIN GUNNARSSON**  
specialistläkare, Neurokliniken,  
Universitetssjukhuset Örebro  
martin.gunnarsson@orebroll.se



VID ALZHEIMERS SJUKDOM

# TA KONTROLL REDAN FRÅN START



Använd din  
smartphone för att  
**scanna in QR-taggen\***

eller gå till **www.aricept.se**  
för mer information

\*Ladda ned en QR-läsare till mobilen för att scanna in QR-taggen  
ovan och gå direkt till aricept.se

Aricept® (donepezil) Rx. F. N06DA02 Indikation: Symtomatisk behandling av mild till medelsvår Alzheimers sjukdom. Varningar och försiktighet: Aricept är kontraindicerat för patienter med känd överkänslighet mot donepezil, piperidinderivat eller ingående hjälpämnen. Försiktighet är påkallad vid behandling av patienter med supraventrikulära kardiella ledningsproblem, obstruktiv lungsjukdom eller svårt nedsatt leverfunktion. Dosering, styrkor: 5 eller 10 mg en gång dagligen. Aricept filmdragerad tablett 5 mg eller 10 mg: 28 st, 98 st (tryckpack Ff), 50 x 1 (endos för sjukhusbruk Ef), 100 st (burk Ff). Munsönderfallande tablett 5 mg eller 10 mg: 28 st, 98 st (blister Ff). Datum för senaste översyn av produktresumén: 2009-06-15. För mer information samt förpackningar och prisuppgifter se [www.fass.se](http://www.fass.se). Pfizer AB, [www.pfizer.se](http://www.pfizer.se)

**Aricept**  
donepezil



NEUROLOGKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

# Forskar med en fot i KLINIKEN

**I tredje försöket lyckades** Universitetssjukhuset Örebro få bifall till sin ansökan om att få erbjuda en komplett läkarutbildning. Så nu kommer årligen drygt 120 läkarstudenter att inleda sina studier på landets nyaste läkarutbildning (tidigare har Örebro samarbetat med läkarutbildningen i Linköping). Detta kommer att påverka neurologkliniken, liksom övriga kliniker, även om den mesta neurologin ligger relativt sent i utbildningen.

– För neurologins del får vi en lagom startsträcka. Tyngdpunkten inom utbildningen kommer först under termin åtta även om vi är engagerade redan tidigare, säger Björn Lindvall, verksamhetsansvarig på neurologkliniken.

Även om man är tillfreds med att få utbilda läkare – det ger ökad status till sjukhuset – så finns det även avigssidor. Uppenbart ökar åtagandet och hela kliniken påverkas, men tillskott av nya resurser som motsvarar de nya arbetsuppgifterna är inte lika självklara.

– Det återstår att se hur vi ska lösa behovet av handledare och lokaler. Det finns till exempel en fördröjning i tilldelning av statliga pengar och det är en påse pengar som ska fördelas på alla läkarutbildningar i landet. Inledningsvis får landstinget och universitetet skjuta till pengar, säger Björn Lindvall.

Men han påminner om att det finns olika sätt att förhålla sig till förändringar.

– Jag väljer att se positivt på utmaningarna. Vi ska ge studenterna en bra läkarutbildning!

## KLINISKT FORSKNINGSPERSPEKTIV

Björn Lindvall är verksamhetschef på kliniken i Örebro sedan 2004. När han kom dit var det en återkomst efter 21 år i Linköping. Under åren 1979–1983 verkade han i Örebro. Och under åren i

Linköping hade han regelbunden kontakt med kollegor i Örebro genom samarbetet mellan de båda universitetssjukhusen.

Hans forskning ligger inom området neurologiska muskelsjukdomar, en forskning han bedrivit i Linköping och sedan tog med sig till Örebro. Samarbete med kollegorna i Linköping är i hög grad levande och den dag Neurologi i Sverige besöker kliniken i Örebro ska Björn Lindvall åka till Linköping på eftermiddagen.

Han har ett tydligt kliniskt perspektiv på forskningen, något som genomsyrar hela kliniken.

– Vi ska inte bedriva grundforskning utan ha ett kliniskt perspektiv även i vår forskning. Det är i linje med vårt arbete i övrigt. Vi är för få för att kunna låta en person borra djupt inom ett smalt område. Även om vi läkare har specialområden så är det viktigt att vi kan täcka upp för varandra vid behov, säger Björn Lindvall.

Han var väl medveten om de attraktiva sidorna när tjänsten som verksamhetschef i Örebro blev aktuell. ”Trevlig atmosfär” och ”bra stämning” är också omdömen som flera av hans kollegor ger. Detta bidrar sannolikt till att personalsituationen på kliniken är så stabil – personalomsättningen är låg, inte minst i läkargruppen men också bland övriga yrkesgrupper. ”Här trivs man och jobbar kvar till pensionen”, som en av hans medarbetare sade.

Det kliniska perspektivet på forskning genomsyrar all verksamhet på neurologkliniken på Universitetssjukhuset Örebro och kliniken är uppskattad bland blivande läkare och specialitetsläkare. Detta kommer nu att förstärkas när landets senaste läkarutbildning drar igång på sjukhuset. För Neurologiklinikens del innebär det ett ökat åtagande men verksamhetschefen Björn Lindvall väljer att se det som en positiv utmaning:  
– Vi ska ge studenterna en bra utbildning, säger han.







#### NEUROLOGKLINIKEN, UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO

- På neurologkliniken vid Universitetssjukhuset Örebro arbetar 14 läkare, varav 3 ST-läkare.
- Kliniken har en stadig kö av andra läkare som randutbildar sig, så vikariesituationen och tillgången till underläkare är gynnsam, enligt verksamhetschefen Björn Lindvall.
- Framöver behövs årligen något ytterligare ST-block för att säkra tillgången till neurologspecialister eftersom flera av dagens ordinarie läkare är födda på 1950-talet och uppnår pensionsåldern under det pågående decenniet.
- På neurofysiologiska avdelningen arbetar tre läkare (2,3 tjänster) och på sömnenheten en läkare. Övrig personal består av cirka 75 personer, varav 30 sjuksköterskor.
- Den akutneurologiska avdelningen har 25 vårdplatser, varav 16–17 är belagda av patienter med stroke.
- Rehabpatienter vårdas på avdelning 82, Vårdenheten för reumatologi och rehabilitering. Strokerehab har där tillgång till 16 platser.



Björn Lindvalls ambition är att det ska vara högt i tak och att man fritt kan uttrycka sina åsikter utan risk för repressalier. Och det finns en prestigelöshet, en tillåtande attityd där överläkarna inte heller drar sig för att fråga de yngre. Här behöver man helt enkelt inte vara rädd att förlora ansiktet.

Trivseln på arbetsplatsen bekräftas av Peter Appelros, strokeansvarig på kliniken. Han började sin karriär i Örebro under sin AT-tjänstgöring för drygt 30 år sedan. Men inte inom neurologin.

– Jag började jobba inom geriatriken och hade det inte varit för att strokevården organiserades om till neurologin hade jag nog fortsatt inom geriatriken – för där trivdes jag också, säger han.

Under sina år i sjukvården har Peter Appelros sett stora förändringar. Resurserna till strokevård har minskat men det har skett i takt med att vårdtiderna har förkortats kraftigt.

– För patienter med längst rehabilitering har vårdtiden halverats på 20 år. Även vårdtiden för akut stroke har minskat om än inte lika mycket, säger han.

Eftersom stroke är en åldersjukdom med ökande risk med ökande ålder beräknas antalet patienter i Sverige att öka stadigt i takt med att medellivslängden ökar. Enligt prognoser kommer antalet fall av stroke att öka med 40 procent fram till 2050.

– Detta ställer höga krav på landstingen framöver, konstaterar Peter Appelros.

Situationen för äldre patienter bekymrar honom. Med Ädelreformen 1992 trodde sig kommunerna spara mycket pengar för att tankarna bakom reformen var att det fanns många äldre som inte behövde den vård som landstingen erbjöd. I stället skulle kommunerna ta över ansvaret och samtidigt minska "övervården" genom att ta bort "onödiga" medicinska insatser – tanken var att spara pengar.

– Men i verkligheten visade det sig att reformen byggde på felaktiga premisser. Patienterna var mer sjuka än vad de an-

svariga föreställt sig. Nu kommer verkligheten ikapp och inom kommunerna pågår nu en nödvändig upprustning av det medicinska kunnandet. Pendeln håller på att slå tillbaka, säger han.

### MINSKAD ÅTERFALLSSTROKE

Man ser redan tecken på att den åldrande befolkningen leder till ett ökande antal av patienter som får sin första stroke. Men samtidigt tycks andelen återfallsstroke minska något. Det kan finnas flera förklaringar till denna förändring, som dock är liten än så länge.

– Ökad och bättre kontroll av blodtryck och kolesterol är nog en del av förklaringen, liksom en sundare livsstil med omläggning av kost och ökad motion. Däremot tycks inte bättre rehabilitering ha bidragit. Vi ser också att per-

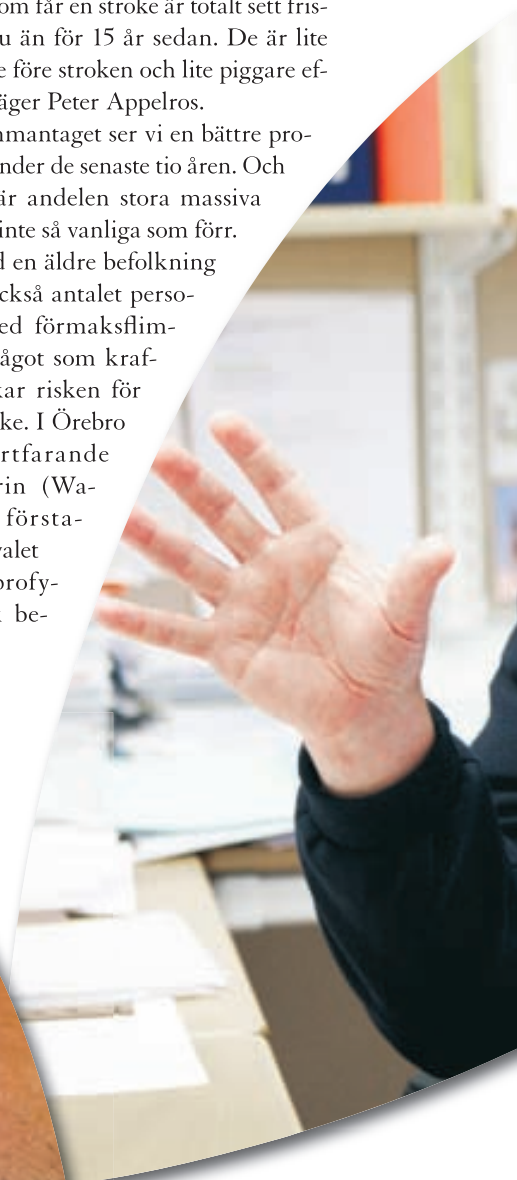
soner som får en stroke är totalt sett friskare nu än för 15 år sedan. De är lite piggare före stroken och lite piggare efteråt, säger Peter Appelros.

Sammantaget ser vi en bättre profylax under de senaste tio åren. Och i dag är andelen stora massiva stroke inte så vanliga som förr.

Med en äldre befolkning ökar också antalet personer med förmaksflimmer, något som kraftigt ökar risken för en stroke. I Örebro är fortfarande warfarin (Waran) förstahandsvalet som profylaktisk be-



Martin Gunnarsson



Björn Lindvall

handling. Men nya orala koagulationshämmare kan bli värdefulla komplement.

En mindre del av alla med en akut stroke kan komma ifråga för trombolyt. Men för dem är tidsaspekten central – ju fortare trombolyt kan inledas desto större chans för ett lindrigt sjukdomsförlopp. I Örebro har man ändrat rutinen så att dessa patienter tas direkt till





*"Man ser redan tecken på att den åldrande befolkningen leder till ett ökande antal av patienter som får sin första stroke."*







Peter Appelros

röntgen i stället för via akuten. Neurologens bakjour tar sig också till röntgen så att trombolyt kan inledas snabbare när det är aktuellt.

Denna förändring har nyligen genomförts, men Peter Appelros säger att man förbereder sig för nästa steg där patienten direkt tas till avdelningen om de inte kan komma ifråga för trombolyt.

En del patienter där trombolyt är kontraindicerat eller där trombolyt inte varit framgångsrik fullt ut kommer kanske i framtiden att behandlas med trombektomi, det vill säga att man med kateter går in till blodproppen och drar ut den. Men det förutsätter fler läkare som behärskar tekniken.

– Metoden är lovande och håller den kan den mycket väl bli förstahandsmetod för en del patienter. Inte minst värdefullt är att tidsspännet från symtombut debiter blir längre. För trombolyt gäller inledd behandling senast 4,5 timmar efter att symtomen debiterat. Med trombektomi pratar vi om ett större tidsfönster. Även om ingreppet inte är riskfritt uppväger antalet räddade liv klart riskerna för svåra komplikationer, säger Peter Appelros.

Det betyder att trombektomi kan bli aktuellt för en del patienter som somnat symtomfria på kvällen men som vaknar med strokesymtom.

Dessa har oftast överskridit 4,5-timmarskravet för trombolyt.

#### KRAFTIGT MINSKADE VÅRDPLATSER

Den akutneurologiska avdelningen, avdelning 96, har 25 platser, som till störst andel (16–17 platser) upptas av strokepatienter.

Resterande platser finns för patienter med epilepsi, akuta MS-skov, tumörer och svår ALS. Medicinskt ansvarig för verksamheten är Anders Nilsson.

År 1982

fanns 60 vårdplatser utöver de för strokepatienter. I dag finns 25 platser inklusive stroke. Medelvårdtiden för 30 år sedan var tre till fyra veckor och nu den 6–7 dygn.

– Detta är ett stålbad vi gått genom. Visserligen fanns det nog lite luft i organisationen då, men nu har pendeln slagit för långt åt andra hållet. Den stora utmaningen är att

få antalet platser att räcka till för patienternas behov. Nästan alla, kanske 95 procent, kommer hit från akuten och få läggs in direkt här, säger Anders Nilsson.

Parkinsonpatienter är en grupp som kommit i kläm under denna stora neddragning av vårdtid på sjukhuset, påpekar han. Tidigare kunde de läggas in för kontroller i tre, fyra dagar – i dag erbjuds de kanske en halvtimmes besök hos en doktor i stället.

För att öka kvaliteten på övervakning av akut insjuknade strokepatienter och andra patienter med stort övervakningsbehov har man inrättat en intermediär avdelning som har tre patientplatser med permanent övervakning.

Utflyttningen av rehabiliteringen från neurokliniken skedde innan Björn Lindvall blev chef i Örebro. Han tycker inte att dagens organisering är optimal



Anders Nilsson



Agneta Åkerberg

utan såg gärna att man hade en rehab-avdelning inom den egna kliniken.

– Det finns dessutom evidens för att en sammanhållen strokeenhet ger bäst resultat, säger han.

På Anders Nilssons önskelista står en avdelning med 10–12 platser för veckovård och där man kan utreda och vårda patienter med till exempel epilepsi och Parkinsons sjukdom.

En grupp patienter som ofta blir styvmoderligt bemötta är de med så kallade funktionella tillstånd. Deras symtom och besvär är påtagliga men sjukvården har inte lyckats hitta någon organisk förklaring till symtomen. Patienterna riskerar därför att bli bollade runt mellan psykiatri och neurologi utan att få lindring.

– Vi har ett val: antingen knuffar vi bort dessa

patienter eller så välkomnar vi dem. Vi har valt det senare. Vi försöker erbjuda information, träning och sätta delmål för framsteg, hjälpa patienten att hantera sitt tillstånd. Det här synsättet är vi i Örebro ensamma om att erbjuda, säger Anders Nilsson.

Om man inte gör något riskerar man att tillståndet förvärras, ”fryser”, med ökat mänskligt lidande och risk för fortsatta turer inom vården.

### ENKLARE BEHANDLING SOM MÅL

Agneta Åkerberg är forsknings- och strokesjuk-sköterska på kliniken.

En av de studier hon arbetar med är Engage där ett nytt läkemedel, edoxaban, ställs mot warfarin i en fas III-stu-

die. Edoxaban är en faktor Xa-hämmare i tablettform. Frågan är om edoxaban är lika bra på att förhindra stroke hos patienter med förmaksflimmer som warfarin utan ökade risker för patienten.



Kathe Dahlblom



Lars Johan Liedholm

Alla patienter är inkluderade och nu pågår uppföljande besök där deltagande patienter regelbundet (minst en gång i månaden) kommer till Agneta Åkerberg, som naturligtvis inte vet om hennes patienter slumpats till warfarin eller edoxaban.

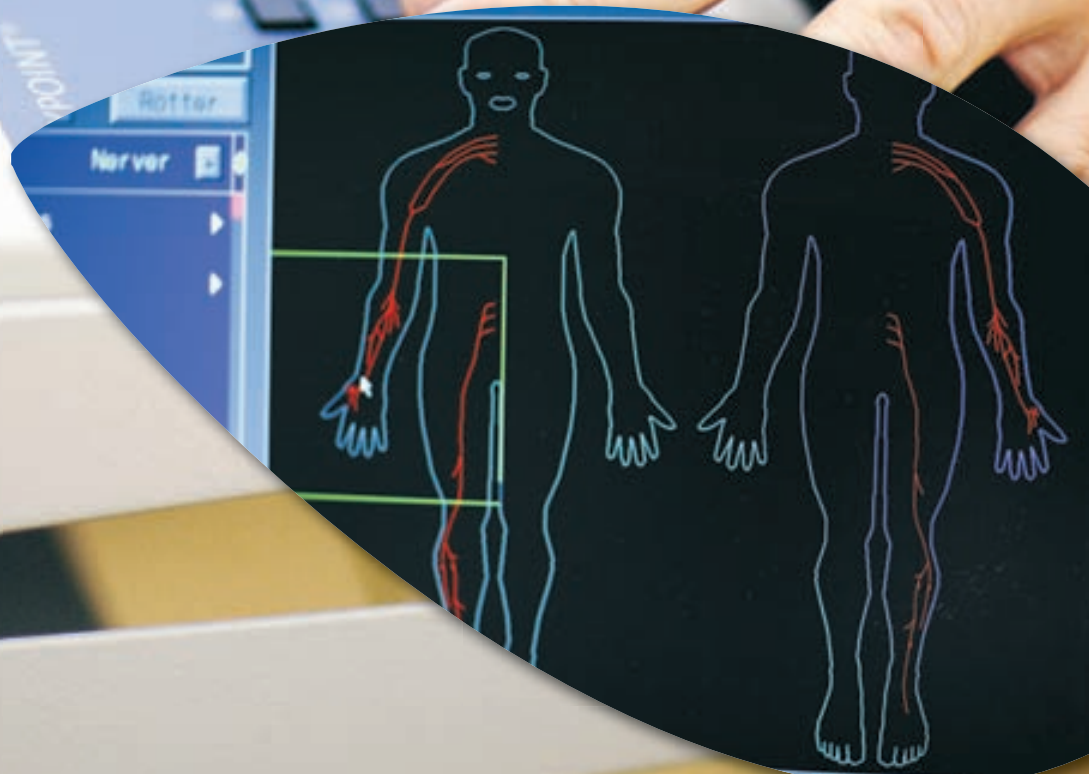
– Förhoppningsvis blir behandlingen enklare i framtiden om patienterna kan få de nya läkemedlen i stället för warfarin, säger hon.

En annan studie där Agneta Åkerberg är engagerad i är HARPS 2 där effekt och säkerhet i behandling av dagtrötthet vid Parkinsons sjukdom stude-





Karin Gunnarsson



ras. Det är en placebokontrollerad studie av substansen BF2.649 (pitolisant, i USA tiprolisant). Effekten utvärderas i en inledande tolv veckor lång dubbelblind period medan mer långsiktiga effekt- och säkerhetsfrågor följs under en nio månader lång period där alla får aktivt läkemedel.

– Sedan avslutas studien med en vecka utan läkemedel för att ta reda på vad som händer när man sätter ut det, säger Agneta Åkerberg.

### MED EN FOT I KLINIKEN

Att Örebro är landets senaste universitetssjukhus innebär att man inte tyngs av sekellånga traditioner. I stället får man skapa något eget – som när man ska skapa den nya läkarutbildningen. Forskningsmässigt skiljer man ut sig från de gamla läro- och forskningssätena i Stockholm, Göteborg, Uppsala och Lund.

– Vi står med en fot i länssjukhusets verksamhet och det kliniska perspektivet är starkt. När verksamheten på kliniken får större inslag av utbildning och forskning bygger vi vidare från den grunden, säger Martin Gunnarsson, som är engagerad i läkarutbildningen och forskningen i Örebro.

En del av sin tjänst ägnar han åt att skapa neurologiskt innehåll i utbildningen.

Kliniken är uppskattad av blivande läkare och specialistläkare. Det framgår bland annat av den senaste SPUR-inspektionen (en kvalitetsgranskning i regi av Svenska läkaresällskapet och Sveriges läkarförbund). Man har erfarna handledare och sjukhusets AT- och ST-kurser är eftertraktade sedan tidigare.

I sin kliniska verksamhet och forskning har Martin Gunnarsson ett fokus mot MS. Och i sin forskning undersöker han verktyg som kan användas för att

bättre följa sjukdomsförloppet hos patienterna.

– Vi hoppas att tidigare kunna fånga upp en försämring och därmed förändra vår vård. Och vi vill bli bättre på att skatta förändringarna korrekt. Magnetkameran är ett värdefullt redskap och vi tittar på om nya MR-tekniker kan användas i kliniken. Vi undersöker också ämnen i ryggmärgsvätska för att se om det kan ge information om sjukdomsförloppet. I framtiden vore det ideala förstås om det räckte med ett vanligt blodprov, men det ligger långt fram än så länge, säger Martin Gunnarsson.



STEN ERIK JENSEN  
medicinjournalist

*”Vi står med en fot i länssjukhusets verksamhet och det kliniska perspektivet är starkt.”*





# Ett nytt perspektiv på livet med multipel skleros (MS)

- 52% reduktion av skovfrekvens (ARR), jämfört med interferon beta 1-a i.m, i en 1-årig studie <sup>1, 4</sup>
- Signifikant mer effektiv jämfört med placebo i en 2-årig studie <sup>2, 4</sup>
- En välstuderad säkerhets- och tolerabilitetsprofil <sup>1, 2</sup>
- Verkningsmekanism som reversibelt håller kvar lymfocyterna i lymfknutorna <sup>3</sup>



GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, hårda kapslar, tillhör läkemedelsgrupp ATC-kod L04AA27, Rx. **Indikation:**

Sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros för följande vuxna patientgrupper: Patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon eller patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av GILENYA är 0,5 mg kapsel peroralt en gång om dagen.

Behandling med GILENYA ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling vid multipel skleros. **Varning/försiktighet:**

Patientens hjärtfrekvens och blodtryck ska övervakas under minst 6 timmar för tecken och symtom på bradykardi efter den första dosen (eller när den sista dosen har getts för mer än två veckor sedan). Kontrollera blodstatus och perifera lymfocyter innan och under behandling. Fullständig oftalmologisk undersökning ska göras tre-fyra månader efter behandlingsstart, p.g.a. risk för makula ödem. Leverfunktionstest ska göras innan behandlingsstart och följas upp under behandlingen. Särskilda rekommendationer gäller beträffande vaccinering av patienter eller särskilda riskgrupper. Patienter som inte har haft vattkoppor eller vaccinerats mot varicella-zoster (VZV), ska testas för antikroppar mot VZV innan behandling. Vid allvarliga infektioner ska uppskov med behandlingen övervägas. Kvinnor i fertil ålder ska uppvisa negativt graviditetstest och använda effektiv preventivmetod, ej heller amma under pågående GILENYA-behandling och minst två månader efter avslutad behandling. Samtidig behandling med immunosuppressiva medel och antiarytmika klass IA eller III ska undvikas. För mer detaljerad information se produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se). **Förpackningar:** GILENYA 0,5 mg, 7 och 28 förpackning. **Läkemedelsförmån och pris:** (F) se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Produktresumé uppdaterad:** GILENYA 2011-04-28, [www.fass.se](http://www.fass.se).

#### Referenser:

1. TRANSFORMS. En ettårig, randomiserad, dubbelblind, dubbeldymmystudie med aktiv kontroll (interferon beta-1a i.m.). Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402-415. 2. FREEDOMS. En tvåårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 1 272 personer med RRMS. Patienterna fick antingen daglig dos Gilenya 0,5 mg eller placebo. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:387-401. 3. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* 2007;115:84-105. 4. Produktresumé 2011-04-28.



Novartis Sverige AB  
Box 1150, 183 11 TÄBY

SE1105005305



Många poliopatienter utvecklar ökade eller nya symtom flera decennier efter den akuta infektionen, ett tillstånd som fått namnet postpoliosyndrom, PPS. I flera studier har en inflammatorisk process påvisats i samband med PPS. Vid Danderyds sjukhus har därför professor Kristian Borg och hans forskargrupp undersökt om Ivlg-behandling kan komplettera den grundläggande fysioterapibehandlingen. De har funnit en grupp patienter som kan få förbättrad funktion, aktivitet och livskvalitet av Ivlg-behandling. Här skriver Kristian Borg om immunologiska aspekter på PPS.

# Ivlg-behandling kan hjälpa vid POSTPOLIOSYNDROM

**Resttillstånd efter polio**, paralytisk poliomyelit, är sannolikt den vanligaste diagnosen, förutom stroke, vid slappa pareser. Det uppskattas att så många som 20 miljoner personer globalt har resttillstånd efter polio. De stora vaccinationsprogrammen, som genomfördes i bland annat Sverige på 1950-talet, minskade den akuta polion radikalt och den upphörde i princip i utvecklade länder.

Mot bakgrund av detta bör således de patienter som vi ser på neurologmottagningar eller poliomottagningar i Sverige i dag vara i åldern 55 år och uppåt. Det har beräknats att hälften av de inhemska poliopatienterna som uppgår till 15–20 000 är under 65 år och hälften över. Detta innebär också att hälften av patienterna är i arbete vilket överensstämmer väl med den kliniska erfarenheten.

En samlad erfarenhet i västvärlden i dag är att antalet unga patienter med resttillstånd efter polio ökar och utgör en fjärdedel till en tredjedel av patienterna på en poliomottagning. Detta beroende på en ökad andel invandrare eller adoptivbarn som fått polio under senare år i hemländer där poliovaccinationerna genomförts betydligt senare.

Den akuta polion, som är en virusinfektion, drabbar framhornscellerna vilket leder till en perifer pares det vill säga en slapp pares med bortfall av eller svaga reflexer i extremitetsmuskulatur och även påverkan på bulbära muskler. Känslan är helt intakt.

Påverkan på andningsmuskulatur kan leda till andningsinsufficiens med i svåra fall behov av respirator. Den dödlighet som förelåg i de svåraste fallen berodde antingen på andningsmuskelpares eller på hypotalamiska skador.

## POSTPOLIOSYNDROM OCH DIAGNOS

Det finns således en stor variation av neurologiskt bortfall och funktionsinskränkning beroende på den initiala infektionens utbredning och svårighetsgrad. Sjukvårdspersonal liksom patienterna själva har trots att det neurologiska bortfallet skulle vara konstant under patienternas resterande livstid och att en eventuell försämring skulle bero på åldersförändringar eller andra konkurrerande orsaker.

Många poliopatienter utvecklar dock ökade eller nya symtom decennier efter den akuta infektionen, ett tillstånd som har kommit att kallas postpoliosyndrom (PPS)<sup>1</sup>.

Det hävdas ofta att PPS först beskrevs på andra halvan av 1900-talet. Faktum är att den första gången en PPS-patient beskrevs i litteraturen var redan 1875 av Raymond och Charcot. Den senare beskrev för övrigt de flesta i dag kända neurologiska tillstånd.

Under 1900-talet publicerades flera studier som beskrev PPS ur olika kliniska synvinklar. Uppmärksamheten ökade och kom att riktas mot PPS efter två konferenser i Warm Springs i USA under 1980-talet vilket ledde till att kliniska kriterier för PPS utvecklades som med vissa modifieringar ligger till grund för den definition som presenterades av den amerikanska välgörenhetsorganisationen March of Dimes 2001 och som är den mest använda i dag.

För att ställa PPS-diagnos enligt March of Dimes ska patienten uppvisa kliniska och neurofysiologiska fynd, slapp pares respektive kroniska neurogena förändringar, som är förenliga med genomgången polio. Det ska föreligga en fullständig eller ofullständig neurologisk och funktionell restitution och därefter en stabil period på minst 15 år. Därefter ska en långsam eller plötslig debut av progredierande muskelsvaghet och nedfatt muskulär uthållighet (fatigue) ske.





Det senare med eller utan generaliserad fatigue, muskelatrofi och/eller smärta i led eller muskel. Besvären ska ha en varaktighet på mer än ett år och ska inte kunna förklaras av annan medicinsk orsak. Med tanke på patienternas ålder och de allmänna besvären med till exempel trötthet och uttröttbarhet och mer specifika neurologiska symtom krävs ofta en relativt omfattande utredning.

Hos cirka en tredjedel av patienterna föreligger ökade besvär med andningen vilket kräver en andningsfysiologisk utredning och i vissa fall kan ventilatorbehandling vara indicerad.

#### ETT NEUROFYSIOLOGISKT FENOMEN?

Polion ger en skada eller förlust av framhornsceller vilket leder till förlust av motoriska enheter (motorneuronet och dess muskelfibrer). Den relativt snabba kliniska restitution som sker i akutfasen efter polio beror på reinnervation genom "kollateral sprouting".

Bakgrunden till PPS, åtminstone det progredierande motoriska bortfallet, är en pågående denervation som till en början kompenseras av reinnervation, vilket leder till en ökning av den motoriska enhetens area det vill säga motorneuronet försörjer ett ökat antal muskelfibrer. Denervationen kan, när den motoriska enheten blivit för stor, inte kompenseras vilket leder till förlust av motoriska enheter och därmed ökad muskelsvaghet.

Kunskapen om patofysiologin till PPS har ökat snabbt men det är fortfarande oklart vad som ligger bakom den pågående denervationen. Bland annat har en ökad belastning på kvarvarande motoriska enheter föreslagits och ett överutnyttjande diskuteras. Av intresse är att fundera på om PPS kan förklaras av ålder och de sjukdomar som följer av ålder. Vi förlorar normalt motoriska enheter med åldern och även friska blir i hög ålder svaga när reinnervation inte längre kan kompensera för bortfallet.

Det har dock konstaterats att riskfaktorn för att utveckla PPS inte är ålder, utan tiden sedan patienten hade den akuta polion. Att PPS är en klinisk entitet, det vill säga inte beror på ålder eller samsjuklighet, stöds av fynd från en proteomikstudie där ett för PPS specifikt uttryck med tre förändrade protei-

ner har kunnat påvisas i cerebrospinalvätska (CSF)<sup>2</sup>. Det är dock viktigt att konstatera att PPS-patienter kan, som alla andra, få komplicerande sjukdomar vilket ger anledning till att en allmän utredning bör göras innan diagnosen ställs (jämför med de diagnostiska kriterierna ovan).

**"Många poliopatienter utvecklar ökade eller nya symtom decennier efter den akuta infektionen, ett tillstånd som har kommit att kallas postpoliosyndrom."**

#### IMMUNOLOGI ELLER VIRUS?

Akut polio är, som tidigare nämnts, en virussjukdom och inflammatoriska infiltrat har påvisats i CNS det vill säga hjärna och ryggmärg, i perifer nerv och i muskel. En pågående inflammatorisk process har påvisats även vid PPS i flera studier under de senaste åren. En ökad förekomst av de proinflammatoriska cytokinerna TNF-alfa och IFN-gamma i CSF har redovisats från två forskargrupper, vilket talar för en pågående inflammatorisk process i CNS hos patienter med PPS<sup>3,4</sup>.

Cytokinstegring har även rapporterats i perifert blod<sup>5</sup> och en stark korrelation mellan cytokinnivåer i CSF och perifert blod föreligger. En pågående inflammatorisk process hos PPS-patienter stöds även av resultaten från proteomikstudien<sup>2</sup> där de förändrade proteinerna som förelåg i CSF var involverade i neuroinflammation och apoptos. Att en aktiv inflammatorisk process föreligger stöds även av höga antikroppstitrar mot poliovirus som vi kunnat påvisa och förhöjda nivåer av regulatoriska T-celler<sup>6</sup> och myeloperoxidas i leukocyter<sup>7</sup>.

Mot denna bakgrund kan man således dra slutsatsen att det föreligger en inflammatorisk process vid PPS. De centrala frågorna är varför det föreligger en inflammation, om den är kopplad till PPS-utvecklingen och om den är åtkomlig för terapi. I dag är svaren på de två första frågorna oklara och svaret på om inflammationen är åtkomlig för terapi ja.

Man kan tänka sig flera olika anledningar till en aktiv inflammatorisk process vid PPS. Dels har en persisterande poliovirusinfektion diskuterats och dels föreligger en pågående denervation som skulle kunna "driva" inflammationen. Motstridiga uppgifter föreligger i litteraturen om en persisterande virusinfek-

tion föreligger. Med förfinad metodik har nyligen kompletta poliovirusgenom påvisats hos patienter med tidigare genomgången polio och möjligheten av antiviralterapi har diskuterats<sup>8</sup>.

#### KOPPLING INFLAMMATION/PPS?

Immunmodulerande behandling med intravenöst immunglobulin (IvIg) ger en minskning av cytokinnivåerna till i stort sett normala nivåer med en motsvarande klinisk förbättring med ökad muskelstyrka, förbättrad livskvalitet för allmän hälsa och vitalitet, ökad fysisk aktivitet och minskad smärta<sup>4,9,10</sup>. I en större italiensk randomiserad kontrollerad studie som ännu inte är publicerad, men som har presenterats på konferenser under det senaste året, sågs en förbättring av livskvaliteten efter IvIg-behandling<sup>11</sup>.

Den inflammatoriska processens koppling till utvecklingen av PPS är också oklar. I nuläget har vi inte kunnat identifiera någon molekylär markör som korrelerar med PPS kliniska förlopp. IvIg reglerar ner inflammationen och har en klinisk effekt vilket talar för att den inflammatoriska processen, åtminstone till en del, är en anledning till de symtom som ses hos PPS-patienterna.

Det är av största vikt att kunskapen inom detta område ökas, och att man om möjligt kan koppla dessa fynd till utveckling av PPS, då det kan innebära potentiella framtida behandlingsmöjligheter och därmed funktionsförbättring för PPS-patienterna.



## EN ÖPPEN KLINISK STUDIE

Bakgrunden till IvIg-effekten är oklar. Man skulle förvänta sig en effekt som överensstämmer med IvIg:s farmakokinetik men i uppföljningsstudier har det visat sig att sänkningen av cytokiner och den kliniska effekten kvarstår cirka ett år efter behandlingen. Varaktigheten av effekten är således betydligt längre än vid andra hematologiska och neurologiska sjukdomar som behandlas med IvIg. Detta innebär att en behandling med IvIg vid PPS ska ske med ett års intervall.

I de studier som hittills genomförts har man tittat på gruppresultat. Den kliniska erfarenheten från de tre forskargrupper som genomfört IvIg-behandling är att vissa patienter får en mycket god effekt, en del får viss effekt och vissa patienter får överhuvudtaget ingen effekt av behandlingen. Vi har i den öppna kliniska studien kunnat identifiera tre olika grupper av patienter beroende på hur de reagerar på IvIg-behandlingen: responders, non-responders och negativa responders. Patienterna utvärderades bland annat med livskvalitetsformuläret SF-36 och det visade sig att en grupp patienter hamnade lågt vad beträffar livskvalitet för vitalitet och smärta.

Denna respondergrupp hade en god effekt av behandlingen medan de patienter som uppskattade sin livskvalitet beträffande vitalitet och smärta som hög blev försämrade av behandlingen, det vill säga var negativa responders. Båda grupperna var tillbaka till utgångsläget vid utvärdering efter ett år. En tredje grupp, non-responders, som låg mellan de två tidigare grupperna hade inte någon effekt av behandlingen.

De patienter som har en god effekt av behandlingen har samma goda effekt vid upprepade behandlingstillfällen vilket talar för att dessa patienter tillhör gruppen responders.

För närvarande pågår en närmare analys av molekylära parametrar i dessa grupper och förhoppningsvis kan en biokemisk markör för PPS identifieras som även kan användas för att monitorera effekten av behandlingen. Målet är att på klinisk och molekylär nivå kunna identifiera PPS-patienter som kommer att ha nytta av IvIg-behandlingen och samtidigt undvika att ge en onödig och

dyr behandling till patienter som inte har någon nytta av den.

## IVIG-BEHANDLINGEN VID PPS?

Den grundläggande behandlingen vid PPS är fysioterapi, med inriktning bland annat på att kompensera för den förlust av kontraktill vävnad som sker genom den pågående denervationen. Det leder till funktionsförbättring, men även undvikande av försämring, och därigenom även förutsättningar för ökad aktivitet och livskvalitet.

Pareserna är asymmetriskt distribuerade och av olika grad vilket kan innebära att såväl inaktivitet som överutnyttjande kan uppträda hos en och samma patient. En översikt av lämpliga träningsformer finns i FYSS<sup>12</sup>. IvIg-behandlingen kan bli en kompletterande behandling i den subgrupp av patienter som är responders och som definieras av nyligen tillkommen smärta och muskelfatigue. I denna grupp är sannolikt IvIg-behandlingen mer effektiv än fysioterapi vad gäller förbättring av funktion, aktivitet och framförallt livskvalitet.

I en aktuell studie har vi kombinerat IvIg-behandling med träning och endast funnit marginella effekter av kombinationen på gruppnivå. Här återstår nu att selektera och att endast träna gruppen av responders för att om möjligt kunna potentiera effekten av IvIg-behandling.



**KRISTIAN BORG**  
professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska institutet och Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken Stockholm, Danderyds sjukhus  
kristian.borg@ki.se

## REFERENSER

1. Gonzalez G, Olsson T, Borg K, Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of the postpolio syndrome *Lancet Neurology* 2010 Jun; 9(6):634-42.

2. Gonzalez H, Ottervald J, Nilsson KC, Sjögren N, Miliotis T, Von Bahr H, Khademi M, Eriksson B, Kjellström S, Vegvari A, Harris R, Marko-Varga G, Borg K, Nilsson J, Laurell T, Olsson T, Franzén B. Identification of novel candidate protein biomarker for the post-polio syndrome – implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation. *J Proteomics*. 2009 Jan 30;71(6):670-81. Epub 2008 Dec 3.

3. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Wallström E, Borg K, Olsson T. Prior polio-myelitis – evidence of cytokine production in the central nervous system. *J Neurol. Sci*. 2002 dec 15;205(1):9-13.

4. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio patients treated with intravenous immunoglobulin: a double blind randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol*. 2007. Jan;14 (1):60-5.

5. Fordyce CB, Gagne D, Jalili F, Alatab S, Arnold DL, De Costa D, Sawoszczuk S, Bodner C, Shapiro S, Collet JP, Robinson A, Le Cruguel JP, Lapierre Y, Bar-Or A, Trojan DA. Elevated serum inflammatory markers in postpoliomyelitic syndrome. *Neurol Sci*. 2008 Aug 15;271(1-2):80-6.

6. Wahid R. Regulatory T cells as a biomarker of post-polio syndrome. <http://www.post-polio.org/edu/pphnews/PPH24-2p1-5.pdf> Accessed oct 25 2011.

7. Movitz C, Bergström T, Borg K, Hellstrand K, Lycke E, Lycke J. Leukocyte myeloperoxidase and pathogenesis of the post-polio syndrome. *Scand J Infect Dis*. 2010;42:958-960.

8. Toniolo A, Baj J, Maccari G, Bertolasi L, Monaco S. Persisting non-infectious genome fragments of poliovirus in PPS patients. *Post-Polio Health* 2010;26(2):6

9. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjöberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):493-500.

10. Werhagen L, Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin on pain in patients with post-polio syndrome. *J Rehab Med*, 2011;43(11):1038-1040.

11. Bertolasi L. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Rehab Med* 2011; Suppl 49:33.

12. Willén C, Gimby G. Restillstånd efter polio. FYSS – fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling i (red Ståhle A, Henriksson J, Tranquist J, Ek-bom M) Statens Folkhälsoinstitut rapport 2003;44:323-334 och [www.fyss.se](http://www.fyss.se).

## KEPPRA® (levetiracetam Rx)

**Indikation:** Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi. Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

**Dosering:** Monoterapi för vuxna och ungdomar från 16 år. Den rekommenderade startdosen är 250 mg två gånger dagligen vilket bör ökas till en initial terapeutisk dos om 500 mg två gånger dagligen efter två veckors behandling. Dosen kan ytterligare ökas med 250 mg två gånger dagligen varannan vecka beroende på klinisk respons. Den maximala dosen är 1500 mg två gånger dagligen. Tilläggsbehandling för vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer. Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan insättas från första behandlingsdagen. Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med öknings- och minskningar om 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

**Varningar och försiktighet:** Avslutande av behandling – I överensstämmelse med aktuell klinisk praxis rekommenderas att när behandling med Keppra ska avbrytas bör detta ske gradvis. **Nedsatt njurfunktion** – Administrering av Keppra till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen. **Självvmord** – Självvmord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebo-kontrollerade studier med antiepileptika har visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd. **Pediatrik population** – Keppra tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn yngre än 6 månader. Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn. Effekt och säkerhet med levetiracetam har inte utvärderats genomgripande för spädbarn med epilepsi yngre än 1 år. Endast 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

**Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne.

### Förpackning, pris och förmåner:

Filmdragerad tablett 250 mg 50 styck blister, 419:50, Förmån (F), 100 styck blister, 791:50, F, Filmdragerad tablett 500 mg, 100 styck blister, 1276:50, F, 2 x 100 styck blister, 2505:–, F, Filmdragerad tablett 750 mg 100 styck blister, 1879:–, F, Filmdragerad tablett 1 000 mg, 100 styck blister, 2474:–, F, 2 x 100 styck blister, 4901:–, F, Koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg/ml, 10 x 5 milliliter injektionsflaska, EF, Oral lösning 100 mg/ml, 300 milliliter flaska, 1476:50, F

Produktresumén uppdaterad 2010-09-01

ATC –kod N03AX14. För fullständig information [www.fass.se](http://www.fass.se)  
Marknadsförs av UCB Pharma AB,  
telefon 040-29 49 00.

## Referenser

1. Brodie MJ, et al. Neurology 2007; 68: 402-408.
2. French J. Epilepsia 2005; 46 (2): 324- 326.
3. Keppra® SPC 2010-09-01
4. Patsalos N. Pharmacology & Therapeutics 2000; 85: 77-85.



**UCB Pharma AB**  
Stureplan 4C, 4:e våningen  
SE-114 35 Stockholm  
Tel: 040 29 49 00  
[www.ucb.com](http://www.ucb.com)



# Varsågod!

Här kommer tre goda skäl till att från och med idag förskriva Keppra® som förstahands monoterapi till dina epilepsipatienter över 16 år:

## Effekt i monoterapi från dag 1<sup>(1,2)</sup>

Keppra® är bevisat lika effektivt som CBZ-CR som monoterapibehandling hos nydiagnostiserade patienter (≥16 år) med partiell epilepsi.<sup>(1)</sup> Du kan dessutom snabbt titrera upp till effektiv dos, vilket möjliggör anfallsfrihet från första behandlingsdagen.<sup>(2)</sup>

## God tolerabilitet och liten risk för interaktioner<sup>(1,3,4)</sup>

Keppra® ger färre biverkningar och avhopp jämfört med CBZ-CR.<sup>(1)</sup> Det finns dessutom inga kliniskt kända signifikanta interaktioner med andra läkemedel eller preventivmedel.<sup>(3, 4)</sup>

## Välj själv administrationsform<sup>(3)</sup>

Keppra® finns som tabletter, oral lösning och koncentrat till infusionsvätska – samtliga bioekvivalenta, vilket gör det enkelt att byta beredningsform vid behov.

**Keppra®**  
Levetiracetam

A way of life™





*Landsting och regioner i samarbete*

# NATIONELL KAMPANJ OM STROKE SKA RÄDDA LIV

Om mungipan hänger snett, kraften i arm/ben försvinner eller om talet stakar sig eller är sluddrigt – ring omedelbart 112. Det är budskapet i AKUT-testet som landstingen och regionerna förmedlar i Nationella strokekampanjen.

**Kampanjen ska få allmänheten att känna igen symtomen vid stroke och larma direkt.** Syftet är att fler ska överleva stroke med minimal funktionsnedsättning. Kampanjen startade den 7 oktober 2011 och ska pågå under tre år.

Kampanjen vänder sig till människor i åldrarna 18–79 år för att de ska lära sig känna igen symtomen hos sig själva eller personer i sin närhet som får stroke och larma 112 omedelbart. Det kan vara en arbetskamrat, en undersköterska på ett äldreboende eller en sambo som blir livräddare tack vare sin nyvunna kunskap.

Kampanjen bygger på Socialstyrelsens nationella riktlinjer om strokesjukvård från 2009, som rekommenderar en förstärkt informationssatsning om stroke till allmänheten.

## VETENSKAPLIG UPPFÖLJNING

I projektet ingår också strokeexperter och medicinska rådgivare som granskat budskapen och som ska följa upp kampanjens resultat med hjälp av noggranna mätningar. Ett av de viktigaste målen med kampanjen är att förkorta tiden från symtom till alarm.

– Vi följer upp resultaten av kampanjen vetenskapligt. Genom att göra kännedomsmätningar under kampanjens gång kan vi mäta hur kunskapen om strokesymtomen ökar hos befolkningen. Genom nationella kvalitetsregister räknar vi också med att kunna se om tiden från symtomdebut till larm förkortas, berättar professor Lars Rosengren – en av ledamöterna i expertgruppen.

En annan del av kampanjen är förbättringsarbete i sjukvården. I varje landsting eller region finns en processledare utsedd som ansvarar för att sjukvården är väl förberedd för en ökad tillströmning av patienter.

Kampanjen genomförs i nära samarbete med Inera (Sjukvårdsrådgivningen 1177) och SOS Alarm som båda har kvalitetskrav på sitt arbete. Bland annat har SOS Alarm utvecklat den del av operatörens frågemanual som berör stroke och dess symtom.

## EN KLOK INVESTERING

Bakom kampanjen står Sveriges alla landsting och regioner som under tre år tillsammans satsar 50 miljoner kronor. Kampanjbudgeten ska ses mot samhällets insatser för strokepatienter som beräknas till närmare 19 miljarder kronor per år, enligt beräkningar i de nationella riktlinjerna.

– Landstingen och regionerna gör nu en klok, gemensam investering i människors hälsa. Genom att sprida kunskap om strokesymtomen, och vikten av att larma i tid, vet vi att vi kan rädda människor till ett bättre liv. Det är värt oerhört mycket för de enskilda människorna och för samhället i stort, säger Lena Lundgren som är ordförande i projektets styr-

## Marie kan rädda liv. Kan du?

Var 17:e minut får någon i Sverige stroke. Att få vård snabbt är livsviktigt.

Allt som krävs för att rädda liv är att du känner igen symtomen och ringer 112 direkt.



## Torsten kan rädda liv. Kan du?

Var 17:e minut får någon i Sverige stroke. Att få vård snabbt är livsviktigt.

Allt som krävs för att rädda liv är att du känner igen symtomen och ringer 112 direkt.



**HENRIK PEDERBY**  
pressansvarig,  
Nationella stroke  
kampanjen, Sveriges  
kommuner  
och landsting  
henrik.pederby@skl.se

### UPPTÄCK STROKE I TID



#### ANSIKTE

Kan personen le och visa tänderna? Om ena mun

#### KROPPSDEL ARM/BEN

Kan personen lyfta armarna och hålla kvar dem?  
Om en arm faller - ring 112!

#### UTTAL

Kan personen upprepa en enkel mening som "Det är vackert väder idag"?  
Om personen sluddrar eller inte hittar rätt ord

#### TID

Varje sekund räknas.

Gör AKUT-testet på [www.strokekampanjen.se](http://www.strokekampanjen.se)

**Tveka aldrig. Ring 112 direkt.**

Tillsammans kan vi rädda liv.

ETT INITIATIV FRÅN SVERIGES LANDSTING OCH REGIONER

### UPPTÄCK STROKE I TID



#### ANSIKTE

Kan personen le och visa tänderna? Om ena mungipan hänger - ring 112!

#### KROPPSDEL ARM/BEN

Kan personen lyfta armarna och hålla kvar dem i 10 sekunder?  
Om en arm faller - ring 112!

#### UTTAL

Kan personen upprepa en enkel mening som "Det är vackert väder idag"?  
Om personen sluddrar eller inte hittar rätt ord - ring 112!

#### TID

Varje sekund räknas.

Gör AKUT-testet på [www.strokekampanjen.se](http://www.strokekampanjen.se)

**Tveka aldrig. Ring 112 direkt.**

Tillsammans kan vi rädda liv.

ETT INITIATIV FRÅN SVERIGES LANDSTING OCH REGIONER

grupp och till vardags hälso- och sjukvårdsdirektör i Östergötland.

För att nå ut till så många som möjligt ska kampanjen synas i olika medier. En reklamfilm i TV kommer att följas upp av annonser i såväl de större morgontidningarna som i fackpress. Webbplatsen, [strokekampanjen.se](http://strokekampanjen.se), blir navet i kampanjen där man kan göra AKUT-testet och se filmer med anhöriga som berättar om hur de räddat livet på någon i sin närhet som fått stroke.

Kampanjen arbetar också via sociala medier och kommer att ha en egen sida på Facebook med nyheter, bilder och videoklipp.

## NEUROLOGIDAGEN 2011

# Framsteg leder till nya utmaningar

Framstegen inom neurologin väcker hopp hos patienter med svåra och ofta kroniska sjukdomar. Men framstegen ställer sjukvården inför nya utmaningar, där en är hur man ska prioritera mellan patientgrupper och mellan nya och gamla metoder på ett klokt sätt. Dessa frågor stod i centrum för Neurologidagen 2011 i oktober i Stockholm. En dag som även var späckad med populärvetenskapliga föreläsningar och diskussioner och samtal om hjärnans sjukdomar.

**Neurologidagen 2011** arrangerades av Dagens Medicin, Svenska Neurologiföreningen och Hjärnfonden. Dagens moderator, **Maja Florin**, inledde med att tala om läget inom neurologin. **Lars Olson**, professor i neurobiologi och ordförande för Hjärnfonden, gav sedan en introduktion i hjärnans funktion.

– Hjärnans vikt är bara ungefär två procent av kroppens, men samtidigt passerar 20 procent av blodflödet hjärnan!, sade han. Totalt har vi i storleksordningen 130 miljarder hjärnceller. Att förstå hur dessa samverkar är nyckeln till att kunna bota hjärnans sjukdomar.

– Om man studerar tio-i-topplistan över de vanligaste orsakerna till förloerade friskår (2000) är åtta av dem relaterade till hjärnan, vilket ytterligare understryker hur viktigt det är att satsa på

forskning om hjärnan, sade Lars Olson.

Han jämförde sedan forskningssatsningarna på hjärnans sjukdomar med andra sjukdomar, och menade att det fanns en obalans.

– Samhället satsar mångdubbelt mer på cancerforskning än forskning på hjärnan, samtidigt som samhällskostnaden för cancer är mycket mindre än för hjärnsjukdom. Hjärnforskningen ligger omotiverat långt efter, sade Lars Olson.

Men Lars Olson ville också peka på några av de möjligheter som finns inom dagens hjärnforskning.

– Svenska forskare har till exempel funnit genmutationer som leder till Alzheimers sjukdom, vilket i framtiden kan ge möjligheter till vaccinering. Och i framtiden kan vi hoppas på en revolutionerande utveckling av rehabilitering-



Schulz, Jägenstedt, Ohrberg

en, med förebild bland annat i Taipei.

– Vi hoppas också på proteser som kan styras från hjärnan, kanske med sensorisk återkoppling. Även utrustning som hjälper förlamade att gå finns hitom horisonten.

### NEUROLOGINS ORGANISATION

Därefter vidtog en diskussion om hur neurologin organiseras i landstingen.

Länsneurolog **Margareta Hultgren** från länsjukhuset Ryhov, Jönköping, menade att det är ett stort problem att





neurologerna på länssjukhusen inte får vara enbart neurologer utan alltför ofta till exempel hamnar i medicinklinikens jour och borde vara dubbelspecialister för att klara sitt jobb.

**Jan Lycke**, neurospecialist på Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, menade att man på de stora sjukhusen i stället blir allt mer specialiserade.

– I dag arbetar jag nästan enbart med MS och inom den specialiteten har forskningen gjort stora framsteg. En viktig komponent är att vi har förstått

*”Det är ett stort problem att neurologerna på länssjukhusen inte får vara enbart neurologer utan alltför ofta till exempel hamnar i medicinklinikens jour.”*

att det faktiskt är 40 procent fler än vi tidigare trodde som är sjuka i MS.

– Men vi har också gjort stora medicinska språng, nu kan till exempel en del av våra sjukdomar opereras och läkemedelsbehandlingen är mycket mer effektiv. Men det kostar ju, och det ger vår disciplin mer fokus från beslutsfattare, sade Jan Lycke.

Han fortsatte att berätta om framsteg som gjorts och görs inom stroke, Parkinson och MS, men återkom till att de nya behandlingarna kostar mycket



Lars Olson, professor i neurobiologi vid institutionen för neurovetenskap, Karolinska institutet, ordförande i Hjärnfonden

mer än tidigare och att det gör att prioriteringarna inom vården blir tydliga.

– Men vem får ta del av dessa framsteg?, frågade Jan Lycke retoriskt. Det beror till stor del på var man bor och om ens landsting satsar på neurologin.

– På sjukhusen finns dessutom för få neurologer, vilket bland annat kan leda till att hjärnsjukdomar upptäcks alldeles för sent. Det behövs mycket mer resurser inom neurologin för att ge alla möjlighet att få den vård de behöver.

#### PATIENTERNAS VITNESBÖRD

Tre patienter medverkade under dagen och berättade om de erfarenheter de har av hur vården fungerar.

**Malin Schulz** har haft MS i tolv år, men säger sig i dag må "oförsämrat bra".

– Jag hade tur som kom med i en studie i samband med att jag fick min di-



Margareta Hultgren, länsneurolog, Länssjukhuset Ryhov



Jan Lycke, neurosjukvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset.





Christopher Lindberg, Neuromuskulärt centrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset

agnos. Det är ju en stor fördel och gjorde att jag fick tillgång till bra medicin och vård, sa Malin Schulz. Men hur man presenterade diagnosen för mig var under all kritik. För den som får ett besked om en hjärnsjukdom är det förmodligen den värsta dagen i deras liv och det måste läkarna förstå.

– Jag lämnades ensam med beskedet och fick ingen information alls. Det borde finnas ett system för hur man får information om sjukdomen, hur vården ser ut och så vidare.

**Per Ohrberg** är 47 år och har haft diagnosen Parkinson sedan han var 35. Han håller med Malin Schulz om att informationen är undermålig även om han är nöjd med den vård han fått.

– Den första information jag fick efter diagnosen var på Apoteket där man gav mig en broschyr om Parkinson. Nio år efter min diagnos fick jag reda på att det fanns Parkinsonsteam med många specialister som jag kunde dra nytta av.

– Det borde finnas ett ”start-kit” med

information om hur behandlingen kommer att se ut, hur Försäkringskassan kommer att hantera situationen och annan info. Ungefär som när man får barn. Och familjen och andra anhöriga får heller ingen information, trots att de anhöriga kommer att vara den viktigaste vårdgivaren.

Även **Linda Jägenstedt**, som fick epilepsi efter en olycka, är efter omständigheterna nöjd med den behandling hon fått.

– Jag hade 70–80 anfall per dygn, samtidigt som jag hade fem barn hemma. Inget hjälpte och tiden bara gick. Efter drygt två år fick jag till slut en operation som gav mig livet tillbaka.

– Men hade det behövt ta så lång tid? Jag missade ju flera år av mina barns uppväxt.

#### BARN OCH NEUROLOGI

**Thomas Sejersen**, barnneurolog vid Astrid Lindgrens barnsjukhus och professor i neuropediatrik vid Karolinska

institutet, pratade om barns hjärnsjukdomar och vad skolan kan lära av neurovetenskapen för att dessa barns uppväxt ska bli så bra som möjligt.

– Ungefär 180 000 barn har någon typ av neurologiskt funktionshinder. Fyra procent av dem har ADHD och 0,5–1 procent någon slags autism och det finns många andra sjukdomar som ställer krav på skolan och vården.

Thomas Sejersen pratade vidare om vad den ”nya” neurovetenskapen kan lära oss om hur man ska behandla barn.

– Det viktigaste är att träna exekutiva funktioner som kognitiv flexibilitet, självbehärskning och arbetsminne, men även mer komplexa funktioner som problemlösning, resonering och planering.

Det finns många olika typer av träning som visat sig fungera bra. Roboemo är ett spel som är framtaget av svensken Torkel Klingberg och direkt anpassat för specialpedagogik, men även satsningar som ridning, schack, musik





Kenneth Bäck, vice ordförande NHR, Anders Svenningsson, överläkare, neurologkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Per Carlsson, professor, Prioriteringscentrum, Linköpings universitet och Lena Appelgren (KD), ordförande Patientnämnden, Stockholms läns landsting,



Thomas Sejersen, barnneurolog vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus, professor i neuropediatrik vid Karolinska institutet.

och kampsporter har visat sig fungera bra för att träna dessa funktioner

– Det finns ett klart samband mellan exekutiva funktioner i barnåren och hur man klarar sig senare i livet, sa Thomas Sejersen. Det är faktiskt ett bättre mått på skolmognad än IQ. Slutsatsen är därför att man inte bara ska fokusera på kunskap, utan också på färdighetsträning.

#### SJUKVÅRDENS PRIORITERINGAR

**Per Carlsson**, professor vid Prioriteringscentrum på Linköpings universitet, inledde sedan en diskussion om sjukvårdens prioriteringar med att ta upp frågan om Tandvårds- och läkemedelsförmånsnämndens (TLV) roll i förhållande till de ekonomiska ramarna.

– Det finns en inbyggd konflikt i om TLV fattar ett beslut om att ett läkeme-

del är hälsoekonomiskt bra samtidigt som ett landsting tycker att det kostar för mycket. Men vi måste komma ihåg att prioriteringar inte handlar om lönsamhet utan om att skapa hälsovinster till rimliga kostnader. Därför tycker jag inte att problemen med TLV:s roll ska dras för långt.

– Det kommer också ofta upp önskemål om mer centraliserade beslut kring till exempel läkemedelsfinansiering. Men alla system har sina avvisidor. Vem skulle då bestämma vilka interventioner som ska gå på statens bekostnad och vad skulle det ge för konsekvenser för hur läkaren prioriterade? Jag tror faktiskt att varje landsting kan ta egna beslut. Vem ska annars kunna se patienten som helhet?

Däremot menade Per Carlsson att man kanske skulle kunna ha nationella grupper som tar besluten kring proble-

*”Det borde finnas ett ”start-kit” med information om hur behandlingen kommer att se ut, hur Försäkringskassan kommer att hantera situationen och annan info.”*



Malin Schulz



Mats Andersson, verksamhetschef, Neurocentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.



Per Ohrberg

men med små sjukdomsgrupper som stora kostnader.

– Jag tror heller inte att man ska vara så orolig för att vi inte ska klara att anpassa oss till nya omständigheter. Reumaområdet har visat att det faktiskt kan fungera att anpassa systemet till nya förutsättningar. Nya mediciner används trots att de är dyra, och Sverige halkar inte efter, tvärtom. Varför skulle det inte fungera inom neurologi?, avslutar Per Carlsson

**Anders Svenningsson**, överläkare vid Neurologikliniken på Norrlands universitetssjukhus, Umeå, hade inte samma positiva bild som Per Carlsson.

– Samhället prioriterar behandlingar genom TLV, men utan att samtidigt ge oss ett tillskott hjälper ju det inte. Vi behöver helt enkelt mer pengar för att ha råd med alla nya läkemedel.

– Inom neurologin kommer det framöver att bli mycket högre kostnader för läkemedel, till exempel när det kommer fram fler biologiska läkemedel. Då kommer det inte att räcka med att göra resursomfördelningar utan vi behöver tillskott.

#### SVENSKA MS-REGISTRET

**Jan Hillert** är professor vid Karolinska universitetssjukhuset, Solna, och ansvarig för Svenska MS-registret (SMS). Ett kvalitetsregister för MS som startade år 2000. Det är en del av Svenska Neurologiregistret, som allteftersom byggs ut med nya diagnoser.

Hillert menade att kvalitetsregister är ett bättre verktyg för läkaren än de gamla journalerna.

– Kvalitetsregister ger mycket bättre överblick över patientens hela situation,





Jan Hillert, professor,  
Karolinska universi-  
tetsjukhuset.

speciellt i förhållande till hur andra patienter i liknande situation behandlats. Och det ger mycket bättre förutsättningar för en bra terapi.

Under de tio år som registret funnits har det vuxit från 3 000 patienter till 12 000 och är betydligt mer omfattande, både vad gäller rekrytering till registret och vilka effektmått som finns med.

– I registret kan vi se om vi behandlar rätt patienter på rätt sätt, och om behandlingen faktiskt ger önskat resultat, sa Jan Hillert. Men registret är också bra för forskningen, exempelvis medverkade registret till en svensk originalupptäckt nyligen, att skiftarbete före 20 års ålder ökar risken för MS.

– Det allra bästa vore naturligtvis att få data direkt från journalerna, men det ligger nog en bit in i framtiden. Tills dess finns det alltid en del startkostnader för att komma igång med registrering, men vi tjänar väldigt mycket på det på sikt.

#### SPECIALISTVÅRD ELLER INTE

En annan diskussion under dagen handlade om var patienter med neurologiska sjukdomar egentligen "hör hemma".

**Lars Rosengren**, sektionschef på neurosjukvården vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, menade att det finns goda argument för att flyt-

ta över patienter från specialistmottagningarna till primärvården.

– I Västra Götaland har vi gjort så, av flera skäl. Dels för att spara pengar, vilket vi ålagts att göra, men också för att klara den vårdgaranti på 60 dagar som vi lovat patienterna. Genom vårt arbete minskade vi väntelistan inom neurologi med 13 procent på ett halvår.

– I framtiden tror jag att vi kommer att flytta fler patienter till öppenvården. Jag tror på mer samverkan både med primärvården och med länsneurologin.

**Jan Lycke**, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, höll med om att det är bra att göra en genomgång av patienter i primär- och specialistvården så att de hamnar på rätt nivå. Det borde inte vara några problem för primärvården att till exempel ta hand om okomplicerade epilepsipatienter.

Men ett problem med överföringen till primärvården blir att primärvårdsläkarna riskerar få för få patienter på respektive diagnos och därmed inte hel-





Lars Rosengren, sektionschef, neuro-  
sjukvården, Sahlgrenska universitetssjuk-  
huset i Göteborg,



Maja Florin, Dagens Medicin



Frida Nobel, Socialstyrelsens ST-råd



Ingela Nilsson-Remahl,  
ordförande Svensk  
neurologisk förening



Jörgen Striem, hälso-  
och sjukvårdsdirektör,  
Landstinget i Sörmland.

ler får någon stor erfarenhetsbank att göra bedömningar utifrån.

– Vi borde försöka öka neurologvården i stället för tvärtom, sa Jan Lycke. Nya mediciner och behandlingsmetoder kommer att kräva det. Och fler patienter kommer att behöva neurosjukvård i framtiden jämfört med i dag.

Däremot var Jan Lycke kritisk till hur vårdgarantin slog mot patienterna.

– Vårdgarantin har gjort att kronikerna får ökad väntetid medan nybesöken klaras på de stipulerade 60 dagarna. Är det verkligen rätt prioritering?

**Agneta Hamilton**, verksamhetschef på Kustens vårdcentral utanför Göteborg, tyckte dock kanske inte att alla neurologiska sjukdomar kunde tas om hand inom primärvården.

– Det finns i Sverige 64 specialiteter och väldigt många diagnoser att förhålla sig till, och inom allmänmedicinen kan vi inte vara experter på allt. MS och Parkinson är två exempel på sjukdomar som nog är för komplicerade för oss inom primärvården.

#### KRAV PÅ SPECIALISTKOMPETENS

Flera gånger under dagen uttrycktes en önskan om nationella riktlinjer inom de olika neurologiska sjukdomarna, både från talare och från publiken. Ansvarig

för att ta fram sådana är Socialstyrelsen.

**Frida Nobel**, Socialstyrelsens ST-råd, hade inga nyheter att komma med på just detta område, utan berättade i allmänhet om den roll som ST-rådet har.

– Vårt uppdrag är bland annat att ställa krav på specialistkompetens för neurologer, men också att bidra med kunskap och stöd till exempelvis nationella riktlinjer, nationellt planeringsstöd och så vidare. Vi har också en tillsyns-verksamhet som ska upptäcka om något inom vården inte fungerar som det ska, och i så fall kommer vi med förslag på förändringar.

Frida Nobel visade också på statistik om hur många neurologer som utbildas. År 2008 var det 33, jämfört med cirka 210 internmedicinare, och skillnaden ökar. Dessutom är det stor variation på neurologtätheten över landet, det kan vara allt från 1,9 till 4 neurologer per 100 000 invånare.

**Ingela Nilsson-Remahl**, ordförande i Svensk neurologisk förening menade att detta inte är tillräckligt.

– Vi har klart färre neurologer per capita än europeisk standard. Visst finns det en positiv utveckling inom neurologin, men vi behöver bli många fler, minst 600 nya neurologer inom fem år, vilket innebär att ST-utbildningen

minst skulle behöva dubbleras.

– Det är nu vi skördar frukterna av decennier av neuroforskning, och då måste man helt enkelt satsa. Jämfört med när kardiologin exploderade, då hade landstingen god ekonomi och gjorde helt rätt när de satsade. Men det är lika rätt nu!

Ingela Nilsson-Remahl återkom till behovet av nationella riktlinjer.

– Det finns många frågor som vi skulle behöva nationellt stöd i. Hur ofta behöver exempelvis en Parkinson- eller en MS-patient träffa en specialist? När ska man säga nej till behandling? Hur hanterar man biverkningar? Det finns många sådana frågor, och där vore nationella riktlinjer till stor hjälp.



Carl Fredrik Johansson  
Journalist





# Enkelt tillägg vid "On-off"-syndrom vid Parkinsons sjukdom

En tablett dagligen<sup>1</sup>  
Ingen titrering oavsett ålder<sup>1</sup>  
Gynnsam biverkningsprofil<sup>1-2</sup>  
Förbättrad motorfunktion under hela dygnet<sup>3</sup>

[jagkanparkinson.se](http://jagkanparkinson.se)

MOTIVERANDE PATIENT- OCH ANHÖRIGSTÖD PÅ NÄTET

**TEVA**

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

**AZILECT**<sup>®</sup>  
rasagilin  
–förenar enkelhet och effekt

AZI.04.2011

H. Lundbeck AB, Box 23, 250 53 Helsingborg  
Tel. 042-25 43 00, Fax 042-20 17 19, [www.lundbeck.se](http://www.lundbeck.se)

Indikation: Behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom som monoterapi utan levodopa eller som tilläggsbehandling (med levodopa) till patienter med otillräcklig effekt av levodopa i slutet av dosintervall (end-off-dose-fluktuationer). Dosering: 1 mg en gång dagligen. Förpackningar: Tablett 1 mg. Blister 28 st, Tablett 1 mg, Blister 112 st. Begränsning av subvention: För behandling av Parkinsons sjukdom som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-off"-syndrom, som får otillräcklig effekt av levodopa.  
Informationen sammanställdes senast 2009-11. Angående prisuppgift samt för vidare information se [www.FASS.se](http://www.FASS.se).



#### REFERENSER:

1. Azilect Produktresumé (SPC)

2. The Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. J Neurol Science 2006; 248:78-83

3. Stocchi F et al, Poster, The 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies. (EFNS) Paris, September 2004

Att använda Internet för hälso- och sjukvårdsinformation blir allt vanligare. Ofta vänder sig olika aktörer till den breda allmänheten och deras möjligheter till information och tjänster över nätet. Men många patienter med kronisk, långvarig sjukdom använder sig av Internet för att söka svar, tröst och mening samt hantera ett liv med sjukdom. I sin bok "Patienters användning av Internet – landskap och vägar för coping online" ger **Ulrika Josefsson** en fördjupad bild av fenomenet.

**För en stor del av Sveriges** befolkning har Internet blivit en självklar del av vardagen och en plats där man söker information, använder olika tjänster och har möten och kontakt med andra. I det stora utbudet har webbsidor med hälso- och sjukvårdsrelaterat innehåll ökat stadigt under de senaste tio åren. För patienter, närstående och allmänheten i stort finns därför en enorm flora av information att söka sig fram i.

Bakom webbsidorna finns flera aktörer, både offentliga och kommersiella, till exempel hälso- och sjukvården, läkemedelsföretag, vårdföretag, universitet och högskolor, myndigheter, patientorganisationer, privatpersoner. För många patienter med livslånga, kroniska sjukdomar eller skador har Internet kommit att bli en viktig del i hanteringen av sjukdomen och situationen som patient.

Den information som patienter söker varierar i omfattning och djup och kan röra allt från enklare medicinska fakta till forskningsresultat publicerade som vetenskapliga rapporter. En annan typ av information är beskrivningar av medpatienters egna upplevelser eller webbsidor som ger möjligheter till kontakt med andra drabbade.

#### **SAMVERKANDE DRIVKRAFTER BAKOM UTVECKLINGEN**

Bakom den här utvecklingen finns flera samverkande drivkrafter. Internets framväxt och spridning är självklar.

Från att ha varit en del i det kalla krigets försvarsforskning under 1950- och 1960-talen har Internet utvecklats till ett allmänt verktyg för privata och offentliga angelägenheter. Detta hade förmodligen inte kunnat ske utan den tekniska utvecklingen av persondatorer och snabbt ökad tillgänglighet till datorer i hemmen under 1980- och 1990-talen.

Utöver den tekniska förändringen påverkas patienters användning av Internet också av demokratiseringen av sjukvården. Numera förväntas patienten i större utsträckning vara informerad, delaktig och ta ett ökat eget ansvar för vårdprocessen. I kombination med ökad valfrihet och patientinflytande har den förändrade patientrollen gjort att patienten också behöver mer information som rör allt från medicinska frågeställningar och valmöjligheter till väntetider och kvalitet i vården. Det förändrade informationsbehovet driver på utvecklingen samtidigt som den informationsmängd som finns på Internet också blir en viktig förutsättning för patienten att hantera sin situation.

Ytterligare en drivkraft handlar om individens sätt att bemästra den svåra situation det innebär att bli kroniskt sjuk. För en del personer blir det viktigt att lära sig och försöka förstå så mycket som möjligt av vad som drabbat dem. För andra är det viktigare att möta medpatienter och få del av deras erfarenheter eller att få möjlighet att själv hjälpa andra.



# Internet

– ett mångfacetterat verktyg  
för många kroniskt sjuka



Dessa strategier gynnas av tillgången till Internet samtidigt som patienter genom att använda sig av nätet också delar i att utveckla det.

#### MÅNGA TYPER AV WEBBSIDOR

En grov indelning av de webbsidor som patienter möter på Internet skulle kunna vara i sidor som ger:

- **Hälso- och sjukvårdsinformation** som innehåller fakta om olika aspekter av sjukdom och behandling.

- **Patienters berättelser** som ger tillgång till medpatienters erfarenheter om hur det är att vara drabbad av en viss sjukdom.

- **Sjukvård på Internet** som erbjuder direkt sjukvårdande insatser via nätet.

*Hälso- och sjukvårdsinformation* finns exempelvis på hälso- och sjukvårdsportaler, webbsidor för vårdjämförelser, den medicinska professionens webbsidor och på webbsidor från läkemedelsföretag, myndigheter, patientorganisationer samt på sidor skapade av enskilda patienter. Producenterna är många och webbsidorna skiljer sig åt när det gäller syfte, målgrupp och språkligt tilltal. Även sätten som informationen presenteras på varierar liksom metoderna för hur besökaren kan söka information.

*Patienters berättelser* finns i discussionsforum, på bloggar eller i särskilda nätverk. Ibland finns berättelserna som lösa trådar, ibland som obrutna berättelser i text, som ljudfil eller som filmade inslag. På olika sätt ger de uttryck för patienters personliga erfarenheter av hur det är att bli sjuk och tvingas leva med sjukdom. De personliga, ofta frikostiga, berättelserna blir en unik form av information som sjukvården kan ha svårt att förmedla men som samtidigt har stor betydelse för många patienter. Berättelserna handlar om emotionell och fysisk förändring, symtom, undersökning, diagnos, behandling och biverkningar men också om den praktiska vardagen.

*Sjukvård på Internet* är webbsidor där patienten kan få diagnos och behandling, möjlighet att utföra självtester eller själv föra samman och administrera sin personliga hälso- och sjukvårdsinformation. Sjukvård på Internet får dock betraktas som en företeelse som ännu befinner sig i sin linda. Utvecklingen drivs

till största delen av privata aktörer och kan ses som parallella spår till det som sker i den offentliga sjukvården. Även forskningsarbeten av olika slag bidrar till att behandling över nätet växer fram.

formation från flera webbsidor och källor. Diskussioner på Internet med andra patienter ger ibland också vägledning både till ny information och till bedömning av den information man hittat.

## För många patienter med livslånga, kroniska sjukdomar eller skador har Internet kommit att bli en viktig del i hanteringen av sjukdomen och situationen som patient.

#### VIKTIGT MEN SVÅRT ATT HITTA RÄTT PÅ INTERNET

Vid en första anblick skiljer sig kanske inte patienters informationssökning så mycket från annan informationssökning på Internet. Men drivkraften - den egna hälsan och önskan om att bli frisk eller förhoppningen om att kunna leva så normalt som möjligt - gör att det finns en särskilt intensitet i sökandet. En förändrad livssituation präglad av osäkerhet, rädsla och ovisshet och en i vissa fall dramatisk förändring av livet gör att stegen ut på Internet faktiskt kan handla om liv och död. För andra är förändringen inte fullt så genomgripande, men sjukdomen kan ändå innebära en stor påverkan på livskvalitet och frågorna om hur situationen kan hanteras är många.

Patienter som söker sig ut på Internet i hopp om att hitta svar, tröst och mening kan emellertid ganska snart uppleva en känsla av förvirring och frustration. Mängden av information är enorm och det kan många gånger vara svårt att hitta fram till det som är relevant, säkert och användbart. I brist på stöd och guidning utvecklar patienter egna strategier där de i stor utsträckning är utlämnade åt sin egen förmåga. Inte sällan startar patienter med att söka på en diagnos eller behandling i en vanlig sökmotor. Ofta genererar det stora mängder träffar som de sedan själva får sortera och bedöma. Här väljer en del patienter att, efter egna preferenser, bedöma avsändarens eller producentens trovärdighet men också webbsidans framtoning. Andra sätt att bedöma kvalitet och relevans är att jämföra in-

#### KONTAKTEN MED ANDRA BETYDER MYCKET

Internet ger patienter stora möjligheter att komma i kontakt med andra drabbade. Men det är inte alltid som kontakten är direkt. En del patienter föredrar att läsa om andras erfarenheter eller att följa diskussioner utan att själva delta. För andra kan det vara direkt nödvändigt att få personlig respons från patienter som gått igenom det de själva upplever.

I kontakten ger patienterna varandra olika former av stöd. Det kan handla om informationsstöd (medicinska fakta), praktiskt stöd (direkt hjälp med information om till exempel kliniker, läkare eller behandlingar) och känslomässigt stöd (tröst, bekräftelse och uppmuntran).

Kontakten med medpatienter handlar emellertid inte enbart om att få hjälp utan lika mycket om att hjälpa andra. För en del patienter blir hjälpandet ett sätt att hantera och skapa mening i den egna sjukdomssituationen. De flesta patienter som har kontakt stöttar och hjälper varandra, även om det kan leda till en för stark fokusering på sjukdomen och att patienter ger råd som kan vara felaktiga eller som riskerar att tolkas på ett felaktigt sätt.

#### PATIENTNÄTVERK PÅ NÄTET

En särskild form av kontaktpunkt för patienter på Internet är de patientnätverk som patienter själva driver. De har oftast sitt ursprung i en enskild patients bristande information om sin sjukdom som gjort att han eller hon har sökt, sammanställt och ibland översatt infor-



mation (både medicinska fakta och personliga erfarenheter) som de sedan lagt ut på Internet. Efterhand har man lagt till interaktiva funktioner, till exempel diskussionsforum, chattar och e-postlistor. I vissa fall har man startat med interaktiva funktioner för kontakt för att sedan komplettera med en webbplats som innehåller faktainformation och patientberättelser.

Patientnätverken syftar oftast till att verka för information och lärande och att stärka patientens roll i mötet med sjukvården. Andra tydliga syften är att fungera som mötesplats för ömsesidigt stöd. Vissa nätverk har dock en tydligare inriktning mot att verka opinionsbildande.

Genom möjligheten till stöd (även anonymt) oavsett tid på dygnet, blir nätverken en viktig resurs för många patienter även om det finns en fara i en överdriven sjukdomsfokusering. Det egna och andras lidande kan hamna i förgrunden vilket gör att en del patienter

efter ett tag väljer att inte ta del av sådant som de tror kan påverka dem negativt.

Den praktiska användbarheten och framtoningen av patientnätverken är starkt kopplad till den patient som driver nätverket samt dennes resurser och förmågor. Det är många gånger en tung uppgift som tar mycket tid och den som driver ett patientnätverk kan ibland ställas inför svåra frågor att hantera på egen hand.

#### KRÄVER KUNSKAPER PÅ FLERA OMRÅDEN

För att ta sig fram på Internet på ett effektivt sätt krävs att patienten har olika kunskaper och möjligheter att använda dem. Det handlar inte bara om fysisk tillgång till dator, programvaror och Internetuppkoppling utan lika mycket om kunskap om hur tekniken kan användas. Inte minst kunskaper om hur effektiv informationssökning går till eller hur man deltar i sociala sammanhang på nätet.

För patienter är det särskilt viktigt att också ha kunskaper i hur information på webbsidor bör värderas och hur man kontrollerar trovärdighet, kvalitet och användbarhet. Dessutom är det viktigt med språkkunskaper där till exempel kunskaper i engelska möjliggör åtkomst till en större mängd hälso- och sjukvårdsinformation och fler möjligheter till kontakt med medpatienter. Men patienten behöver också kunna behärska svenska, inte minst för att tillgodogöra sig information om den svenska hälso- och sjukvården.

Behovet av språkkunskaper handlar också om kännedom om medicinska facktermer. Dessutom medför utvecklingen av sjukvårdande insatser över Internet att patienten måste kunna hantera viss utrustning i hemmet, till exempel provtagningspaket för tester (klamydia, laktosintolerans, mykoplasma, DNA-analyser och liknande) som sedan sänds för analys.

## Requip® Depot vid Parkinsons sjukdom:

- ger patienten kontinuerlig tillförsel av ropinirol över dygnet.<sup>1</sup>
- som tillägg till L-dopa minskar patientens vakna "off"-tid med 1,7 timmar jämfört med placebo.<sup>2</sup>
- doseras en gång dagligen.<sup>3</sup>

#### Referenser:

1. Thompson D et al, Clin Ther. 2007;29:2654-2666.
2. Pawha R et al, Neurology 2007;68:1108-15.
3. www.fass.se

**REQUIP®**  
**DEPOT**  
ropinirol depottablett

Kontinuerlig dopaminerg behandling för effektiv symptomkontroll

**Requip Depot** (ropinirol) Rx, F. ATC-kod N04BC04. **Indikationer:** Vid Parkinsons sjukdom som monoterapi i tidig fas för att senarelägga levodopaterapi. Vid Parkinsons sjukdom i kombination med levodopa i senare stadier av sjukdomen när effekten av levodopa avtar eller varierar och fluktuationer i effekten förekommer ("end of dose" eller "on-off" fluktuationer). **Styrkor och förpackningar:** Depottabletter. 2 mg x 21, 2 mg x 84, 4 mg x 84 och 8 mg x 84. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) utan regelbunden hemodialys. Nedsatt leverfunktion. För fullständig förskrivarinformation inkl. priser se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumén 2010-11-04.

## MÅNGA FAKTORER PÅVERKAR ANVÄNDNINGEN AV INTERNET

I diskussioner om patienters användning av Internet är det lätt att hamna i frågeställningar som rör skillnaden mellan de patienter som har resurser och möjligheter att använda tekniken och de patienter som inte har det. Detta är visserligen en mycket viktig dimension som rymmer frågeställningar som rör rätten till jämlik vård och vård på lika villkor. Men komplexiteten i patienternas aktiviteter på nätet är större än så.

Dimensioner som rör typ av diagnos, ålder, kön, utbildning, arbete, etnicitet och det faktum att människor gör olika val och hanterar sjukdom på olika sätt blir viktiga för en vidare förståelse. Exempelvis skapar en livslång, allvarlig sjukdom behov av information och kontakt som skiljer sig från de behov som kan uppstå när någon drabbas av stigmatiserande sjukdom eller sjukdomar som gör att närstående påverkas. Olika stadier av sjukdom kan också påverka hur den faktiska användningen av Internet ser ut.

När det gäller demografiska faktorer är det känt att yngre personer använder Internet mer än äldre och att de yngre är mer benägna att använda sociala medier. Men både yngre och äldre personer är ungefär lika intresserade av medicinska fakta medan äldre är mer avvaktande när det gäller länkar eller tips om webbsidor.

Skillnader mellan män och kvinnor ligger oftast i att män är mer inriktade på fakta medan kvinnorna oftare ägnar sig åt kontakten med andra, vid sidan av informationssökningar. Andra faktorer som spelar in är att högre utbildning bidrar till ökade resurser att söka och kritiskt granska information.

När det gäller betydelsen av etnicitet saknas viktig information. För även om det är känt att människor med annan etnisk bakgrund har en förhållandevis god tillgång till Internet i hemmen finns liten kunskap om hur dessa personer använder tekniken när de blir sjuka.

Dessutom påverkas användningen av Internet av individens val av strategier att hantera sjukdom och den stress det medför. Internet blir ett viktig redskap för den som hanterar sin sjukdom genom att söka information och kontakt medan det för andra inte är lika aktuellt

även om personen har resurser att använda nätet. Vissa patienter vill helt enkelt inte använda Internet utan ser det mänskliga mötet i sjukvården som det tillfälle där man ger och får den information som krävs.

## NYA KRAV PÅ HÄLSO- OCH SJUKVÅRDEN

Utvecklingen av patienters användning av Internet bidrar också till att nya krav på hälso- och sjukvården växer fram. Några av dessa handlar om:

- **Att kunna möta informerade patienter.** Patienter som i ökad uträkning informerar sig och ifrågasätter vård och behandling gör att sjukvårdens professioner utmanas i sina yrkesroller. Det kräver också resurser att möta och stötta dessa "nya" patienter. Informerade patienter blir genom sin användning av Internet också producenter av hälso- och sjukvårdsinformation (till exempel genom att berätta om sina egna erfarenheter eller genom att betygsätta och bedöma sjukvårdande insatser). Det bidrar till en ny typ av information för sjukvården att förhålla sig till och bemöta.

- **Att hantera den digitala/medicinska klyftan.** Hälso- och sjukvården måste kunna stötta patienter som inte har tillgång till Internet och som där-

med riskerar missa möjligheter till kontakt, information, tjänster och service. En digital klyfta kan komma att bidra till en ojämlik vård där de som behärskar tekniken får vård på andra villkor än de som inte har de resurser som krävs. Sjukvården ställs därmed inför uppgiften att balansera patienters olika behov utan att utvecklingen av nya Internetresurser stannar upp.

## • Att öka deltagandet på Internet.

Patienters användning av Internet lyfter fram behovet av sjukvårdens närvaro på Internet. Exempelvis för att ge guidning till säker och relevant information, öppna upp för flera kontaktvägar via nätet samt för att öka patienters möjligheter att dela varandras erfarenheter. Detta kräver att Internet förs in i det dagliga sjukvårdsarbetet och att personalens medvetenhet och kunskaper om hälso- och sjukvårdsinformation på nätet och patienters aktiviteter online ökar. Tillammans ställer utvecklingen krav på att generellt förstärka personalens kunskaper om it och Internet.



ULRIKA JOSEFSSON,  
Forskare, it-strateg

## OM BOKEN

Mer om boken Patienters användning av Internet – landskap och vägar för coping online finns att läsa på [www.patientsanvandningavinternet.nu](http://www.patientsanvandningavinternet.nu) samt på bokens sida på Studentlitteratur ([www.studentlitteratur.se/32906](http://www.studentlitteratur.se/32906)). ISBN: 9789144048048.

## OM FÖRFATTAREN

Ulrika Josefsson är fil dr i informatik och disputerade 2007 på en avhandling om patienters användning av Internet. Efter forskarstudierna har hon bland annat intresserat sig för patientcentrerad hälso- och sjukvård. Sedan 2009 arbetar hon som it-strateg vid det nystartade Angered's Närsjukhus. Ulrika Josefsson är också verksam som forskare vid Centrum för personcentrerad vård vid Göteborgs universitet.





## Syrgasbehandling ger snabb smärtlindring vid akut Hortonattack.<sup>1,2</sup>

Inandning av 100% syrgas ger effektiv smärtlindring vid akut Hortonattack.<sup>1</sup> Inom några minuter blir de flesta besvärsfria.<sup>2</sup> Syrgasbehandling i samband med akut Hortonattack kan upprepas så många gånger som det behövs vid återkommande attacker och har endast få biverkningar vid behandling av huvudvärk.<sup>3,4</sup> Syrgas kan användas vid graviditet eller amning.<sup>5</sup> Vid lungsjukdom ska försiktighet iakttas.

### Hortons demand och LIV® Midi 10 L – enklare och säkrare syrgasbehandling

Hortons demand gassparare ger 100% syrgas, men bara när man andas in! Det ökar säkerheten och minskar förbrukningen eftersom ingen syrgas läcker ut vid utandning eller när utrustningen inte används.



Hortons demand levereras i ett smidigt startpaket med munstycke och mask som enkelt kopplas ihop med LIV® Midi 10 L lättviktsflaska.

Läs mer på [www.hortons.se](http://www.hortons.se)

**Indikation:** MEDICINSK OXYGEN AGA 100%, V03AN01, medicinsk gas, komprimerad, är ett registrerat läkemedel med följande indikationer: För behandling av eller för att förebygga akut och kronisk hypoxi oavsett genes. Som del av färggasflödet vid anestesi eller intensivvård. Som drivgas vid nebulisatorbehandling. Som första hjälpen-behandling med 100% syrgas vid dykarsjuka. För behandling av akut attack av Hortons huvudvärk (cluster headache).

Produktresumé uppdaterad 2010-12-06. För fullständig information och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se), [www.tlv.se](http://www.tlv.se). MEDICINSK OXYGEN AGA är ett receptfritt läkemedel som kan skrivas på recept och ingår i läkemedelsförmånen.

**Referenser:** **1.** Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-Flow Oxygen for Treatment of Cluster Headache: A Randomized Trial. JAMA. 2009;302(22):2451-2457 (doi:10.1001/jama.2009.1855). **2.** Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache. 1981 Jan;21(1):1-4. **3.** Wallenrud B, Berg M, Nilsson Remahl I, Waldenlind E. Oxygenbehandling i hemmet vid Hortons huvudvärk - Huddinge-modellen. Incitament 2010; Vol 19: 447-451. **4.** May A. et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminalautonomic cephalalgias. European Journal of Neurology 2006;13:1066-1077.

**5.** Produktresumé MEDICINSK OXYGEN AGA 100%, inhalationsgas, komprimerad 2010-12-06.

© LIV, Linde Integrated Valve, är ett registrerat varumärke som tillhör The Linde Group.

Linde Healthcare

AGA Gas AB, 181 81 Lidingö

Telefon 08-731 10 00, [www.linde-healthcare.se](http://www.linde-healthcare.se)

Linde: Living healthcare

Wernicke-Korsakoff syndrom

WERNICKES ENCEFALOPATI HOS KRONISKA





Brist på vitamin B1, eller tiamin, är en känd orsak till Wernickes encefalopati (WE), som i första hand drabbar kroniska alkoholister och personer med näringsstörningar. Symtomen är huvudsakligen förvirring, ögonmotorikstörning och ataxi med påverkan framförallt på hållning och gång. Diagnosen akut WE förbises ofta, vilket kan leda till döden eller permanenta minnesstörningar. Det är därför avgörande att vid minsta misstanke om WE sätta in profylaktisk behandling med parenteral tiamin redan innan diagnosen bekräftats, skriver här ST-läkare, **Björn Thorarinsson**, Neurologkliniken, SUS, Lund.

## Sätt in tiamin redan innan diagnosen bekräftats

**Wernickes encefalopati (WE)** orsakas av tiaminbrist (vitamin B1), till följd av undermåligt näringsintag av varierande orsaker. Vanligaste bakomliggande tillstånd är kronisk alkoholism och malnutrition. WE är en underdiagnosticerad, akut eller subakut sjukdom som kan orsaka permanent minnesstörning eller död om inte korrekt behandling sätts in i tid. Tiaminbrist kan också orsaka cerebellär degeneration (alkoholrelaterad *cerebellär degeneration*, cerebellär degeneration relaterad till malnutrition) och neuropati (alkoholrelaterad polyneuropati, tiaminbristorsakad polyneuropati)<sup>1</sup>.

Första fallet av WE beskrevs 1881 av den tyska läkaren Carl Wernicke (1848–1905) som en akut sjukdom som drabbat två män med kronisk alkoholism respektive en ung kvinna med utdragna kräkningar efter intag av svavelsyra vid ett självmordsförsök. Deras

symtom och fynd var akut förvirring, nedsatt medvetandegrad, pares i ögonmuskulaturen, nystagmus och ostadig eller ataxisk gång. Alla tre dog efter ett kort sjukdomsförlopp. Neuropatologi visade punktblödningar runt tredje och fjärde ventrikeln och akvedukten.

Wernicke döpte sjukdomen till "akut superior hemorragisk polioencefalit"<sup>2,3</sup>. Från 1887 till 1889 beskrev den ryske läkaren Sergei S Korsakoff (1853–1900) en liknande sjukdom i en större grupp patienter med akut förvirring och perifer neuropati. De som överlevde hade utdragna minnesstörningar och hade stora problem att lägga nya händelser på minnet. Han döpte sjukdomen till "polyneuritisk psykos"<sup>4</sup>.

Under de första decennierna på 1900-talet blev det allmänt accepterat att den akuta sjukdomen WE orsakas av tiaminbrist och

att Korsakoffs minnesstörning eller Korsakoffs syndrom (KS) är den kroniska följden. Om KS utvecklas till följd av WE kallas hela sjukdomsprocessen Wernicke-Korsakoff syndrom<sup>1</sup>.

### EPIDEMIOLOGI

Information om prevalens och incidens av WE hämtas till största delen från neuropatologiska studier. Livstidsprevalensen i den industrialiserade världen är ungefär 1,0 procent (0,4–2,8 procent enligt olika studier)<sup>1,5-9</sup>. De flesta patienter har en tydlig historik av undernäring och cirka 77–90 procent har kronisk alkoholism<sup>6,10</sup>.

I neuropatologiska studier ses WE hos 8,9–12,5 procent av alla individer med kronisk alkoholism<sup>5,11</sup>. Tillståndet förekommer också hos icke-alkoholister med undernäring av olika orsak, exempelvis utdragen svält<sup>12</sup> eller hyperemesis gravidarum (kräkningar under graviditeten)<sup>13,14</sup>. WE kan också uppkomma efter fetmakirurgi eller andra operationer av mage eller tarm<sup>15</sup>.

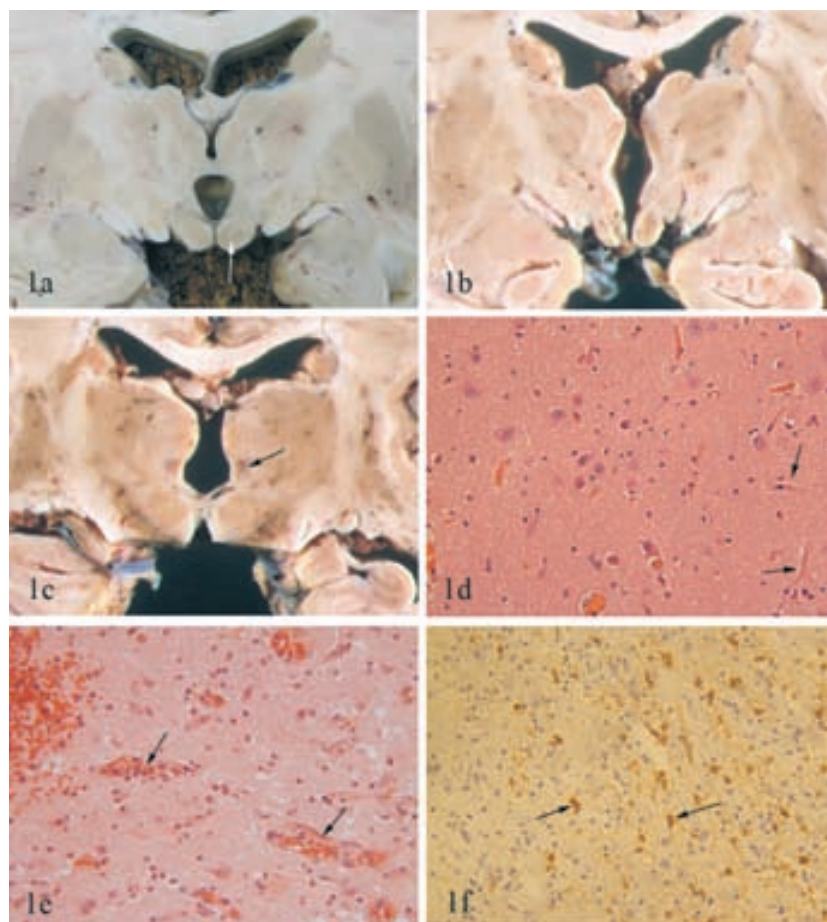
Ytterligare orsaker kan vara infusioner av glukoslösning<sup>16</sup> eller parenteral nutrition<sup>17</sup> utan erforderlig tiamin substitution. WE har även iakttagits hos patienter med blod- och peritonealdialys<sup>18</sup>, hos patienter med olika typer av cancer, efter benmärgstransplantation<sup>20-22</sup> och hos patienter med aids<sup>23,24</sup>.

### PATOFYSIOLOGI

Tiamin är ett vattenlösligt vitamin som absorberas i tunntarmen och som finns i olika matprodukter. Dagsbehovet för vuxna är cirka 1 mg och totalt finns i kroppen cirka 25–30 mg. Svår tiaminbrist utvecklas på tre veckor om tiamin upphör att tillföras i kosten<sup>25</sup>.

Tiamindifosfat (TDP) är den aktiva formen av intracellulärt tiamin. Det är en nödvändig kofaktor till transketolas (TK), pyruvatdehydrogenas (PDH) och alfa-ketoglutaratdehydrogenas ( $\alpha$ -KGDH) som är viktiga enzymer i glukos- och aminosyrametabolismen. Tiaminbehovet ökar vid ökad metabolism, exempelvis vid en systemisk infektion<sup>25</sup>.

Kroniska alkoholister har en lägre andel tiamin i den aktiva formen TDP och även en lägre fraktionell ökning av TDP efter tiamininjektioner. Alkoholister med tiaminbrist behöver därför en



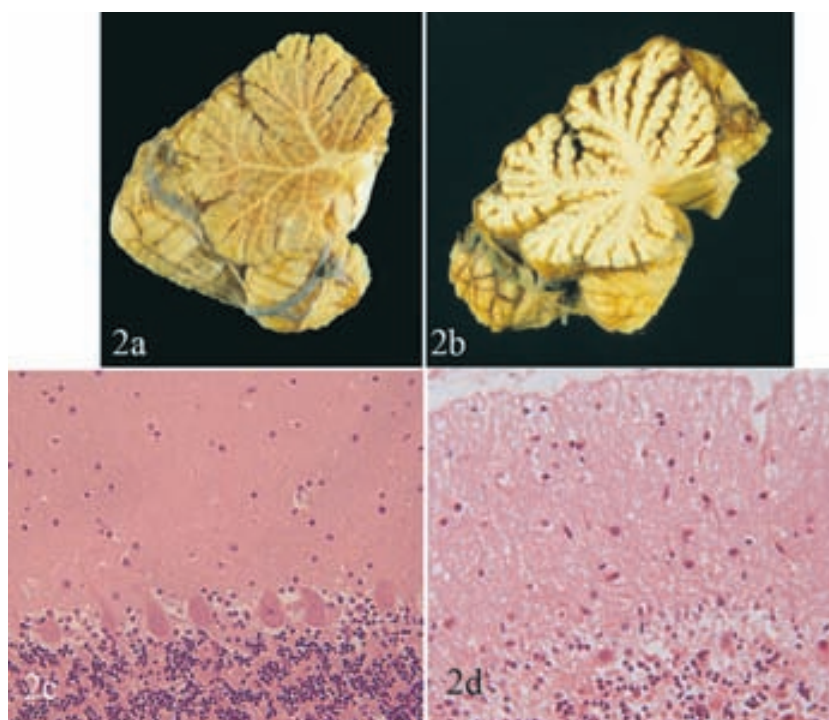
Figur 1. (1a): Normala mamillarkroppar (vit pil). (1b): Mamillarkroppar vid WE. Punktblödningar (mörka fläckar) och mjukt granulärt parenkym. (1c): Symmetriska punktblödningar (svart pil) i hypothalamus hos samma patient. (1d): Kapillärer i normala mamillarkroppar (pilar), ljusmikroskop, HE-färgat snitt. (1e): Mamillarkroppar vid WE, ljusmikroskop, HE-färgat snitt. Färska punktblödningar, abnormala kapillärer (pil) och ödem (samma patient som i fig. 1b och 1c). (1f) pilar: Reaktiva astrocyter (brunfärgade) i mamillarkropparna hos samma patient, GFAP (glial fibrillary acidic protein) histokemi.

*”Om en person med akut WE inte får tiamin genom mat eller behandling leder tillståndet till döden.”*

högre dos för att svara som kontrollindivider<sup>26</sup>. Dessutom är magnesium en nödvändig kofaktor för bildandet av TDP och magnesiumbrist, som är vanlig hos alkoholister, verkar öka risken för neurologisk skada vid tiaminbrist (När tiamin överförs intracellulärt bildas TDP genom enzymaktivitet av tiamin pyrofosfokinas. Magnesium är en viktig kofaktor av enzymet och dess aktivitet korrelerar med dess koncentra-

tion. Dessutom kräver bildandet av aktiva holoenzymer av TK, PDH och  $\alpha$ -KGDH både TDP och magnesium för korrekt funktion p.g.a. att de är sammansatta av apoenzymerna av TK, PDH och  $\alpha$ -KGDH, samt TDP och magnesium. Magnesiumbrist kan minska korrekt bindning av TDP till apoenzymerna, vilket medför minskad enzymaktivitet. Dessutom har djurstudier visat att en ökad koncentration av mag-





Figur 2. (2a): Normal vermis cerebelli. (2b): Signifikant atrofi av vermis cerebelli (2c): Normal cerebellär cortex, ljusmikroskop, HE-färgat snitt. (2d): Atrofi och förtunning av cerebellära cortex. Purkinjeceller är mestadels borta, signifikant minskning av antalet granulocyter och en ökning av gliaceller i det molekylära lagret.

nesium minskar NMDA-receptormedierad excitotoxicitet och svår brist ökar den).<sup>27-30</sup>. Effekten vid behandling mot tiaminbrist kan hämmas av samtidig magnesiumbrist<sup>31-33</sup>. Det är därför viktigt att åtgärda både magnesiumbrist och tiaminbrist hos WE-patienter.

Det finns flera orsaker till att WE är överrepresenterat hos patienter med kronisk alkoholism. Näringsbrist med samtidig minskning av tiaminintag, kräkningar och diarré är vanligt hos kroniska alkoholister<sup>34</sup>. Hos undernärda individer försämras tarmens förmåga att absorbera en given dos av tiamin och återkommer inte fullt ut förrän efter 6–8 veckor med adekvat diet<sup>35-37</sup>.

Levern lagrar en stor del av kroppens tiamin och vid leversjukdom försämras individens förmåga att lagra och hantera tiamin<sup>34, 37, 38</sup>. Alkoholabstinens, delirium tremens och infektioner ökar alla både metabolismen och behovet av tiamin<sup>1, 25</sup>. Bildandet av aktiva tiaminberoende enzymer (TK, PDH och  $\alpha$ -KGDH) är hämmad hos alkoholister beroende på det minskade utnyttjandet av tiamin (lägre grad av tiamin i den aktiva formen TDP och magnesiumbrist).

Kronisk alkoholism orsakar uppgre-  
ling av NMDA-receptorer som tycks  
kunna öka risken för neurologisk skada  
vid tiaminbrist, genom NMDA-recep-  
tormedierad excitotoxicitet<sup>28, 29, 39</sup>.

#### PATOLOGISKA FYND

Histologiska förändringar vid WE är av två huvudtyper: akuta och kroniska (permanent).

*Akuta förändringar* ses oftast i mamillarkropparna (del av det limbiska systemet), vid tredje och fjärde ventrikeln och akveduktus cerebri i mesencefalon. Specifika förändringar i dessa områden är diagnostiska för WE<sup>1, 10</sup>. Punktblödningar i mamillarkropparna (hos cirka 10 procent) eller i området runt tredje ventrikeln är synliga för blotta ögat, men i 30 procent av WE-fallen har hjärnan, inklusive mamillarkropparna, ett normalt makroskopisk utseende<sup>1, 10</sup> (figur 1a-1c).

Mikroskopisk undersökning är då nödvändig för diagnos och visar, nästan utan undantag, symmetriska histopatologiska förändringar i mamillarkropparna och oftast även i andra områden, som hypothalamus, talamus (typiskt i dorsomediala kärnan), runt akveduk-

ten, i okulomotoriusnervens kärna, vagusnervens dorsala kärna, i vestibulariskärnan och i abducenskärnan<sup>1, 10, 40</sup>.

Vid mikroskopisk undersökning är akuta förändringar i kärl och neurofibrillära förändringar beskrivna som neuropiltrådar dominerande. Kapillärer är patologiskt framträdande beroende på endotelhypertrofi och möjligen kapillär proliferering. Ödem, extravaserade röda blodkroppar, och mikrobldningar runt kapillärer har också observerats. Astrocytreaktion uppstår snabbt med nedbrytning av myelin och axoner, mer sällan ses tydlig minskning av antalet nervceller i mamillarkropparna.<sup>1-3, 7, 10, 41</sup> (figur 1d-1f).

*Kroniska (permanent) förändringar* karaktäriseras av nedbrytning av nervvävnad med uppkomst av glios i ovan nämnda områden. Atrofi i mamillarkropparna kan vara synliga för blotta ögat liksom vidgning av tredje och fjärde ventrikeln och akvedukten i mesencefalon. Vid mikroskopisk undersökning ses proliferation av astrocyter, vävnadsdestruktion och glios. Vid kroniska histopatologiska förändringar ses vanligen inte förändring av kapillärt endotel och inte heller patologiska färskas perikapillära blödningar<sup>1, 10, 40, 41</sup>. Kroniska förändringar är ofta begränsade till mamillarkropparna och talamus dorsomediala kärnor i motsats till akuta förändringar som oftast ses mer spritt, inklusive i hjärnstammen<sup>42</sup>.

Vid obduktion av personer med neuropatologiska förändringar vid WE ses ofta samtidigt en degeneration av den anterior-superiora delen av vermis cerebelli. Denna degeneration är synlig för blotta ögat hos lite mer än en tredjedel av patienterna och hos nästan hälften vid mikroskopisk undersökning<sup>1, 10</sup> (figur 2).

#### KLINISKA SYMTOM OCH FYND

De kliniska symtomen vid WE har ett akut eller subakut förlopp (tabell 1). Kardinalsymtomen är:

1. *Mental påverkan, förvirring.*
2. *Ögonmotorikstörning.*
3. *Ataxi med påverkan framförallt på hållning och gång.*

Vanligtvis noteras bara en eller två av de ovanstående kardinalsymtomen vid undersökning. Alla tre ses endast hos en tredjedel av patienterna<sup>1</sup>.

Tabell 1

## Kliniska fynd vid WE

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mental påverkan</b>               | Allmänt förvirringstillstånd<br>Medvetandesänkning, ibland koma<br>Delirium tremens                                                                                                                                                                                |
| <b>Ögonmotorikstörning</b>           | Horisontell eller vertikal nystagmus<br>Pares av rektus lateralmuskulaturen (n. abducens)<br>Icke parallella ögonaxlar (dysconjugate gaze)<br>Mindre vanliga fynd är: Anisokori, minskad ljusreaktion hos pupillen, retinala blödningar, ptos, skotom, pupillödem. |
| <b>Gång eller hållnings ataxi</b>    | Milda: Svårigheter att gå på linje häl mot tå (tandemgång)<br>Måttliga: Kraftigt bredbent och långsam, hasande gång med korta steg.<br>Svåra: Patienten kan inte gå eller stå utan stöd.<br>Ovanliga fynd: Ataxi i armar, ben och tal.                             |
| <b>Polyneuropati</b>                 | Akut eller subakut polyneuropati kan vara tecken på förestående WE.<br>Avsaknad av reflexer i senor och svaghet i muskler.<br>Avsaknad av smärt- eller beröringsförmåga som vanligen börjar distalt i ben och händer för att utvidgas proximalt i ben och armar.   |
| <b>Andra och mindre vanliga fynd</b> | Bilateral ansiktsförlamning<br>Bulbär pares: dysfagi, dysarti<br>Heshet och försvagad röst<br>Hypotermi<br>Ortostatisk hypotension<br>Urinretention                                                                                                                |

1. *Mental påverkan, förvirring.* Vanligast är ett allmänt förvirringstillstånd med letargi och apati, ofta utan framträdande agitation. Uppmärksamhet, koncentration och minne är påverkat med i mer allvarliga fall delirium tremens, medvetandesänkning, ibland till och med i form av koma<sup>1</sup>.

2. *Ögonmotorikstörning* Sidoväxlande horisontell blickriktningnystagmus är vanligast och ofta ses även vertikal blickriktningnystagmus. Vanligt är också pares av rektus lateralis-muskulaturen (abducenspåverkan) och icke parallella ögonaxlar (dysconjugate gaze). Mindre vanliga okulära symtom är: anisokori, minskad ljusreaktion hos pupillen, retinala blödningar, ptos, skotom och pupillödem<sup>1</sup>. Vid allvarlig sjukdom kan komplett ögonmuskelpares, frånvaro av vestibulo-okulärt svar (patologiskt svar vid Doll's eye test eller onormalt svar vid kalorisk spolning med kallt/varmt vatten för testning av den vestibulo-okulära funktionen) uppträda<sup>43</sup>.

3. *Ataxi med påverkan framförallt på hållning och gång.* Påverkan på hållning eller gång ses i varierande grad hos de flesta patienter. Svårighetsgraden varierar från

mild obalans och ostadighet med svårigheter att "gå på lina med häl mot tå" (tandemgång), till kraftigt bredbent och obalanserad ataxisk gång. I de svåraste fallen kan patienten inte ens sitta upp i sängen, eller stå eller gå utan betydande hjälp<sup>1</sup>.

Vid akut WE kan ataxi finnas i extremiteter och ses då oftast vid häl-knä-testet. Ataxiskt tal (sluddrande) är sällsynt<sup>1</sup>. Obalans i sittande och stående ställning eller vid gång tros bero på akut dysfunktion i vestibulariskärnorna. Två studier har visat att dysfunktion i vestibulariskärnorna är ett vanligt fynd vid akut WE. Det kan påvisas vid testning med kalorisk spolning, eller liknande test av vestibulo-okulär funktion.

Vid WE finns ett minskat eller frånvarande vestibulo-okulärt svar vid isvattenspolning i öronkanalerna. Efter tiaminbehandling och återhämtning från den akuta fasen tar det upp till två månader för normalisering av denna vestibulo-okulära funktion<sup>44,45</sup>. Å andra sidan tros den kroniska gångstörning som ofta kvarstår efter återhämtning från akut WE (också vanligen observerad hos kroniska alkoholister utan tidigare WE) vara orsakad av degeneration av vermis cerebelli (och således inte av vestibulär dysfunktion)<sup>1</sup>.

Polyneuropati ses hos 60–82 procent av patienterna med WE, antingen endast i benen (57 procent) eller i både armar och ben (25 procent)<sup>1,46</sup>. Akut eller subakut polyneuropati kan förekomma tidigt vid (eller till och med strax före) insjuknande i WE<sup>(47)</sup>. Korsakoff beskrev ursprungligen polyneuropati som ett presenterande symtom, därav namnet "psychosis polyneuritica"<sup>4</sup>. Neuropatin karaktäriseras av minskade eller avsaknade vadreflexer, minskad känsel eller smärtsensibilitet distalt i fötterna och ibland muskelsvaghet. Känselstörningen börjar i fötterna och kan progrediera proximalt, därefter till fingrar och händer med fortsatt spridning till proximala armar och ben.

Autonom neuropati är mindre vanligt hos WE-patienter, men kan leda till påverkan av det sympatiska nervsystemet med ortostatisk hypotension eller det parasympatiska systemet med urinretention som följd. Påverkan av vagusnerven kan orsaka dysfagi, heshet och försvagad röst<sup>48</sup>.

Andra mindre vanliga fynd. Hypotermi (1–4 procent) är sällsynt och tros vara orsakad av skada i den posteriora delen av hypotalamus<sup>1,10,49</sup>. Hypotension ses hos två procent av patienterna. Bilateral ansiktsförlamning, bulbär pares<sup>1</sup> eller förlamning i extremiteter med ökade muskelsträckreflexer och förekomst av Babinskis tecken<sup>50</sup> är andra sällsynta fynd.

## RESTTILLSTÅND EFTER WE

Om en person med akut WE inte får tiamin genom mat eller behandling leder tillståndet till döden. Även med behandling är permanenta skador vanliga<sup>1</sup>. Korsakoffs syndrom är en välkänd följd av akut WE, vilken karaktäriseras av svårigheter att minnas händelser (episodiskt minne) såväl före (retrograd amnesi) som efter (anterograd amnesi) den akuta sjukdomsepisoden.

Patienter med KS har nedsatt episodiskt minne och minskad möjlighet att memorera och lära sig nya saker. De har nedsatt insikt i detta och är indifferent till sin oförmåga. Deras initiativkraft och spontanitet kan minska och vara på gränsen mot apati<sup>1,4</sup>.

I den mest omfattande studien av akut behandling av WE och följd tillstånd efter WE behandlades patienterna



**Tabell 2**

**Kliniska kriterier för förmodad WE. Alla patienter med trolig WE skall behandlas omedelbart med höga doser av parenteralt tiamin.**

Diagnos av trolig WE hos alkoholister kräver både 1 och 2.

1.) Bevis på kroniskt alkoholmissbruk

2.) Endera av nedan listade oförklarade symtom

Akut förvirring (som inte beror på förgiftning) eller delirium tremens

Nedsatt medvetandenivå

Minnesstörning

Ophthalmoplegi, nystagmus

Ataxi (som inte beror på förgiftning) (\*)

Oförklarlig hypotermi med hypotension

\* Det skall noteras att ataxi vid akut WE karaktäriseras av obalans eller ataxi vid sittande position i sängen, stående eller vid gång. Troligen beroende på bilateral vestibulär dysfunktion (som kan bekräftas med kalorisk spolning). Ofta med lite eller ingen ataxi i extremiteterna vid häl-knä-test eller finger-näsa-test.

*"Patienter med KS har nedsatt episodiskt minne och minskad möjlighet att memorera och lära sig nya saker."*

med en mycket mindre dos tiamin (50–100 mg/dag) än vad som rekommenderas i dag (600–1 500 mg/dag). I denna studie var prognosen dålig, 24 procent dog och 81 procent av dem som överlevde utvecklade KS<sup>1</sup>.

Svårighetsgraden i dessa patienters amnesi varierade liksom graden av återhämtning av minnesfunktionen de första månaderna efter insjuknandet. Återhämtning av minnesfunktioner hos KS-patienterna varierade mellan full återhämtning (21 procent), signifikant (28 procent), liten (28 procent) respektive ingen återhämtning (26 procent)<sup>1</sup>. Majoriteten (62 procent) hade kvarstående kroniska gångstörningar, karakteriserade av långsam, bredbent gång och patologiskt fynd vid försök att "gå på lina med häl mot tå" (tandemgång)<sup>1</sup>. Ögonmuskelpareser försvann snabbt efter behandling med tiamin, återhämtningen började ofta inom ett par timmar. Nystagmus förbättrades långsammare och var i 60 procent av fallen permanent<sup>1</sup>.

#### DIAGNOS

Diagnosen akut WE förbises ofta. En studie visade att endast 20 procent av fallen var korrekt diagnostiserade innan patienten avlidit av sjukdomen, trots att de flesta patienterna läkarbedömts på

sjukhus kort tid innan de avled<sup>51</sup>. I kliniska studier har endast en tredjedel av fallen uppvisat alla tre huvudsymtomen<sup>1</sup> (jämför ovan) och i retrospektiva studier av patienter med diagnos av WE vid obduktion hade endast 16 procent av fallen alla tre huvudsymtomen för WE noterade i sina journaler<sup>51</sup>.

Det förekommer troligen ofta en inadekvat neurologisk utvärdering av alkoholister med WE, eftersom rubbning av mental status är det mest noterade kliniska fyndet i journaler, medan övriga symtom som kräver noggrannare undersökning som nystagmus, ataxi och gångrubbningar mer sällan har angetts<sup>5,6,11,51</sup>.

Det är viktigt för läkare att känna igen de kliniska symtomen vid WE och överväga diagnosen WE när alkoholister kommer till sjukhus med gångrubbningar och/eller förvirring. Då krävs en genomgående neurologisk bedömning med syfte att leta efter mer specifika symtom på WE och att även ha i åtanke att endast en minoritet av patienterna med WE har alla tre huvudsymtomen vid undersökning.

Det är dessutom viktigt att observera att en del typiska fynd vid WE lätt kan hänföras till alkohol- eller drogförgiftning, infektion, rubbning av elektrolytbalans, etc.

#### NEUROLOGISK UTVÄRDERING

Förändrat psykisk status, som förvirring och eventuellt minskad medvetandegrad skall noteras. Speciell uppmärksamhet skall ägnas närvaro av ögonmuskelpareser eller nystagmus och patientens möjlighet att sitta upp i sängen, stå och gå normalt utan hjälp, inklusive förmåga till normal tandemgång.

Efter klinisk utvärdering skall kompletterande tester utföras med tanke på möjliga differentialdiagnoser och tänkbara komplikationer av WE. Mätning av serumkoncentration av magnesium skall utföras och man skall vara frikostig med akut CT av hjärnan (bl a med tanke på ev subduralhematom). MR av hjärnan med kontrasttillförsel skall också utföras akut eller subakut vid misstanke om WE (se nedan).

#### KRITERIER FÖR DIAGNOS AV WE

2001 publicerade The Royal College of Physicians riktlinjer för att diagnostisera och behandla WE på akutmottagningar<sup>52</sup>. Viktiga tillägg till dessa kriterier har gjorts av Thomson and Marshall med rekommendationer om behandling av patienter som riskerar att utveckla WE<sup>53</sup>. Enligt deras rekommendationer skall höga doser av tiamin omedelbart ges vid misstanke om WE.

Patienter med sjukhistoria eller tecken som tyder på alkoholmissbruk och något av följande symtom (utan annan säker förklaring): akut förvirringstillstånd (som inte beror på förgiftning), delirium tremens, minnesstörning, nedsatt medvetandegrad, ophthalmoplegi eller nystagmus, ataxi (som inte beror på förgiftning), eller oförklarlig hypotermi med hypotension skall antas ha WE och behandlas därefter<sup>52,53</sup> (tabell 2).

Det bör noteras att ataxi vid WE karakteriseras av obalans eller ataxi vid sittande i sängen, stående eller vid gång och att detta troligen beror på akut bilateral vestibulär dysfunktion, ofta med liten eller ingen ataxi i extremiteterna vid häl-knä-test eller finger-näsa-test<sup>1</sup> (jämför ovan).

Caine et al. publicerade operativa kriterier för diagnos av WE och KS hos alkoholister 1997 (tabell 3). Deras syfte var att höja precisionen i diagnosen. Enligt dem måste minst två av följande fyra kriterier finnas för diagnosen:

**Tabell 3**
**Kriterier för WE. Diagnosen WE kräver minst två av följande fyra symtom.**

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nutritionsstörning</b>                                | Historik av dålig kosthållning<br>BMI lägre än 2 SD under normal<br>Onormala labvärden för tiamin                                                                                                                                                  |
| <b>Ögonmotorikstörning</b>                               | Ophtalmoplegi<br>Nystagmus<br>Blickpares                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Cerebellär dysfunktion</b>                            | Svårigheter att sitta, gå eller stå. <sup>(*)</sup><br>Ataxi eller onormalt svar vid häl-knä-test, förbipekning eller dysdiadokokinesi.                                                                                                            |
| <b>Förändrad mental status eller mild minnesstörning</b> | Förvirring<br>Desorientering i två av tre fält<br>Nedsatt medvetandegrad - koma<br>Onormalt sifferomfång<br>Oförmåga att minnas fler än två eller fler ord i minnestest med fyra saker.<br>Försämring i neuropsykologiska test av minnefunktionen. |

<sup>\*</sup>Det skall noteras att obalansen i akut WE i de flesta fall är orsakad av akut bilateral vestibulär dysfunktion (som kan utvärderas med kalorimätning), men här är obalansen klassificerad efter cerebellär dysfunktion

än 25 procent) vid tillägg av en mätande dos av TDP (förhöjd TDP-effekt)<sup>55</sup>.<sup>56</sup> Koncentrationen av tiamin, tiaminmonofosfat och TDP kan också mätas direkt i blod eller hemolyserade erythrocyter med kromatografi<sup>57</sup>. Dessa metoder har emellertid ett begränsat eller inget värde i det akuta skedet vid diagnostisering av WE.

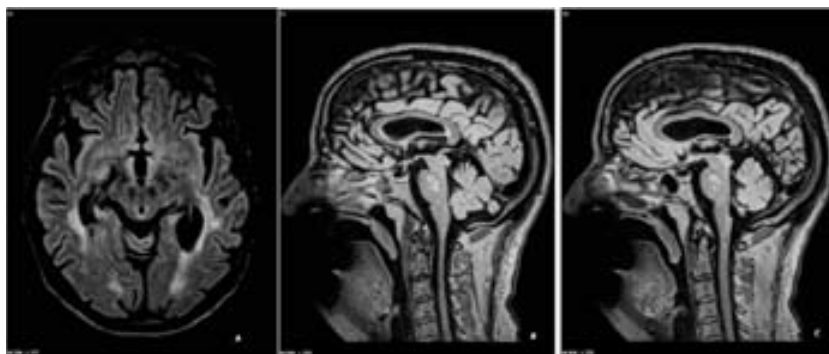
**Magnetic resonance imaging (MR).** Diagnosen WE är klinisk, baserad på patientens sjukhistoria, neurologisk bedömning, svar på tiaminbehandling och den karaktäristiska utvecklingen av sjukdomen. MR är ett mycket viktigt tillägg för att fastställa diagnosen, speciellt om sjukdomsbilden är atypisk. MR kan också påvisa andra möjliga orsaker till symtomen.

1. *Nutritionsstörning (dietary deficiency).*
2. *Ögonmotorikstörning.*
3. *Cerebellär dysfunktion (cerebellar signs).*
4. *Förändrat mentalt status eller minnesstörning.*

Diagnosen KS ställs om patienten uppfyller kriterierna för WE och dessutom har minnesstörning och desorientering som inte beror på samtidigt akut förrvirringsstillstånd. Vid diagnosen KS har patienten normal medvetandegrad och minnesstörningen upphör inte vid behandling med tiamin. Dessa diagnoskriterier validerades retrospektivt på 106 avlidna alkoholister genom journalgenomgång som jämfördes med neuropatologiska fynd.

Sensitiviteten hos diagnoskriterierna vid diagnostisering av WE var 85 procent, specificiteten 100 procent och för KS var sensitiviteten 88 procent. Sensitiviteten för diagnos av WE vid samtidig leverencefalopati var bara 50 procent. Likheten mellan kliniska fynd vid leverencefalopati och WE är en tänkbar förklaring till denna låga sensitivitet<sup>54</sup>.

Dessa diagnoskriterier har inte validerats prospektivt och har troligen inte hög specificitet för diagnos av akut WE vid andra samtidiga orsaker till encefalopati hos alkoholister, speciellt inte hos alkoholister med kvarstående symtom som nystagmus eller gångstörning efter en tidigare episod av WE eller med



**Figur 3.** FLAIR-sekvens i axiellt och sagittalt plan visar tecken på WE. En förstärkt signal kring tredje ventrikeln och medialt i båda talami (tjock pil). Dessutom en förstärkt signal kring mellanhjärnans akvedukt (smal pil) och i den tektala plattan (<). Mamillarkropparna är mindre än normalt (>).

samtidig alkoholrelaterad cerebellär degeneration.

Fördelen med de ovanstående kriterierna är dock att de flesta patienter med akut WE får rätt behandling och därför har större möjlighet att undvika neurologiska följdverkningar. Många patienter kommer att få onödigt höga doser av tiamin, men tiaminbehandling är inte kostsamt och sällan kopplat till allvarliga biverkningar.

**Laboratoriemätning av tiaminbrist.** Man kan mäta aktiviteten av transketolas (TK) i hemolyserat blod. Vid tiaminbrist är TK-aktiviteten signifikant nedsatt i det hemolyserade blodet och visar onormal ökning av enzymaktivitet (mer

De typiska MR-förändringarna vid akut WE är symmetriska signalförändringar (signalökning på T2-viktade och signalminskning på T1-viktade sekvenser) runt tredje ventrikeln, i mamillarkropparna, mediala talamus och runt akvedukten i mesencefalon (områden med neuropatologiska lesioner)(50, 58, 59). Förändringar i dessa områden kan också påvisas med FLAIR-sekvenser eller diffusionsviktade bilder<sup>59, 60</sup> (figur 3 och 4).

Kontrastuppladdning ses hos 63–67 procent av patienter med MR-förändringar vid akut WE. Den är oftast begränsad till mamillarkropparna och är ibland den enda diagnostiska förändringen vid MR-undersökning<sup>50, 59</sup>. I två

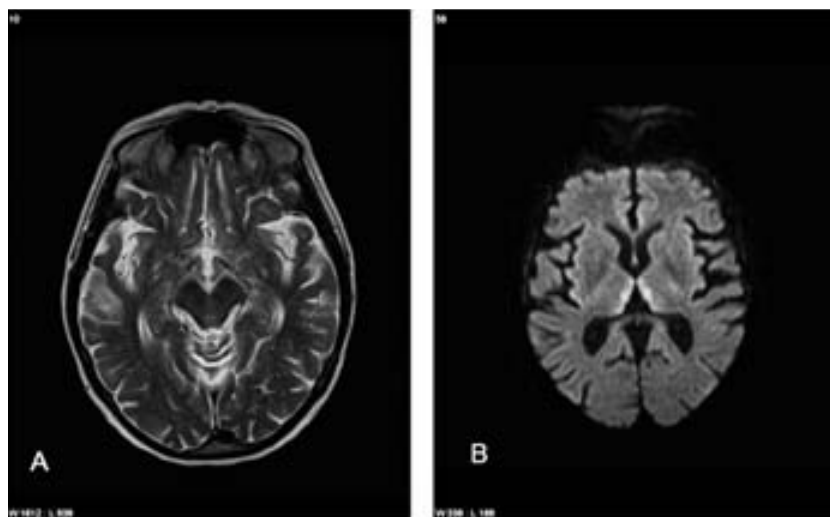


## EN TIMMES BEHANDLING, TRE MÅNADERS SMÄRTLINDRING.

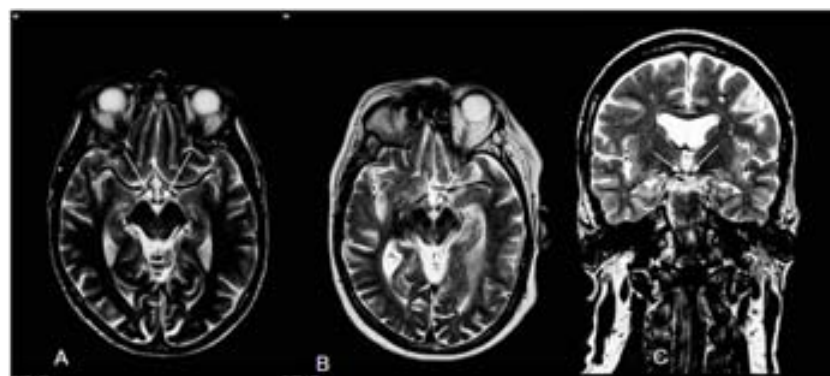
Behandla lokal perifer neuropatisk smärta lokalt, undvik systemiska biverkningar. QUTENZA™ (kapsaicin) kutant plåster. QUTENZA™ (kapsaicin) är en kutan film med hög koncentration av kapsaicin som aktiverar TRPV1 receptorerna och desensibiliserar nerverna i huden. QUTENZA verkar snabbt och ger långvarig lindring till patienter med perifer neuropatisk smärta. QUTENZA kan ordinerar till vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta.<sup>1-4</sup>



**Referenser:** 1. QUTENZA SPC. 2. McCormack PL. Drugs 2010;70(14):1831-1842. 3. Backonja M et al. Lancet Neurol 2008;7(12):1106-1112. Erratum in Lancet Neurol 2009;8:31. 4. Simpson DM et al. Neurology 2008;70(24):2305-2313. **Qutenza™** (kapsaicin) kutant plåster. **Indikationer:** Qutenza är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta hos vuxna icke-diabetiker, antingen enbart eller i kombination med andra läkemedel mot smärta. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** vårdpersonal ska bära nitrilhandskar vid hantering av plåstren och vid rengöring av behandlingsytor. Qutenza ska endast användas på torr, intakt (hel) hud och inte i ansiktet, på skalpen ovanför hårfästet och/eller i närheten av slemhinnor. Det är viktigt att undvika oavsiktlig kontakt med plåster eller andra material som har varit i kontakt med de behandlade hudytorna. Inhalation av luftburet kapsaicin kan utlösa hosta eller nysningar. Använda plåster ska kasseras omedelbart efter användning i en lämplig behållare för läkemedelsavfall. Om en brännande känsla uppstår i ögonen, på huden eller i luftvägarna ska den påverkade personen föras bort från Qutenzas omedelbara närhet. Ögon eller slemhinnor ska sköljas eller tvättas med vatten. Lämplig vård ska ges om personen får svårt att andas. Som en följd av ökad smärta i samband med behandlingen kan övergående blodtryckshöjningar (i genomsnitt <8,0 mm Hg) inträffa under och kort efter Qutenza-behandling. Blodtrycket ska övervakas under behandlingen. För patienter med instabil eller dåligt kontrollerad hypertoni eller som nyligen har drabbats av hjärt-kärlhändelser ska risken för önskade hjärt-kärlreaktioner på grund av behandlingsprocedurens stressutlösande potential beaktas före Qutenza-behandling. Patienter med ökad risk för biverkningar på grund av mindre förändringar av sensorisk funktion ska iaktta försiktighet vid användning av Qutenza. **Farmakoterapeutisk grupp:** övriga lokalanestetika. **ATC-kod:** N01BX04. **Förpackningar:** 1 kutant plåster (280 cm<sup>2</sup>) innehåller totalt 179 mg kapsaicin, samt 50 g tub med rengöringsgel innehåller 0,2 mg/g butylhydroxianisol. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt, ingår i läkemedelsförmånen för patienter som inte tolererar eller får tillräcklig smärtlindrande effekt av antingen amitriptylin eller gabapentin. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Per Albin Hanssons väg 41, 205 12 Malmö. Texten är senast uppdaterad 2011-04-26 och baserad på produktresumé daterad 2011-02-21. För ytterligare information, förpackningar och priser se [www.fass.se](http://www.fass.se). Astellas Pharma AB, Medeon Science Park, 205 12 Malmö. Telefon 040-650 15 00. Fax 040-650 15 01. [info@se.astellas.com](mailto:info@se.astellas.com). [www.astellas.se](http://www.astellas.se). [www.qutenza.se](http://www.qutenza.se). QTZ-100796 11.2011



Figur 4. (A): T2-viktad bild som visar relativt små mamillarkroppar. (B): Diffusionsviktad bild (DWI) som visar begränsad diffusion av mediala talami och stark signal i mediala och posteriora delen av talamus båda sidor. Tidig diagnos är avgörande vid WE för att undvika kvarstående hjärnskador. DWI har visat sig vara den mest känsliga metoden för att avbilda tidiga intracellulära ödem. DWI kan minska tröskeln för upptäckt och är därför en värdefull analysmetod för upptäckt av tidig WE.



Figur 5. Förändringar av mamillarkropparna vid Wernicke-Korsakoffs syndrom. Mamillarkropparna ses bäst vid T2-viktade bilder. (A): Bilden visar en frisk person. Vid akut WE kan man se en kontrastförstärkning i mamillarkropparna på T1-viktade bilder (inte visad här). (B-C): Bland patienter som har eller har haft WE kan man urskilja mindre mamillarkroppar jämfört med friska personer.

studier av MR:s betydelse vid diagnos av WE var sensitiviteten 53–58 procent och specificiteten 93 procent för att hitta MR-förändringar hos patienter med WE<sup>61,62</sup>. Därför har patienter med akut WE ofta normalt fynd vid MR, vilket således inte utesluter en möjlig diagnos av akut WE.

Under sjukdomens förlopp (veckor till månader) visar ofta MR degenerativa förändringar i hjärnan (atrofi av mamillarkropparna, vidgning av tredje ventrikeln eller akvedukten och en möjlig degeneration av vermis cerebelli)<sup>63</sup> (figur 5). När dessa förändringar på MR ses hos en patient med misstänkt WE, stödjer eller bekräftar detta den kliniska

diagnosen (Storleken och eventuell atrofi av mamillarkropparna kan bedömas genom att mäta volymen av den enskilda mamillarkroppen på MR, enligt följande ekvation:  $V = 4/3 (\pi a^2 b)$  där  $\pi$  är numret pi,  $a$  är den kortare och  $b$  den längre radie på coronal skivor. Normala sammanlagda volymen av båda mamillarkropparna hos vuxna är  $63,5 \pm 17,6 \text{ mm}^3$  men i efterförloppet av WE kan ses betydande atrofi eller minskning av volymen, eller:  $24,3 \pm 11,1 \text{ mm}^3$ ,  $21,3 \pm 5,8 \text{ mm}^3$  och  $20,7 \pm 14,8 \text{ mm}^3$  enligt tre studier. Det är viktigt att veta att mamillarkropparna hos kroniska alkoholisterna som inte har neuropatologiska förändringar vid obduktion inte var signifikant mindre än kontrollerna (icke WE, icke alkoholisterna). Slutligen, mamillarkropparna är mindre än  $23 \text{ mm}^3$  hos 64,5% av individerna i efterförloppet av WE, 2,3% av patienter med kronisk alkoholism utan bekräftelse om tidigare WE vid obduktion och endast 1,2% av kontrollerna (icke WE, icke alkoholisterna)).<sup>64-68</sup>.

**Diagnostisk bekräftelse av förmodad WE.** För att bekräfta diagnosen förmodad WE kan följande kriterier användas: a) effekt av behandling med tiamin, b) sjukdomsförloppets utveckling, c) eventuella neurologiska följsymtom och d) eventuella typiska fynd på MR eller vid obduktion (tabell 4).

Tabell 4

**Konstaterande av en förmodad WE. Typiskt sjukdomsförlopp, MR-förändringar eller resultat av neuropatologi kan bekräfta den kliniska diagnosen WE. Viktigt, alla patienter med en möjlig WE skall behandlas med höga doser av parenteralt tiamin utan dröjsmål. Dvs. behandlingen påbörjas utan att man först fått diagnosen konstaterad.**

**Typiska MR-förändringar i akut WE**

Typiska symmetriska förändringar på MR runt tredje ventrikeln i mamillarkropparna, mediala talami eller runt mellan hjärnans akvedukt.

**Typisk förbättring av blickparet eller nystagmus efter tiaminbehandling.**

Normalisering efter blick pares är oftast fullständig inom 10 dagar. Normalisering av nystagmus kan ta upp till 12 veckor och vissa patienter återställs aldrig.

**Typiska neurologiska nedsättningar under den akuta sjukdomsfasen.**

En ny eller sämre ihållande anterograd försämring av minnet. (Korsakoff Amnesic Syndrome), gång eller hållningsataxi eller nystagmus under sjukdomsförloppet.

**Typiska degenerativa förändringar på hjärnan synliga på MR i sjukdomsförloppet.**

Några veckor eller månader efter en akut WE kan MR visa atrofi på mamillarkropparna eller vermis cerebelli, en vidgning av tredje ventrikeln eller mellan hjärnans akvedukt.

**Diagnostiska neuropatologiska förändringar**

Neuropatologi kan visa diagnostiska akuta eller kroniska histopatologiska förändringar.



## DIFFERENTIALDIAGNOSER

Alkoholintoxikation eller intoxication med andra droger kan orsaka alla huvudsymtom vid WE. En del sjukdomar kan också likna WE och KS kliniskt, eller uppvisa liknande förändringar på MR. De viktigaste är:

1. *Bilateral paramedian talamisk infarkt*, som kan ha liknande kliniska symtom som akut WE<sup>(69-71)</sup>.

2. *Anterior talamisk eller infarkt i talamus och mamillarkropparna* som kan ge liknande kliniska symtom som KS<sup>(69,72,73)</sup>.

3. *Cytomegalovirusencefalit (CMV)*, ofta förekommande hos immunosupprimerade patienter, framförallt vid HIV/AIDS, kan ha liknande kliniska symtom och/eller visa liknande förändringar på MR som vid akut WE<sup>(74,75)</sup>.

4. *Demyeliniserande sjukdomar, Behçets sjukdom och herpesencefalit (HSV)* är också möjliga differentialdiagnoser.

5. *Leverencefalopati* kan vara svår att skilja från akut WE<sup>(54)</sup>, speciellt hos alkoholister som haft en tidigare sjukdomsperiod med WE eller alkoholrelaterad cerebellär degeneration och därefter kvarstående nystagmus, obalans eller ataxi.

## BEHANDLING AV TROLIG WE

Alla alkoholister med trolig WE skall behandlas parenteralt med högdos tiamin utan fördröjning. Detta gäller alla alkoholister med förmodad WE (tabell 2 och 3), allvarlig huvudskada eller andra omständigheter som omöjliggör en adekvat neurologisk utvärdering vilket gör att WE inte med rimlig säkerhet kan uteslutas<sup>(52)</sup>.

Läkare skall alltid vara uppmärksamma på möjligheten av WE hos alkoholister med leverencefalopati och vara frikostiga med att behandla dessa patienter med höga doser tiamin och utvärdera behandlingssvaret<sup>(54)</sup>. Tiamin skall inte ges peroralt vid WE eftersom absorptionen av tiamin från tarmarna är låg och oförutsägbar hos alkoholister. För att behandlingen skall vara adekvat skall tiamin ges intravenöst eller intramuskulärt<sup>(56,52,76)</sup>.

*Rekommenderad tiaminbehandling.* Det finns inga randomiserade kontrol-

lerade kliniska studier eller andra säkra kliniska studier som visar vilken kritisk dos som behövs för att minimera neurologiska skador efter WE<sup>(77)</sup>. Nya riktlinjer för dosering av tiamin vid WE grundas på flera olika iakttagelser enligt nedan, vilka stödjer användandet av betydligt högre doser än vad som tidigare föreslagits:

1. Iakttagelsen av den dåliga prognosen hos patienter som behandlas med de låga doser (50–100 mg/dag) som tidigare användes.
2. Bättre kunskap om tiaminets farmakodynamik hos patienter med tiaminbrist.
3. Kunskap om skillnader i tiaminets farmakodynamik hos alkoholister jämfört med icke alkoholister.
4. Publicerade fall och klinisk erfarenhet (inklusive vår erfarenhet från isländska fall som planeras att publiceras) som pekar på att neurologiska skador minskar till följd av högre tiamindoser.
5. Få biverkningar vid parenteral tiaminbehandling. Det skall betonas att anafylaxi är en väldigt sällsynt biverkan när tiamin ges intravenöst eller intramuskulärt<sup>(35,39,52,78-81)</sup>.

Två riktlinjer har nyligen publicerats för behandling av akut WE<sup>(52,82)</sup>.

Den ena rekommenderar tiaminhydroklorid 500 mg givet tre gånger per dag intravenöst tre dagar i följd. Om svaret på behandlingen är positivt kan dosen sedan minskas till 500 mg/dag intravenöst eller intramuskulärt i ytterligare fem dagar. Om det inte blir något svar på behandlingen efter de första tre dagarna skall behandlingen avbrytas och en alternativ diagnos övervägas.

Den andra riktlinjen rekommenderar tiaminhydroklorid 200 mg givet tre gånger per dag intravenöst tills det inte noteras någon ytterligare förbättring av symtomen. Tiaminhydroklorid kan administreras långsamt intravenöst<sup>(80,81)</sup> men båda riktlinjerna rekommenderar infusion av tiamin med normal saltlösning eller fem procent glukos givet över 30 minuter.

Korrigerig av magnesiumbrist med intravenös infusion av magnesiumsulfat är logiskt att ge vid akut WE eftersom magnesiumbrist tycks öka risken för neurologiska skador vid tiaminbrist<sup>(27-30)</sup>

och svaret på tiaminbehandlingen kan vara otillräckligt hos patienter med signifikant magnesiumbrist<sup>(31-33)</sup>.

Ytterligare studier av betydelsen av magnesiumbrist vid WE och neurologisk skada vid kronisk alkoholism verkar vara ett angeläget område för fortsatta studier. Att återställa magnesiumbalansen med peroral terapi för att minimera skadorna vid WE är inte lämpligt på grund av stor risk för absorptionsstörningar och starkt behov av snabb återställning vid WE. Det tar flera dagar av parenteral terapi för att rätta den intracellulära magnesiumbristen<sup>(83,84)</sup>.

## PROFYLAKTISK BEHANDLING

Profylaktisk tiaminbehandling skall ges omedelbart till alla alkoholister med signifikant risk för WE, inklusive dem som behöver medicinsk avgiftning, har tecken på undernäring eller får intravenös glukoslösning. Aptitlöshet, illamående och kräkningar kan vara första tecknen på tiaminbrist<sup>(85)</sup>. Som tidigare diskuterats är det inte lämpligt att ge tiamin peroralt till inskrivna alkoholister för att förhindra WE. Tiamin 200–250 mg (lämpligt att ge 100 mg 1x2) rekommenderas därför dagligen i tre till fem dagar intramuskulärt för att minimera risken för WE hos alkoholister inlagda på sjukhus<sup>(53,79,86)</sup>.

Det är rimligt att rekommendera patienter med aktiv kronisk alkoholism att använda peroralt vimamintillskott som innehåller åtminstone 15 mg tiamin daglig dos. Tiamintillskott kan minska risken för att utveckla tiaminbrist och därmed många av de kroniska neurologiska komplikationerna vid alkoholism<sup>(1,26)</sup>. För att öka följsamheten kan det vara lämpligt att föreslå närstående att köpa tillskottet eller inkludera det tillsammans med administration av andra mediciner till exempel i apodos.



**BJÖRN THORARINSSON**

ST-läkare Neurologi

Neurologikliniken SUS, Lund

bjorn.thorarinsson@skane.se

Fullständig referenslista hittas på

[www.neurologiisverige.se](http://www.neurologiisverige.se)

## Ipsen är ett forskningsintensivt läkemedelsföretag

Ipsen är ett innovationsdrivet internationellt specialistläkemedelsföretag. Företaget har över 20 produkter på marknaden globalt och satsar cirka 20 procent av sin totala omsättning på forskning och utveckling per år. Ipsen har 4400 anställda i världen, ca 700 av dessa är anställda inom forskning och utveckling. Ipsen fokuserar på terapiområdena endokrinologi, onkologi och neuromuskulära sjukdomar.

Läs mer på [www.ipsennordic.com](http://www.ipsennordic.com)

# Ipsen söker Medical Advisor

Vi söker en Medical Advisor till vår nordiska medicinska avdelning. Du kommer som en del av ditt arbete stödja den kliniska forskningen inom Norden med både företags- och prövarinitierade kliniska prövningar. Du kommer även att arbeta ute på fältet med möten och föreläsningar hos läkare och beslutfattare med syfte att informera om företaget, vår forskning och de medicinska aspekterna av våra produkter. Inom ramarna för tjänsten kommer du också att hålla utbildningar externt och internt. Tjänsten innebär visst resande, företrädelsevis inom Norden.

Vi söker dig som är specialistutbildad läkare. Specialistkompetens inom neurologi, endokrinologi eller onkologi liksom forskningserfarenhet och erfarenhet från läkemedelsindustrin är meriterande.

Som person är du utåtriktad, målorienterad, kreativ och van vid att ta egna initiativ. Du har lätt för att uttrycka dig i tal och skrift på engelska och svenska och är van vid att arbeta i team.

**Ipsen Norden** har 39 anställda. Vi sitter i fräscha lokaler på våning 15 i Kista Science Tower. Hos oss får du en dynamisk arbetsplats med många arbetsmässiga och personliga utmaningar i en organisation som satsar på forskning och utveckling. Medicin, marknad och sälj arbetar integrerat i produkt team. Du kommer att bli en nyckelperson i en informell organisation som har höga ambitioner och korta kommunikations- och beslutsvägar. Är du rätt person kommer de internationella utvecklingsmöjligheterna inom Ipsen vara mycket goda.

För ytterligare information om tjänsten,  
kontakta Viveka Åberg, Nordic Medical Director,  
Tel. 0707 36 30 80.

Sänd din ansökan tillsammans med ett CV senast 15/1  
till: [viveka.berg@ipsen.com](mailto:viveka.berg@ipsen.com).



# Introduktion av AVONEX<sup>®</sup> (interferon beta-1a) PEN

- ▶ En enkel injektionsprocedur med ett klick
- ▶ Lätt att lära sig
- ▶ En gång i veckan-dosering<sup>1</sup>



**Referens:** 1. Produktresumé för AVONEX<sup>®</sup> (interferon beta-1a)

AVONEX<sup>®</sup> Rx(F), (interferon beta-1a) L03AB07. SPC 2011.

**Indikation:** För behandling av skovvis förlöpande multipel skleros. Avonex är också indicerat för behandling av patienter som har upplevt en enda demyeliniseringsepisod med en aktiv inflammationsprocess om den är allvarlig nog att motivera behandling med intravenösa kortikosteroider, om alternativa diagnoser har uteslutits, och om patienterna bedöms uppvisa hög risk för att utveckla kliniskt definitiv MS. Dosering: Den rekommenderade dosen för behandling av skovvis förlöpande MS är 30 mikrogram (0,5 ml lösning) injicerat intramuskulärt (i.m.) en gång per vecka. Förpackningar: 1) Injektionsvätska, lösning, 30 mikrog -4x0,5 ml förfylld spruta, 2) Injektionsvätska, lösning, 30 mikrog -4x0,5 ml förfylld penna. För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, dosering och pris se [www.fass.se](http://www.fass.se).

biogen idec

A BODY. A MIND. A HUMAN BEING.

**AVONEX**  
(interferon beta-1a)



# Ökad livskvalitet för patienter med stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros<sup>1</sup>



**BOTOX® (botulinumtoxin typ A) är det enda botulinumtoxin som är godkänt i Sverige för behandling av neurogen överaktiv urinblåsa<sup>1,2,3,4</sup>**

## Ny indikation

- Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros<sup>1</sup>

## Resultat efter en enda behandling med BOTOX®:

- 37 % av patienterna är helt torra efter 6 veckor<sup>1</sup>
- 73 % förbättring av patientens livskvalité<sup>1</sup>

## Effekt:

- BOTOX® är en behandling som ger upp till 8–10 månaders effekt<sup>1</sup>

## Referenser:

1. BOTOX® produktresumé: 2011.11.24
2. Dysport™ produktresumé: 2010.11.26
3. Xeomin™ produktresumé: 2011.05.30
4. NeuroBloc produktresumé: 2009.07.23

BOTOX® (Botulinumtoxin typ A) Pulver till injektionsvätska, lösning 50 E (EF), 100 E, 200E (F) . **Indikationer:** Blefarospasm. Hemifacial spasm. Cervikal dystoni. Fokal spasticitet i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares. Fokal spasticitet i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke. Svår primär hyperhidros i axillerna som är resistent mot lokalbehandling. Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros. Symptomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för kronisk migrän, hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel. Rx. ATC: M03AX01. För vidare information om produkten och senaste prisuppgifter se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för senast godkänt produktresumé 2011-11.

**BOTOX®**  
*Botulinumtoxin typ A*  
*Renat neurotoxinkomplex*

Allergan Norden AB  
Johanneslundsvägen 3  
194 81 Upplands Väsby, Sweden  
Tfn: +46 8 594 100 00